

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

E.A.P. Medicina Humana

**Epidemiología y reconstrucción
genealógica de la Enfermedad de
Huntington en el Instituto Especializado de
Ciencias Neurológicas “Oscar Trelles
Montes” 1974 – 2003**

TESIS para optar el Título Profesional de: MÉDICO – CIRUJANO

AUTOR:

Nicanor Mori Quispe

ASESOR: Dra. Martha Betty Flores Mendoza

LIMA – PERÚ 2004

Agradecimientos:

Al Departamento de Neurogeriatría y Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas.

A la Dra. Martha Betty Flores Mendoza, asesora, maestra y amiga por su puntual consejo e inigualable apoyo en la realización de esta tesis.

Al Dr. Luis Torres Ramírez, maestro y amigo por los consejos brindados y por haberme mostrado el mundo de las Neurociencias.

A César Bernilla, Luz Angélica Dávalos, Ana Urrutia y Eddy Cano por brindarme su amistad e incondicional apoyo.

DEDICATORIA

***A mis padres por el apoyo brindado, en especial
a mi madre Elizabeth por sus consejos
y ejemplo de perseverancia***

***A mis hermanos Rommel, Jenny y Marissa
por ser un constante aliciente en mi vida***

***A José, Marlene, Giancarlo, David,
Mariano e Hilda, mis mejores amigos
y compañeros en la investigación***

Resumen

Objetivos: Determinar las características epidemiológicas y genealógicas de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Huntington (EH) que han acudido al IECN en el periodo 1974 -2003

Población y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Instituto de Ciencias Neurológicas (IECN) “Oscar Trelles Montes” de todos los pacientes con diagnóstico de EH que acudieron al IECN en el periodo de 1974 – 2003.

Resultados: Se identificaron un total de 68 pacientes diagnosticados de EH, de los cuales, 42 (61.76%) eran mujeres y 26 (38.24%) eran varones. Del total de pacientes con EH, 31 (45.58%) había nacido en Lima, 18 (54.5%) de ellos eran naturales de Cañete, constituyéndose la zona con mayor cantidad de pacientes. La edad de inicio de los síntomas fue 39.54 años, observándose un inicio más precoz de la enfermedad en aquellos pacientes tenían un patrón de transmisión paterna (36 años), en comparación de aquellos que tenían transmisión materna (42 años), siendo esta diferencia significativa ($p = 0.04$, $IC: 95\%$). Se observa que la mayor cantidad de pacientes se encuentra en el intervalo comprendido entre los 20 y 50 años, quienes corresponden a la EH de inicio en la adultez (74.6%). Los síntomas de inicio de la enfermedad fueron: Movimientos involuntarios de tipo coreico 68 (100%), alteraciones de la marcha 30 (44.1%), e irritabilidad en 23 (33.8%) pacientes. Se reconstruyeron 52 árboles genealógicos representando a 60 pacientes tanto de manera ascendente como descendente, agrupando 1768 individuos. Se reportaron en las historias clínicas 241 casos de EH, de los cuales 118 (49%) eran varones y 123 (51%) mujeres. El árbol genealógico con mayor número de individuos fue el correspondiente al caso número 14 con 186 individuos,

reportándose también en el mismo árbol EH en gemelos dicigóticos. No se pudo llegar al objetivo de encontrar un ancestro común que haya introducido la EH en nuestro país.

Conclusiones: Cañete constituye una de las zonas con mayor cantidad de casos de EH en nuestro país. La mayoría de los pacientes comienza a presentar los primeros síntomas de la enfermedad en la cuarta década de la vida, en forma de movimientos coreicos y alteraciones del comportamiento en su mayoría. Esta enfermedad se presenta en plena edad productiva, cuando muchos de ellos ya han presentado descendencia, haciéndose difícil el consejo genético, mas aún si las personas no tienen acceso al diagnóstico genético de esta enfermedad, la cual puede informar con anticipación la posibilidad o no de desarrollo de la enfermedad.

Palabras Claves: *Enfermedad de Huntington, Epidemiología, Reconstrucción Genealógica*

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

Situación Problemática

El IECN al constituirse un centro especializado en neurología, permite ser el centro de referencia nacional para enfermedades neurológicas de manejo complejo, por lo cual acuden a la institución pacientes referidos de todas partes del país, lo que ha permitido observar durante mi experiencia como estudiante y externo, que los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Huntington proceden de diferentes partes del Perú, en especial de la provincia de Cañete, lo cual ha despertado mi interés en el estudio del siguiente problema:

1. *Planteamiento*

¿Cuál es la distribución geográfica y genealógica de los pacientes con Enfermedad de Huntington que acudieron al IECN en el periodo 1974 -2003?

ANTECEDENTES

Luego que George Huntington en 1872 describiera el modelo clínico de la Corea de Huntington en Long Island^{1, 2}, publicaciones posteriores han demostrado que esta enfermedad se encuentra distribuida en todo el mundo³ con una prevalencia de 4 a 7 casos por 100 000 habitantes y compromete a todos los grupos étnicos, encontrándose siempre el origen familiar⁴. La prevalencia es por lo general alta en el norte de Europa⁵ aunque se comunican zonas de baja prevalencia⁶, al igual que África⁷ y Asia⁸.

