

Historia de los Coreas y de la Enfermedad de Huntington



Santiago Giménez-Roldán

EL CONFUSO CONCEPTO DE COREA

Paracelso: distintas formas de baile

El término “corea” ha sido confuso desde su introducción por Paracelso (1493-1541), en el siglo XVI, hasta nuestros días.¹ Como es sabido, Teofrasto Bombasto von Hohenhan (que con gran disgusto por parte de su padre decidió cambiar su nombre por el de Paracelso para significar que estaba “más allá que Celsius”), definió varias formas de “danza” o *choreus* (de donde derivan palabras como coro, coreógrafo y coreografía): *chorea naturalis* (refiriéndose quizás a las enfermedades de Sydenham y de Huntington), *chorea imaginativa* (puede que haciendo re-

ferencia a la agitación psicomotora o incluso a los tics) y *chorea lasciva* (evocando quizás los movimientos pélvicos rítmicos de algunas crisis psicógenas).² Profesor de Basilea y “observador objetivo”, Paracelso fue un antigalenista visceral, contrario a la obsoleta “psicofisiología” galénica de los humores.

Brueghel, el mal de San Vito y la histeria epidémica

Tampoco fue afortunado Thomas Sydenham (1624-1689), “el Hipócrates inglés”, al describir la enfermedad que lleva su nombre. En su *Schedula monitoria de novae febris ingressu* (Normas de vigilancia de las fiebres que apa-

recen de nuevo), publicada en 1686, no la relacionó con la fiebre reumática, optando por denominarla "*chorea Sancti Viti*". Pretendía evocar con ello, por un lado, el término *choreus* de Paracelso y, por otro, el famoso grabado de Pieter Brueghel.

Es esclarecedor observar con atención la expresiva obra de Brueghel, tantas veces citada, suponiendo que representaba una sorprendente congregación de enfermos huntingtonianos en el día de San Vito (Fig. 1-1). Es evidente, por ejemplo, que estos pacientes no suelen requerir de la contención de dos personas, una a cada lado, cuando caminan. Tampoco es creíble que, una vez pasado el milagroso puente, quedaran al punto libres de contorsiones. Ya el propio Jean-Martin Charcot fue crítico con la "interpretación huntingtoniana" del grabado de Brueghel.³ Existen representaciones de los danzantes de Aix La Chapelle desde el siglo XI en el Echternach Scriptorium de Luxemburgo, siendo actualmente una celebración anual con aires folclóricos.⁴ Con toda probabilidad se trata de una forma de "histeria epidémica" o "histeria en masa", un fenómeno frecuentemente asociado a celebraciones religiosas de las que hemos tenido en España un buen ejemplo en los convulsionarios de Santa Orosia.⁵

Olla podrida

William Osler fue un médico internista que mostró especial interés en el sistema nervioso (escribió 200 artículos sobre temas neurológicos). Su actividad fue crucial para promover pio-



Figura 1-1 Grabado de Brueghel (1564) mostrando la procesión de "danzantes", dirigiéndose hacia el puente de Aux-la-Chapelle en el día de San Vito. Advértase cómo cada paciente es sostenido del brazo por dos personas y su inmediata curación una vez pasado el puente.

neros de la Neurocirugía, como Victor Horsley, Harvey Cushing y Wilder Penfield.⁶ En su monografía "*On chorea and choreiform affections*" (Fig. 1-2), usó el término cervantino de "olla podrida" para significar que el término "corea" se aplicaba a cualquier trastorno del movimiento.⁷ En su monografía original, que hemos tenido oportunidad de leer, el propio Osler cayó también en el error de considerar como corea los movimientos anormales de niños con parálisis cerebral atetoidea (la distonía ha sido otro término históricamente confuso). Por lo demás, identifica correctamente los coreas de Sydenham y de Huntington, además de las formas "secundarias". Intentó visitar personalmente a las familias originales de George Huntington, cosa que su médico de familia entonces le desaconsejó "por la enorme sensibilización de los enfermos al respecto". Describe los hallazgos anatomopatológicos de un hombre de 51 años con 19 años de corea crónico grave, sin hacer mención del estado de