En América Latina existen publicaciones de casos de EH en diferentes partes del continente. Gatto⁹ et al, publica una serie clínica de 11 pacientes argentinos con diagnóstico de EH, teniendo como principal síntoma de inicio los movimientos de tipo

coreico. Cruz-Coke¹⁰ en Chile, reporta 10 casos de EH, que agregados a los 22 casos previos que reportaba la literatura chilena hacen un total de 32 casos correspondientes a 12 familias, de las cuales 2 familias con 10 casos eran extranjeras. Lima e Silva¹¹ en Brasil, realizan un estudio molecular en 44 pacientes con EH y además en controles con el fin de determinar el tamaño de los alelos expandidos y normales del triplete CAG del gen de la huntingtina. En México, Alonso¹² informa sobre la experiencia en 28 pacientes, correspondientes a 26 familias diferentes, presentándose en todos ellos movimientos coreicos, ya sea al inicio o en algún momento de la enfermedad.

Sin duda que el foco más grande de EH en América Latina lo constituye Maracaibo-Venezuela⁵. La concentración de pacientes con EH en Zulia, representa el más grande foco de casos derivados de un único ancestro común. La alta prevalencia de la EH en esta zona fue reportada por primera vez por Negrete^{13, 14}, llamando la atención de la comunidad mundial¹⁵. Las familias afectadas vivían en pequeños centros poblados alrededor del lago Maracaibo. La combinación de aislamiento social y geográfico permitió la expansión de este desorden genético heredado de manera dominante, que puede ocurrir cuando el gen es introducido en una población con una tasa elevada de crecimiento.

En nuestro país los primeros reportes sobre EH datan de 1950 cuando Saavedra¹⁶ comunica el primer caso de EH en un paciente de 39 años, procedente de La Unión-Arequipa, con una historia bien documentada de 9 parientes afectados de EH en su familia. La enfermedad la heredó de su padre, quien era proveniente de Cotahuasi-Arequipa. Cuba¹⁷ en 1983 presenta los primeros datos sobre la epidemiología de la EH

en el Perú, llamando la atención sobre su alta prevalencia en la provincia de Cañete-Lima. En 1986¹⁸ y 1989¹⁹, se realizaron los primeros estudios sobre genealogía de la EH identificando a Cañete como el principal foco de ésta enfermedad en Perú. En el año 1990²⁰ se realizó el último estudio epidemiológico sobre EH en Cañete, encontrándose 116 casos de EH, registrados en VII generaciones. Cabe resaltar que hasta la actualidad no se ha llevado a cabo estudios de confirmación genética de EH en nuestro país.

MARCO TEÓRICO

La Enfermedad de Huntington (EH) es una alteración neurodegenerativa progresiva, hereditaria, autosómica dominante con penetrancia completa^{5, 21, 22}, que se caracteriza clínicamente por movimientos anormales e involuntarios²³⁻²⁶, trastornos psiquiátricos y deterioro irreversible de las funciones cognitivas²⁷⁻³², los cuales conducen a incapacidad total del individuo 10 a 15 años después de la aparición de los primeros síntomas³³, produciéndose el óbito frecuentemente por causa de aspiración o neumonía, trauma como consecuencia de una caída, o sepsis como consecuencia de úlceras de decúbito. Diferentes estudios de anatomía patológica han demostrado que existe una pérdida neuronal selectiva, predominantemente en el núcleo caudado³⁴⁻³⁶ y otras estructuras de los ganglios basales³⁷, los cuales se pueden objetivar midiendo el agrandamiento del espacio ventricular³⁸ o la disminución volumétrica de los ganglios basales^{39, 40}.

El diagnóstico de la EH depende de una evaluación clínica detallada, establecer una historia familiar positiva de EH⁴¹ y la confirmación genética mediante el estudio del número de tripletes CAG por técnicas de biología molecular^{42, 43}.

La molestia inicial más frecuente es la incoordinación y los movimientos involuntarios ocasionales en diferentes segmentos del cuerpo. Estas anomalías pueden estar ausentes en reposo y, en este estadio, los individuos afectados pueden ser incapaces de realizar movimientos faciales complejos. Aunque los síntomas neurológicos son usualmente descritos como la manifestación inicial de la EH, las alteraciones del comportamiento pueden preceder los movimientos involuntarios por una década o

más^{44, 45}. Los pacientes se tornan excesivamente irritables, impulsivos, inestables o agresivos. La depresión es el síntoma psiquiátrico temprano más frecuente⁴⁶. Los síntomas de naturaleza emocional o alteraciones de la personalidad preceden o coinciden con el inicio de los movimientos coreicos en la mitad de los pacientes⁴⁷.

La edad media de inicio de la enfermedad es insidiosa, y es usualmente difícil establecer la edad exacta en la cual los síntomas se manifiestan por si mismos. El promedio de la edad de inicio varía, pero es en promedio de 38 años, aunque los síntomas se pueden desarrollar desde la primera hasta la novena década de la vida⁴⁸⁻⁵³. Entre el 5 y 10% de los casos son formas juveniles, con manifestaciones antes de los 20 años y una evolución rápida, se produce con mayor frecuencia cuando el padre es el progenitor afectado; se diferencia por presentar un menor tiempo de vida, con predominio de la rigidez desde el principio y mayor probabilidad de convulsiones^{27, 54-56}. En el otro extremo, un comienzo tardío después de los 50 años ocurre en aproximadamente el 20% de los casos⁵³.

En el año de 1993 se descubrió que la EH se producía por mutaciones caracterizadas por el aumento de repeticiones del triplete CAG, el cual codifica el aminoácido glutamina⁵⁷. En la EH, el gen afectado *HD*, se encuentra localizado en el cromosoma 4p16.3, codifica la proteína huntingtina, la cual tiene función aún desconocida, pero que posiblemente está implicada en el desarrollo embrionario normal, en la hematopoyesis y en la neurogénesis. Actualmente se sabe que la EH es una de las 9 enfermedades hereditarias neurodegenerativas que se deben al aumento de tripletes CAG^{58, 59}, siendo de todas la más prevalente. La huntingtina presenta normalmente hasta 35 residuos de

glutamina en el extremo N-terminal, mientras que la forma mutante muestra 38 o más residuos y forma agregados cuya translocación hacia el núcleo parece ser un hecho crítico que induce la muerte neuronal por apoptosis⁶⁰. Los límites de los intervalos normal y patológico han sido definidos a medida que se ha dispuesto de un mayor número de casos y se han homogeneizado las técnicas de estudio. Se ha establecido que en los cromosomas normales el tamaño del triplete oscila entre 6 y 35 repeticiones, mientras que aquellos con más de 40 repeticiones desarrollaran siempre la enfermedad, y aquellos entre 36 y 39 repeticiones tienen un riesgo incrementado de desarrollarla^{59, 61}.

Estudios realizados en población con EH indican que existe correlación entre el número de repeticiones del triplete CAG del gen de la huntingtina y la edad de aparición de los primeros síntomas; así, las formas juveniles se asocian a un elevado número de repeticiones, superior a 60; mientras que la forma senil suele tener un número inferior a las 40 repeticiones, teniendo la forma clásica entre 40 y 50 repeticiones, presentándose más precozmente cuanto mayor sea el número de repeticiones^{62, 63}. Estos datos proporcionan una explicación al fenómeno de anticipación genética^{64, 65}, el cual se observa clásicamente en muchas de las familias afectadas de EH, ya que a medida que pasan las generaciones el número de repeticiones se incrementa, acortándose paralelamente la edad de aparición de los primeros síntomas, los cuales a su vez son más agresivos, observándose de manera más llamativa cuando la transmisión del gen alterado se produce por vía paterna⁶⁶. En general en un tercio de los casos hay una ganancia media de 3 repeticiones de una generación cuando la transmisión es por vía paterna, y de 1 repetición cuando la transmisión es materna²².

Desde el descubrimiento de la mutación responsable de la EH, el diagnóstico no solo se limita a las características clínicas⁴¹ sino que se confirma necesariamente por técnicas de genética molecular con PCR que permite demostrar la expansión del triplete CAG⁴², alcanzándose una sensibilidad del 98.8% y una especificidad del 100%⁵⁷.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no se cuenta con información sobre la epidemiología de la EH en nuestro país, como tampoco existe un registro de la genealogía de las familias con EH. Desde el momento que la EH es una enfermedad progresiva e incurable y que comienza usualmente en la adultez ocasionando discapacidad en plena edad productiva, la identificación de los familiares en riesgo de desarrollar EH permite brindarles un consejo genético oportuno que a largo plazo ayude a disminuir la incidencia de esta enfermedad en nuestro país. Además la identificación de familias con EH, las convierte en una población de gran interés para futuros estudios de homo o heterogeneidad entre ellas y en relación con otras familias del continente.

OBJETIVOS

1. General

- Determinar las características epidemiológicas y genealógicas de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Huntington (EH) que han acudido al IECN en el periodo 1974 -2003.

2. Específicos

- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de EH según grupo étnico.
- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de EH según sexo.
- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de EH según lugar de nacimiento y procedencia.
- Determinar el árbol genealógico de los pacientes con diagnóstico de EH que acudieron al IECN en el periodo 1974 -2003.
- Determinar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de EH que acudieron al IECN en el periodo 1974 -2003.
- Determinar la edad de inicio y el patrón de herencia de los pacientes con diagnóstico de EH que acudieron al IECN en el periodo 1974 -2003.

CAPÍTULO II: METODOLOGÍA

1. **Tipo de estudio:** Estudio descriptivo, retrospectivo.
2. **Población:** Todos los pacientes con diagnóstico de EH que acudieron al IECN en el periodo de 1974-2003

Unidad de análisis

Historias Clínicas de pacientes con diagnóstico de EH en el IECN en el periodo 1974-2003

- Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados de EH y que contaban con información clínica detallada en relación a edad, sexo, historia familiar, hallazgos clínicos y curso hospitalario.

- Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que no contaban con una historia clínica detallada en relación a edad, sexo, historia familiar de enfermedad, hallazgos clínicos y de curso hospitalario.