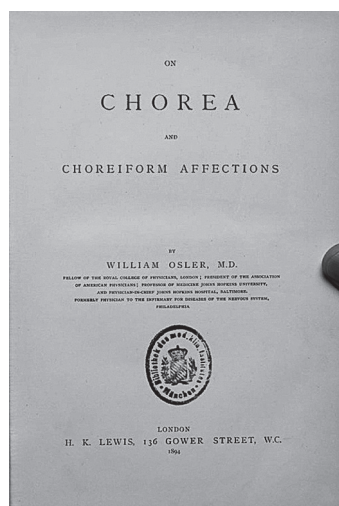


Figura 1-2 William Osler (1894): La primera monografía publicada sobre los coreas ("On chorea and choreiform affections"). Osler aplica el castizo término de "olla podrida" al entonces maremagnum conceptual de los coreas.

coreas martilleantes. Contemplando las ilustraciones de su libro no es fácil imaginar cómo serían exactamente los movimientos anormales del "corea saluatorio", la forma observada en sus casos. La singular circunstancia de haber filmado a dos de las muchachas más representativas y que la película sobreviviera milagrosamente a las bombas incendiarias de la Primera Guerra Mundial, demuestra que lo que van Gehuchten interpretó como "corea" correspondía fenomenológicamente a un trastorno del movimiento bien diferente.⁸

los ganglios basales, concluyendo que el cerebro se asemejaba al de la parálisis general progresiva. Evidentemente, el gran Osler también tenía "agujeros negros" en sus ideas sobre los coreas.

Van Gehuchten, pionero de las sesiones de vídeo

El caso de van Gehuchten, pionero de la Neurología belga y fervoroso defensor de la teoría neuronal de Cajal, es un buen ejemplo del confuso concepto de "corea" hasta bien entrados en el siglo XX. En el libro de Neurología publicado por su hijo en 1920, años después de su fallecimiento, documenta con fotografías un curioso trastorno del movimiento ocurrido casi simultáneamente en once chicas residentes en un orfanato. De acuerdo con su experiencia en otros casos, van Gehuchten clasifica los "coreas histéricos" según su fenomenología; existirían así coreas saluatorios, coreas natatorios y

LA SAGA DE LOS HUNTINGTON

Not that I considered it of any great practical importance for you, but merely as a medical curiosity, and as such it may have some interest.

Difícilmente, encontraremos en Medicina una publicación titulada con dos palabras (*On chorea*), escrita por un oscuro médico de pueblo de 21 años, y cuyo epónimo haya pasado a la historia. George Huntington, de una típica familia americana de clase media, ejerció, como su padre George H. Lee (n. 1850) y su abuelo Abel (n. 1777), como médico rural en East Hampton. George se casó con Mary Elisabeth Hackard, tuvo seis hijos y murió asmático después de una vida dedicada a sus enfermos, a la caza y a la pesca, y también fue aficionado al dibujo⁹ (Fig. 1-3). No puede decirse que fuera la vida de un científico.

Tampoco es que su trabajo fuera publicado en una revista de impacto.



Figura 1-3 George Huntington (1850-1918) ya en la época de su madurez, cuando felizmente se dedicaba a la pesca y al dibujo como médico rural.

Ocupaba apenas cuatro páginas y apareció en 1872, en el *Medical and Surgical Reporter*, una oscura revista profesional de Ohio. El lector interesado puede encontrar su transcripción entera en una revista de fácil acceso.¹⁰ Es evidente que no fue escrito por el joven George.

En el borrador del manuscrito, conservado en nuestros días, se observan acotaciones al margen escritas de mano de su abuelo Abel. Como a nuestros estudiantes, tampoco al joven George se le olvidó nunca su primer encuentro con dos mujeres –madre e hija– con la enfermedad. Acompañaba a su padre a caballo en la visita médica cotidiana, cuando aquellas mujeres fueron acercándose. Impresionado por sus incesantes contorsiones, preguntó a su padre. Recibió una respuesta escueta: *that disorder* (ese trastorno), el término con el que se conocía en el pueblo la innombrable enfermedad.