3. **Variables:** Intervenientes epidemiológicas, clínicas y genealógicas

4. **Operacionalización de Variables:**

Epidemiológicas:

- a) Edad: Tiempo en años cumplidos al momento de la elaboración de la historia clínica según propia referencia del paciente.
- b) Sexo: Referido por el paciente al momento de elaboración de historia clínica. Se distinguió entre femenino y masculino

Clínicas:

- c) Raza: Referida por el médico que elaboró la historia clínica, se distinguió entre mestiza, blanca, negra, asiática e indígena.
- d) Dominancia Manual: Preferencia voluntaria o involuntaria para utilizar la mano derecha o la izquierda, según referencia del paciente.
- e) Diagnóstico anterior de EH: Diagnóstico anterior de EH por parte de algún personal de salud, según propia referencia del paciente.
- f) Edad de diagnóstico: Edad al momento del primer diagnóstico de EH, según propia referencia del paciente.
- g) Edad de inicio de los síntomas: Edad de presentación de los primeros síntomas de EH, sean de movimientos involuntarios, conductuales o cognitivos.
- h) Síntomas de inicio: Síntomas con los que se inicio la enfermedad, se distinguió entre: corea, problemas para la marcha, inestabilidad, depresión, torpeza al caminar, dificultad para hablar, pérdida de memoria, problemas para sostener objetos, pérdida de motivación, paranoia, disminución de la inteligencia, cambios en ritmo del sueño, alucinaciones, pérdida de peso, problemas sexuales, tristeza, otros problemas mentales y otros problemas físicos.
- i) Síntomas actuales: Se refiere a la sintomatología con la que cursó el paciente al momento que acudió al IECN. Los tipos de síntomas son los mismos que para los síntomas de inicio.
- j) Trastornos de movimiento: Se refiere a la presencia de alteraciones de movimiento al momento de acudir a consulta o ser internado en el IECN. Se distingue entre: corea, rígido akinético, tics, distonía y atetosis.

- k) Parte del cuerpo inicialmente comprometida: Se refiere al segmento corporal en que inicialmente se presentaron los movimientos involuntarios.
- l) Tipo de diagnóstico imagenológico: Se refiere al estudio de imágenes al que fue sometido el paciente. Se distinguió entre tomografía computada y resonancia magnética, y si hubo estudio del diámetro bicaudado.

Genealógicas:















- m) Historia familiar: Antecedentes de Enfermedad de Huntington en la familia, según propia referencia del paciente.
- n) Patrón de transmisión: Progenitor del que proviene la enfermedad, se distingue entre paterna y materna.

5. Procedimiento de recolección de datos

Se seleccionó las historias clínicas de los pacientes con EH, que cumplieron con los criterios de inclusión antes señalados, luego se procedió a registrarlos en una ficha estructurada, precodificada, información sobre datos generales de los pacientes, características epidemiológicas, clínicas y genealógicas (Ver anexo No 1). El trabajo fue realizado por el investigador los días lunes, miércoles y viernes haciendo un total de 6 horas semanales hasta completar con todas las historias desde enero de 1974 hasta diciembre del 2003.

Para la elaboración de los árboles genealógicos se utilizó el software Cyrillic 3.0 para Windows.

Las simbologías utilizadas en la elaboración de los árboles genealógicos fueron:

| | | | |
|---|--|---|-------------------------|
|  | Sujeto de sexo masculino |  | Sujeto de sexo femenino |
|  | Hijo |  | Hija |
|  | Pareja de sexo masculino |  | Pareja de sexo femenino |
|  | Gemelo monocigoto |  | Gemelo dicigoto |
|  | Probando de sexo masculino | | |
|  | Probando de sexo femenino | | |
|  | Sujeto afectado de sexo masculino, vivo | | |
|  | Sujeto afectado de sexo femenino, vivo | | |
|  | Sujeto afectado de sexo masculino, fallecido | | |
|  | Sujeto afectado de sexo femenino, fallecido | | |

Posteriormente se procesó la información construyendo una base de datos en el software SPSS 12 para Windows, obteniéndose los resultados que se presentan en el siguiente capítulo. En el manejo de referencias bibliográficas se utilizó el software EndNote Versión 8.0.2 para Windows.

6. Aspectos éticos

Toda la información obtenida es de exclusivo manejo del investigador. Los resultados son expresados de manera estratificada o global sin identificación de personas o familias.

Para la presentación de los árboles genealógicos se utiliza el número de caso del paciente con el fin de evitar identificación alguna.

CAPITULO III: RESULTADOS

A. Variables Epidemiológicas:

Durante el periodo comprendido entre los años 1974 – 2003, se identificaron un total de 68 pacientes diagnosticados de EH, los cuales cumplieron los criterios de inclusión para este estudio. De los 68 pacientes, todos de raza mestiza, 42 (61.76%) eran mujeres y 26 (38.24%) eran varones, oscilando sus edades entre los 18 y 75 años, con una media de 45.96 años. La mayor cantidad de pacientes se encontraba en los grupos etáreos comprendidos entre los 30 y 59 años (Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes con diagnóstico de EH por grupo etáreo y sexo en el IECN 1974 – 2003

| Grupo Etáreo (años) | Sexo | | Total de Casos n = 68 |
|---------------------|----------------|----------------|-----------------------|
| | Hombres n = 26 | Mujeres n = 42 | |
| < 20 | | 1 (2.4) | 1 (2.5) |
| 20 – 29 | 1 (3.8) | 5 (11.9) | 6 (8.8) |
| 30 – 39 | 6 (23.1) | 10 (23.8) | 16 (23.5) |
| 40 – 49 | 7 (26.9) | 11 (26.2) | 18 (26.5) |
| 50 – 59 | 8 (30.8) | 8 (19.0) | 16 (23.5) |
| 60 – 69 | 3 (11.5) | 5 (11.9) | 8 (11.8) |
| > 70 | 1 (3.8) | 2 (4.8) | 3 (4.4) |

Los valores expresan las frecuencias y los incluidos entre paréntesis los porcentajes

Del total de pacientes con EH, 31 (45.58%) había nacido en Lima, 6 (8.8%) en Junín y Cajamarca, 4 (5.9%) en Arequipa, 3 (4.4%) en Amazonas, Ancash e Ica, mientras que 2 (2.9%) en Apurímac, Lambayeque y Huanuco; y 1 (1.5%) en Ayacucho, Cuzco, La Libertad y Piura. Del total de pacientes nacidos en Lima, 18 (54.5%) de ellos eran naturales de Cañete, constituyéndose la zona con mayor cantidad de pacientes ya que cuando se considera a todas las provincias de nuestro país, un 26.5% de pacientes provenía de esa zona. (Figura 1) (Tabla 2).

Figura 1. Paciente con Diagnóstico de EH en el IECN 1974-2003
Lugar de Nacimiento: Departamento de Lima

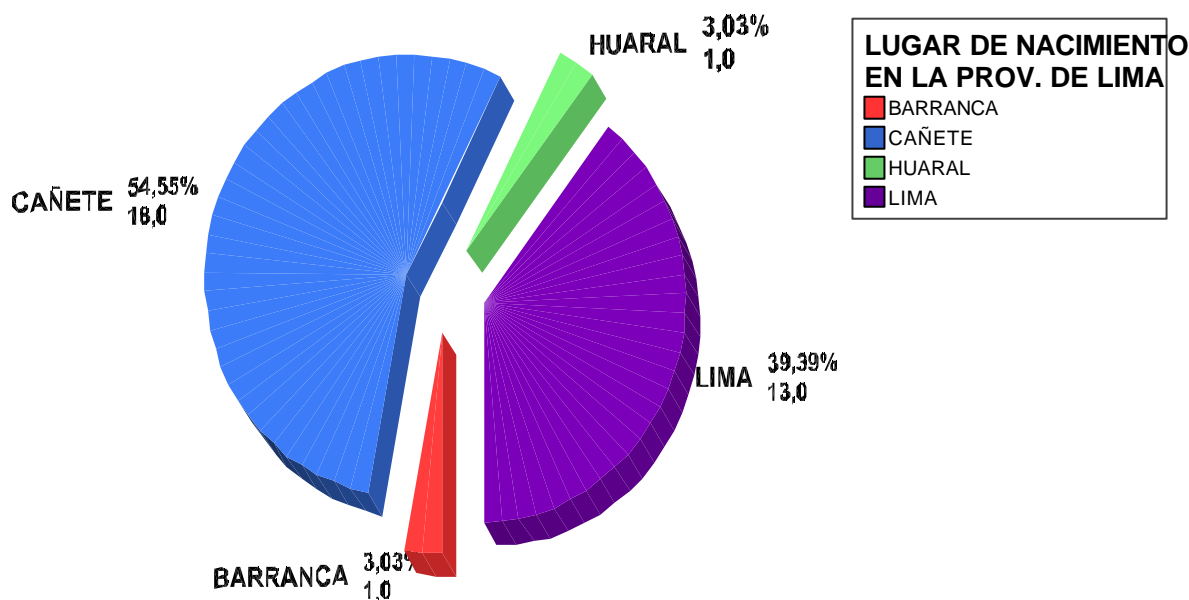


Tabla 2. Lugar de Nacimiento de pacientes con diagnóstico de EH en el IECN 1974-2003

| Departamento de Nacimiento | Sexo | | Total de Casos n = 68 |
|----------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|
| | Hombres n = 26 | Mujeres n = 42 | |
| AMAZONAS | 1 (3.8) | 2 (4.8) | 3 (4.4) |
| ANCASH | 1 (3.8) | 2 (4.8) | 3 (4.4) |
| APURIMAC | 2 (7.7) | | 2 (2.9) |
| AREQUIPA | 1 (3.8) | 3 (7.1) | 4 (5.9) |
| AYACUCHO | | 1 (2.4) | 1 (1.5) |
| CAJAMARCA | 3 (11.5) | 3 (7.1) | 6 (8.8) |
| CUZCO | | 1 (2.4) | 1 (1.5) |
| HUANUCO | | 2 (4.8) | 2 (2.9) |
| ICA | 1 (3.8) | 2 (4.8) | 3 (4.4) |
| JUNIN | 3 (11.5) | 3 (7.1) | 6 (8.8) |
| LA LIBERTAD | | 1 (2.4) | 1 (1.5) |
| LAMBAYEQUE | 1 (3.8) | 1 (2.4) | 2 (2.9) |
| LIMA | 13 (50) | 20 (47.6) | 33 (48.5) |
| PIURA | | 1 (2.4) | 1 (1.5) |

Los valores expresan las frecuencias y los incluidos entre paréntesis los porcentajes

La mayor parte de pacientes provenía del Departamento de Lima, 58 (85.3%), correspondiendo el porcentaje restante de pacientes a los departamentos de Amazonas, 3 (4.4%); Arequipa y Ayacucho, 2 (2.9%); Cajamarca, Junín e Ica, 1 (1.5%) (Tabla 3).