Un viaje UK-USA agitado

¿De dónde procedían las familias asentadas en East Hampton? La corea de Huntington sería una “enfermedad *made in USA*”, pero gestada en Inglaterra.¹¹ Corría el año 1630 y el puritano alcalde de Bures Saint Mary, Herbert Pelhman, un pequeño pueblo en la frontera entre Suffolk y Essex, junto con tres hombres más, embarcan en el James Winthrop Fleet rumbo a los Estados Unidos. El viaje hasta Salem, Massachusetts, duró tres meses y debió ser agitado. “Incestos, jolgorios, peleas, acusaciones de brujería” escandalizan al ex alcalde y obligan a encarcelar, llegados a tierra, a varios de los peculiares viajeros. En la pequeña población de Bures St. Mary es bien conocida Mary Haste por su proclividad a ofrecer favores sexuales y su conducta disoluta (*a lady of easy virtue*). Queda embarazada de un tal Welles y sus hijos, Nicholas, Jeffrey y “Wilkie”, emigran a Estados Unidos. Mary Haste tiene otros tres hijos, todos ellos varones, de otra relación. Se apodan *Mulefoot* (algo así como “los patamula”), los disolutos pasajeros del James Winthrop Fleet, los que se asentarían en Long Island, en la demarcación a la que la saga de los Huntington ofrecerían durante generaciones sus cuidados médicos. Como recompensa póstuma es de mencionar que una investigación exhaustiva de los registros de matrimonios habidos en la parroquia de Bures St. Mary desde 1538 no pudo documentar que hubiera existido alguien con el nombre de Mary Haste.¹

Otra interesante cuestión: ¿por qué una publicación tan modesta alcanzó

tal difusión? Aparecer en lengua inglesa tuvo influencia, pero no lo explica todo. El artículo de Huntington tuvo la fortuna de ser referenciado en alemán por Kussmaul y por Nothnagel, lo que facilitó grandemente su difusión entre los lectores europeos, en una época de gran interés sobre la eugenesia. Pero fue sin duda el gran William Osler, a la sazón profesor de Medicina en la Universidad McGill de Montreal, el elemento clave en interesarse por el significado de la publicación de Huntington. Estuvo especialmente interesado en los coreas y, como hemos visto, intentó incluso examinar personalmente a las familias originales de East Hampton.

AVENTURA EN EL LAGO MARACAIBO

En San Francisco de Maracaibo, o en Lagunetas, una noche cualquiera, cualquier hombre se consigue una hembra frente al paisaje de una hamaca sucia. Este comportamiento, esta migaja de actitud humana, será un eterno lastre de desdicha. En los estratos cerebrales del hombre o de la mujer, y también en el óvulo o en el espermatozoide, estará el lobo negro de la corea de Huntington (Americo Negrette, 1963).

Un prolífico español en el Lago Maracaibo

En el siglo XVIII llegaban hasta los confines del Lago Maracaibo, en el estado de Zulia, en Venezuela, barcos procedentes de Hamburgo en busca de “dividivi” (sic), un apreciado colorante de origen vegetal. La conducta del

marinero Antonio Justo Doria dejaba mucho que desear. Simplemente se optó por abandonarle en tierra. En Lagunetas y en San Francisco tampoco es difícil sobrevivir; se duerme en hamacas al aire libre y abundan la fruta y el pescado. Los hechos posteriores vinieron a demostrar dos cosas: que Antonio Justo Doria era portador del gen de la enfermedad de Huntington y que, además, él y sus descendientes demostraron ser enormemente prolíficos. En efecto, su unión con la mulata Petronila González produjo una abundante prole. Hay constancia de una tal María Concepción que vivió en Lagunetas hacia 1800 y que ya sufría la enfermedad.

En todo caso, se originó así el foco geográfico de enfermedad de Huntington más extenso jamás conocido, un pedigrí que hacia 1991 ya superaba los 7.000 miembros, con unos 100 individuos afectos y vivos;¹³ además, todos los pacientes procedían de una misma mutación y no habían recibido medicación alguna, de modo que podía estudiarse la evolución natural de la enfermedad. Podía observarse incluso la situación insólita de descendientes de un padre y una madre, afectos ambos de la enfermedad.