Tabla 3. Lugar de Procedencia de pacientes con diagnóstico de EH en el IECN 1974-2003

| Departamento de Nacimiento | Sexo | | Total de Casos n = 100 |
|----------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| | Hombres n = 26 | Mujeres n = 42 | |
| AMAZONAS | 1 (3.8) | 2 (4.8) | 3 (4.4) |
| AREQUIPA | 1 (3.8) | 1 (2.4) | 2 (2.9) |
| AYACUCHO | 1 (3.8) | 1 (2.4) | 2 (2.9) |
| CAJAMARCA | | 1 (2.4) | 1 (1.5) |
| ICA | | 1 (2.4) | 1 (1.5) |
| JUNIN | 1 (3.8) | | 1 (1.5) |
| LIMA | 22 (85.6) | 36 (85.7) | 58 (85.3) |

Los valores expresan las frecuencias y los incluidos entre paréntesis los porcentajes

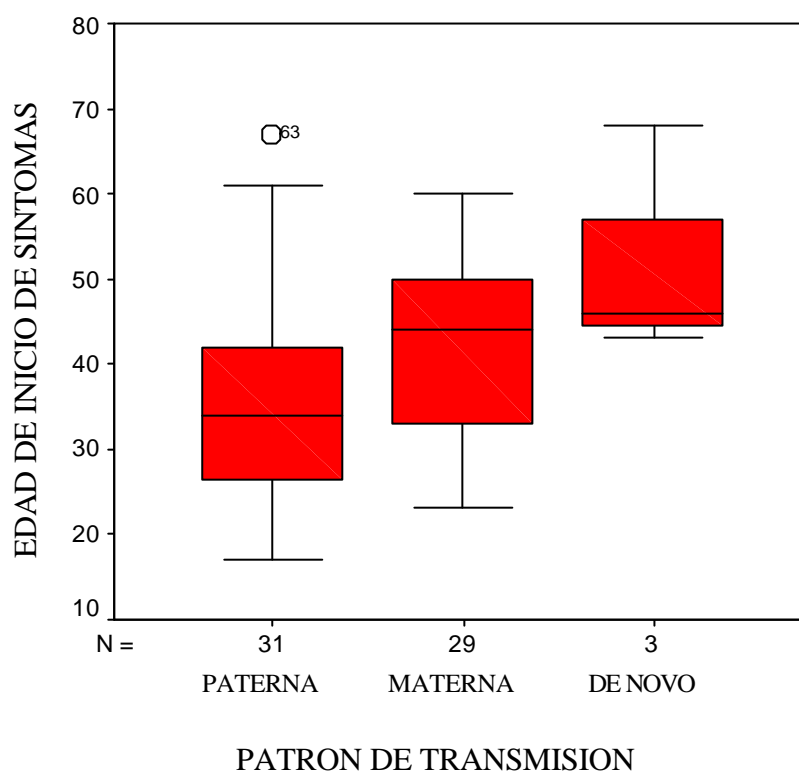
B. Variables Clínicas y Genealógicas

En el presente trabajo, la media de la edad de inicio de los síntomas fue 39.54 años. Al hacer la diferencia por sexos, la media de edad en varones fue de 41.72 años y en mujeres de 38.24 años, siendo esta diferencia no significativa ($p = 0.243$, IC: 95%).

En relación al patrón de transmisión, se contó para el análisis con datos provenientes de 63 pacientes, los restantes 5 no tenían información clara que pudiera establecer el patrón de transmisión de la enfermedad por lo que no fueron considerados al momento de la tabulación. 31 (49.2 %) pacientes refirieron transmisión paterna de la enfermedad, 29 (46.03%) reportaron transmisión materna, mientras que transmisión de novo en 3 (4.77%) pacientes. Se observó un inicio más precoz de la enfermedad en aquellos

pacientes tenían un patrón de transmisión paterna (36 años), en comparación de aquellos que tenían transmisión materna (42 años), siendo esta diferencia significativa ($p = 0.04$, IC: 95%) (Figura 2).

Figura 2. Edades de Inicio de los Síntomas y Patrón de Transmisión de la Enfermedad en Pacientes con EH en el IECN 1974-2003



En el grupo de pacientes con transmisión paterna de la enfermedad, no hubo diferencias significativas ($p = 0.593$, IC: 95%) en lo que respecta a sexos, teniendo una edad de inicio los varones de 37.38 años y en mujeres de 35 años. El promedio de edad de inicio de la enfermedad para los pacientes con transmisión materna fue para los varones de 45.6 años y para las mujeres de 40.16 años, no observándose diferencias significativas de inicio de la enfermedad con respecto a sexo ($p = 0.196$, IC: 95%). (Tabla 4)

Tabla 4. Distribución de la edad de inicio en pacientes diagnosticados de EH en el IECN 1974 – 2003

| Variable | Número de Pacientes | Edad de Inicio | | Prueba t Valor de <i>p</i> |
|--|---------------------|----------------|-------|-------------------------------|
| | | Promedio | (DS) | |
| <i>Sexo</i> | 68 | | | |
| Masculino | 26 | 41.72 | 11.6 | 0.243 |
| Femenino | 42 | 38.24 | 11.73 | |
| <i>Patrón de transmisión</i> | | | | |
| Paterna | 31 | 36 | 11.9 | 0.04† |
| Materna | 29 | 42 | 10.6 | |
| De Novo* | 3 | | | |
| <i>Pacientes con transmisión paterna</i> | 31 | | | |
| Sexo Masculino | 13 | 37.38 | 7.9 | 0.593 |
| Sexo Femenino | 18 | 35 | 14.3 | |
| <i>Pacientes con transmisión materna</i> | 29 | | | |
| Sexo Masculino | 10 | 45.6 | 12.2 | 0.196 |
| Sexo Femenino | 19 | 40.16 | 9.5 | |

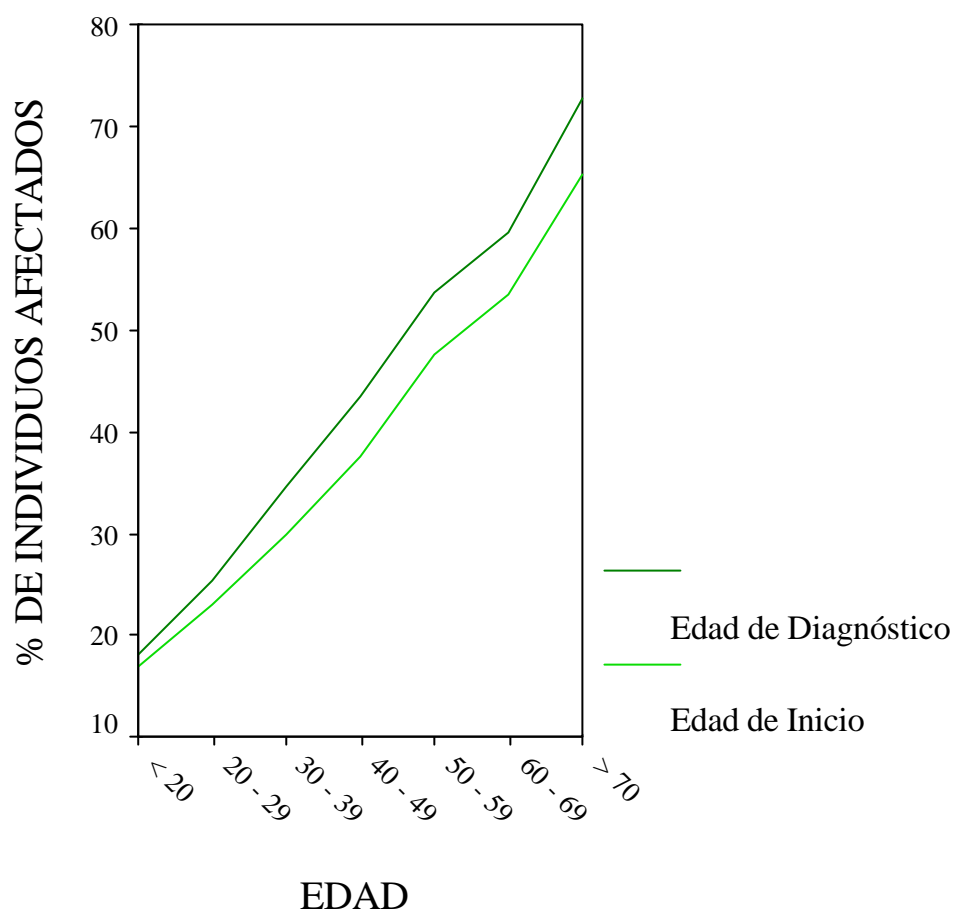
* *No fueron incluidos en el análisis*

† *Valor de p estadísticamente significativo*

En relación a la edad de inicio de la enfermedad, se contó con información exacta proveniente de 67 pacientes: Solo 2 (3%) pacientes tuvieron un inicio de la enfermedad antes de los 20 años, correspondiendo ambos a casos de EH juvenil, 10 (14.9%) iniciaron entre los 20 y 29 años, 21 (31.3%) entre los 30 y 39 años, 19 (28.4%) entre los 40 y 49 años, 15 (22.4%) entre los 50 y 68 años. Se observa que la mayor cantidad de pacientes se encuentra en el intervalo comprendido entre los 20 y 50 años, quienes corresponden a la EH de inicio en la adultez.

Con respecto a la edad de diagnóstico de la EH y la edad de inicio de los síntomas, la media fue de 44.79 años (DS \pm 12.55) y 39.54 años (DS \pm 11.74), respectivamente, encontrándose una diferencia de 5 años entre ambas edades (Figura 3).

Figura 3. Edades de Inicio y Diagnóstico de Pacientes con EH en el IECN 1974-2003



El tiempo de enfermedad se estratificó en 4 grupos, se contó con información precisa de 67 pacientes, los cuales fueron considerados al momento de la tabulación. 10 (14.7%) reportaban un tiempo de enfermedad menor de un año, 28 (41.8%) entre 2 y 5 años, 21 (31.3%) entre 6 y 10 años, y 8 (11.9%) un tiempo de enfermedad mayor a 10 años.

Para los datos sobre diagnóstico previo de EH, se contó con información precisa en 66 pacientes, 2 no tuvieron datos claros por lo que no son considerados al momento de la tabulación. 11 (16.6%) pacientes reportaron diagnóstico previo de EH, mientras que 55 (83.4%) fueron diagnosticados por primera vez.