Negrette, descubridor del foco venezolano

El doctor Américo Negrette era profesor de Neurología en la Universidad de Zulia cuando tuvo noticias del foco del lago Maracaibo. Ayudado por dos alumnos (Felipe Argüello y Gerardo Fernández) viajó hasta los poblados

de Lagunetas y San Francisco, en una zona remota a orillas del lago, detallando la historia clínica de más de treinta pacientes vivos (68 de una misma familia, según su libro, quizás no todos vivos). Sus investigaciones fueron costeadas totalmente a sus expensas. El gobierno venezolano interpretó el foco como un ejemplo de “manía danzadora”, una forma de histeria en masa, desentendiéndose del asunto. Como en Long Island, también los pacientes (conocidos popularmente como “los sanviteros”) denominaban “el mal” a la enfermedad. En 1963, publicó una pequeña monografía¹⁴ de la que existe un ejemplar en la Biblioteca Marañón del Hospital General de Madrid. El libro está dedicado **A todo aquel que sufre la tiniebla coreica hereditaria**. Con toda probabilidad, fue donado en mano por el propio autor durante su estancia en Madrid. La vena poética del doctor Negrette, una muestra de la cual encabeza este apartado, se mantiene a lo largo de la modesta monografía.

Unos autores americanos “descubrieron” al Dr. Negrette poco antes de fallecer éste repentinamente en 2003 (Fig. 1-4). No deja de sorprender que omitieran mencionar la importante monografía que el neurólogo y poeta venezolano había dedicado al foco del lago Maracaibo.¹⁵ Les escribí comentando este extremo, pero no tuvieron la delicadeza de contestar. Negrette había nacido en La Cañada, localidad empobrecida en la que su padre era gobernador civil, decidiendo trasladarse a Caracas en busca de mejores oportunidades. Era un hombre de profundas convicciones religiosas, que, según las anécdotas recogidas por sus biógrafos,



Figura 1-4 El doctor Américo Negrette (1924-2003), descubridor del “foco” del Lago Maracaibo. Seguramente obtuvo una cátedra de Semiología del Sistema Nervioso en su Venezuela natal tras su paso por el Servicio de Neurología de la Clínica de la Concepción, con los Drs. Elipe y Casado. Tuvo la gentileza de dejar un ejemplar (quizás el único en España) de su monografía preliminar del foco en el poblado de Lagunetas.

aplicaba en su práctica clínica. Primero ejerció como médico general en el remoto estado de Zulia y entró finalmente en la Universidad ocupando la cátedra de semiología del sistema nervioso. Es muy probable que ocurriera tras su estancia en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, donde completó sus estudios en Neurología con Elipe y Casado. No es difícil adivinar que ya tuviera “*in mente*” investigar más en profundidad el enorme tesoro que había descubierto.

Cuenta el doctor Elipe una anécdota interesante sobre la estancia de Negrette en la Fundación. Don Carlos solía pasar visita rodeado de una pléyade de fervorosos admiradores, tanto que incluso tomaban “*ad litterem*” notas de sus preciados comentarios. El modesto Negrette se obstinaba, día tras

día, concluida la concurrida visita, en mostrarle el contenido de una maleta que portaba. “Usted perdone, Negrette, hoy tampoco tengo tiempo”. No lo tuvo nunca. El Dr. Jiménez Díaz desestimó el tesoro que guardaba aquella maleta.

La importancia del foco venezolano

El inmenso valor científico del foco de Maracaibo, afortunadamente, no pasó inadvertido para otros. Avila-Girón, también venezolano, lo dio a conocer en el primer volumen de la serie *Advances in Neurology*.¹⁶ A partir de 1981, Ira Shoulson, Anne Young y John Penny organizaron viajes anuales para observar la historia natural de la enfermedad y fue en esta población sobre la que Gussella y todo este grupo diseñaron sondas de ADN, una de las cuales (G8, un fragmento de 17 kilobases), clonó con éxito la mutación IT15 en el cromosoma 4.¹⁷ La Dra. Ramos, de Pamplona, miembro de estas expediciones, nos relató cómo en una ocasión naufragó el barco en el que viajaban, salvando milagrosamente sus vidas tras permanecer varias horas en el agua.

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON EN ESPAÑA

El primer artículo en España en el que se hace referencia a la enfermedad de Huntington data de 1910 y fue publicado por Miguel Gayarre y Espinal (1866-1936). Es dudoso, sin embargo, que el paciente de 36 años que describe –el mismo Gayarre expresó sus dudas sobre el diagnóstico– sufriera

en realidad la enfermedad de Huntington¹⁸. Niega que hubiera antecedentes familiares, asegura que el comienzo fue agudo tras un leve traumatismo craneo-encefálico ocurrido dos años atrás y, en opinión del autor, sus facultades mentales parecían intactas. La foto con la que ilustra su observación sugiere más bien distonía de torsión.

Estudio clínico patológico de la variante de Westphal

Debemos a José Sanchís Banús (1893-1932) el primer estudio formal sobre la enfermedad de Huntington publicado en nuestro país, en 1923¹⁹ (Fig. 1-5). Se trataba de un paciente natural de Berlanga del Duero, provincia



Figura 1-5 Don José Sanchís Banús (1893-1932), autor del primer estudio español documentado sobre enfermedad de Huntington (variante de Westphal, caso en el que don Pío del Río Hortega describió cambios oligodendrogiales). Sanchís Banús fue profesor jefe de Neuropsiquiatría en el Hospital Provincial de Madrid y diputado por el Partido Socialista Obrero Español.

de Soria, a donde Domingo Manrique, colaborador de Sanchís Banús, viaja expresamente para evaluar a toda la familia. Detectan allí tres familias aparentemente no relacionadas, contabilizando un total de 20 casos.

El paciente fallece durante su ingreso a causa de una neumonía y su cerebro es minuciosamente estudiado por Don Pío Del Río Hortega empleando las técnicas de tinción de la escuela española de neurohistología. Señala claramente la existencia de cambios degenerativos limitados a las capas molecular y de las pequeñas células piramidales del lóbulo frontal, participación cortical negada durante años, aunque aceptada en la actualidad. Quizás sea la primera observación en la que se describen cambios de la oligodendroglía en esta enfermedad, elemento de la glía que, como es sabido, descubrió el propio Del Río Hortega. **Hállase –dice Don Pío– hinchada, tumefacta, con aspecto globuloso en la proximidad de las neuronas afectadas, junto a las cuales parece ejercer el fenómeno impropriamente llamado neuronofagia.** Un aspecto clínico peculiar del paciente, que no escapa a Sanchís Banús, es la asociación de rigidez, en vez de la esperada hipotonía. En el examen *post-mortem*, Del Río Hortega señala claramente que los cambios degenerativos del núcleo lenticular afectan por igual al estriado y al globo pálido, lo que explicaría el desarrollo de rigidez en etapas avanzadas de la enfermedad. Por desgracia, estas observaciones pioneras de Del Río Hortega sobre la variante de Westphal, no fue documentada con imágenes, limitando la reivindicación de sus hallazgos.

“Focos” de la enfermedad de Huntington en España

El lector interesado puede encontrar referencias a trabajos aparecidos en España después de la Guerra Civil.²⁰ Seguramente, uno de los aspectos de mayor interés en las observaciones hechas durante esta época (1939-1975) sea la identificación de “focos” de la enfermedad distribuidos por la geografía española, un aspecto que interesó a don Belarmino Rodríguez Arias, uno de los fundadores de la Sociedad Española de Neurología, lo que denominaba “casuística de neuropatías heredo-familiares” y su origen geográfico.²¹ Así, además del foco de Berlanga del Dueño, se han ido identificando concentraciones de enfermos en las provincias de Alicante, Jaén, Cádiz, Salamanca, Badajoz y, al parecer, en la localidad de Daroca.

El caso del veterinario que hablaba gangoso

Por su valor humano, y como muestra del terrible impacto de saberse miembro de una familia afectada por la enfermedad, haremos referencia al enigmático artículo de Gil Fortún,²² un veterinario que ejercía en la provincia de Jaén. En 1947 publicó el árbol genealógico más extenso de una familia de nuestro país, con datos de 112 miembros a lo largo de siete generaciones y 35 individuos afectados. Buscó afanosamente en el archivo parroquial y en los archivos del juzgado del “municipio Z” (término con el que omite el origen de la familia que está

describiendo), remontándose hasta 1840 en busca de posibles casos de suicidio entre sus miembros, una tendencia que le causa especial angustia. Asegura que “el hablar gangoso” es un signo precoz, “presente por lo menos quince años antes de aparecer los primeros movimientos coreicos”. No es difícil conjeturar que nuestro veterinario estaba describiendo a su propia familia.

Es posible que viviera innecesariamente aterrado gran parte de la vida por su “hablar gangoso” y que hoy hubiera sido sencillo sacarle de su probable error.

Referencias

1. Barbeau A. History of movement disorders and their treatment. Disorders of movement. A. Barbeau Editor. Current Status of Modern Therapy, Lancaster: MTP Press Ltd. (Vol. 2), 1981:1-28.
2. Geyer JD, Payne TA, Drury I. The value of pelvic thrusting in the diagnosis of seizures and pseudo-seizures. *Neurology* 2000; 54: 227-9.
3. Aubert G. Charcot revisited: the case of Bruegel's chorea. *Arch Neurol* 2005; 62:155-61.
4. Krack P. Relicts of dancing mania. The dancing procession of Echternach. *Neurology* 1999; 53: 2169-72.
5. Giménez Roldán S. Los convulsionarios de Santa Orosia. *Neurología* 2005; 20: 99-102.
6. Feindel W. Osler and the “medical-surgical neurologists”: Horsley, Cushing, and Penfield. *J Neurosurg* 2003; 99:188-9.
7. Osler W. On chorea and choreiform affections. K. Lewis Editor, 1893.
8. Giménez-Roldán S, Aubert G. Hysterical chorea: Report of an outbreak and movie documentation by Arthur Van Gehuchten (1861-1914). *Mov Disord* 2007; 22:1071-6.
9. Durbach N, Hayden MR. George Huntington: the man behind the eponym. *J Med Genet* 1993; 30: 406-9.
10. Neylan TC. Neurodegenerative disorders: George Huntington's description of hereditary chorea. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:109-2.
11. Critchley M. The history of Huntington's chorea. *Psychol Med* 1984; 14: 725-7.
12. Caro A, Hainess S. The history of Huntington's chorea. *Medical History Update* 1975; 11: 91-5.
13. Harper PS. The Venezuela project. Huntington's disease. PS. Harper, Editor. London: WB Saunders Company, 1991: 23-4.
14. Negrette A. Corea de Huntington. Estudio de una sola familia investigada a través de varias generaciones. Segunda Edición, Universidad de Zulia, Venezuela, 1963; p. 1-226
15. Okum MS, Thommi N, Americo Negrette (1924 to 2003). Diagnosing Huntington disease in Venezuela. *Neurology* 2004; 63: 340-3.
16. Avila-Girón R. Medical and social aspects of Huntington's chorea in the State of Zulia, Venezuela. *Adv Neurol* 1973; 1: 261-6.
17. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzin RE, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983; 306: 234-8.
18. Gayarre M. Un caso de corea de Huntington. *Revista Clínica de Madrid* 1910; 1: 137-1.
19. Sanchís Banús J. Contribución al estudio del “corea crónico hereditario”. *Los Progresos de la Clínica* 1923; 25: 221-42.
20. Giménez Roldán S, Burguera JA. Historia de la enfermedad de Huntington. Con una nota sobre la contribución española. En: *Enfermedad de Huntington, un clásico renovado*. Eds. J López Del Val y JA Burguera. Línea de Comunicación, Madrid, 2003: 1-14.
21. Rodríguez Arias B, Álvarez-Lipkan A. Casuística de neuropatías familiares. *Med Clin (Barc)* 1952; 19: 81-5.
22. Gil Fortún F. La forma en la que se hereda la corea crónica de Huntington y su posible relación con la demencia suicida. *Rev Clin Esp* 1947; 27: 104-1.