Los síntomas de inicio de la enfermedad referidos tanto por el paciente como sus familiares son: Movimientos involuntarios de tipo coreico 68 (100%), constituyéndose el principal síntoma por el cual tanto los pacientes como sus familiares se percataron del inicio de la enfermedad, 30 (44.1%) reportó alteraciones de la marcha, 23 (33.8%) irritabilidad, 13 (19.1%) pérdida de la memoria, 11 (16.1%) dificultad para hablar, 6 (8.8%), 5 (7.3%) Inestabilidad/Imbalance, depresión y problemas para sostener objetos respectivamente, entre otros. (Tabla 5).

Tabla 5.- Primeros síntomas de EH en pacientes del IECN 1974-2003

| Síntoma | N° de pacientes* | % de todos los síntomas observados† |
|--------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| Corea | 68 | 100 |
| Alteraciones de la marcha | 30 | 44.1 |
| Irritabilidad | 23 | 33.8 |
| Pérdida de memoria | 13 | 19.1 |
| Dificultad para hablar | 11 | 16.1 |
| Torpeza al caminar | 6 | 8.8 |
| Inestabilidad/Imbalance | 5 | 7.3 |
| Depresión | 5 | 7.3 |
| Problema para sostener objetos | 5 | 7.3 |
| Pérdida de motivación | 4 | 5.8 |
| Disminución de la inteligencia | 2 | 2.9 |
| Cambios en el ritmo del sueño | 2 | 2.9 |
| Pérdida de peso | 1 | 1.4 |

* El número de pacientes es reportado de un total de 68 pacientes con información sobre sintomatología inicial de EH.

† Porcentaje de todos los síntomas observados de un total de 175 síntomas reportados. Se seleccionó de las historias los 3 primeros síntomas reportados cronológicamente.

Entre los síntomas más frecuentes referidos por el paciente y sus familiares al momento de elaborar las historias clínicas tenemos: Movimientos involuntarios de tipo coreico, constituyéndose el síntoma cardinal por el cual acudían los pacientes al IECN, trastornos de la marcha, dificultad para hablar, pérdida de la memoria. Cuando se asocia las manifestaciones clínicas en función del tiempo de enfermedad, se observa que la totalidad de pacientes reportó a la corea como manifestación principal al momento de diagnóstico independientemente del tiempo de enfermedad, los problemas para la marcha, la dificultad para hablar y la pérdida de la memoria comienzan a ser referidos en mayor porcentaje de pacientes a medida que se incrementa el tiempo de enfermedad. Analizando por grupos de síntomas separados tenemos entre los trastornos del movimiento y somáticos: Movimientos involuntarios 68 (100%) pacientes, problemas para la marcha 31 (45.58%), dificultad para hablar 22 (32.35%), torpeza al caminar 7 (10.29%), pérdida de peso 6 (8.82%), problemas para sostener objetos 5 (7.35%) e inestabilidad 1 (1.47%) ; trastornos psiquiátricos más frecuentes: Irritabilidad 16 (23.52%) pacientes, depresión 6 (8.82%) y pérdida de la motivación 5 (7.35%); trastornos cognitivos: Pérdida de la memoria 18(26.47%) y disminución de la inteligencia 2 (2.94%) (Tabla 6).

En relación a los trastornos del movimiento, 46 (67.6%) pacientes presentaron como parte inicialmente comprometida los miembros superiores, miembros inferiores 12 (17.6%), cara 4 (5.9%), boca 4 (5.9%) y tronco 2 (2.9%).

Tabla 6. Características Clínicas de pacientes diagnosticados de EH en el IECN 1974 – 2003 y tiempo de enfermedad

| Signos y Síntomas | N (%) | | | |
|---------------------------------|--|-------------|--------------|-----------|
| | Tiempo de Enfermedad en años (Número de pacientes) | | | |
| | < 1 (10*) | 2 – 5 (28*) | 6 – 10 (21*) | > 10 (8*) |
| Corea | 10 (14.9) | 28 (41.8) | 21 (31.3) | 8 (12) |
| Depresión | | 4 (6.0) | 2 (3.0) | |
| Pérdida de Memoria | 1 (1.5) | 7 (10.4) | 8 (12.0) | 2 (3.0) |
| Irritabilidad | 6 (8.9) | 8 (12.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) |
| Pérdida de peso | 1 (1.5) | 3 (4.5) | 2 (3.0) | |
| Problemas para la marcha | 2 (3.0) | 9 (13.4) | 15 (22.3) | 5 (7.4) |
| Inestabilidad | | 1 (1.5) | | |
| Pérdida de motivación | | 2 (3.0) | 3 (4.5) | |
| Disminución de la inteligencia | | 2 (3.0) | | |
| Dificultad para hablar | 5 (7.4) | 6 (8.9) | 7 (10.4) | 4 (6.0) |
| Torpeza al caminar | 2 (3.0) | 2 (3.0) | 1 (1.5) | 2 (3.0) |
| Problemas para sostener objetos | 1 (1.5) | 2 (3.0) | 2 (3.0) | |

() Número de pacientes correspondientes a ese grupo de tiempo de enfermedad
Los valores expresan las frecuencias colocándose entre paréntesis los porcentajes.*

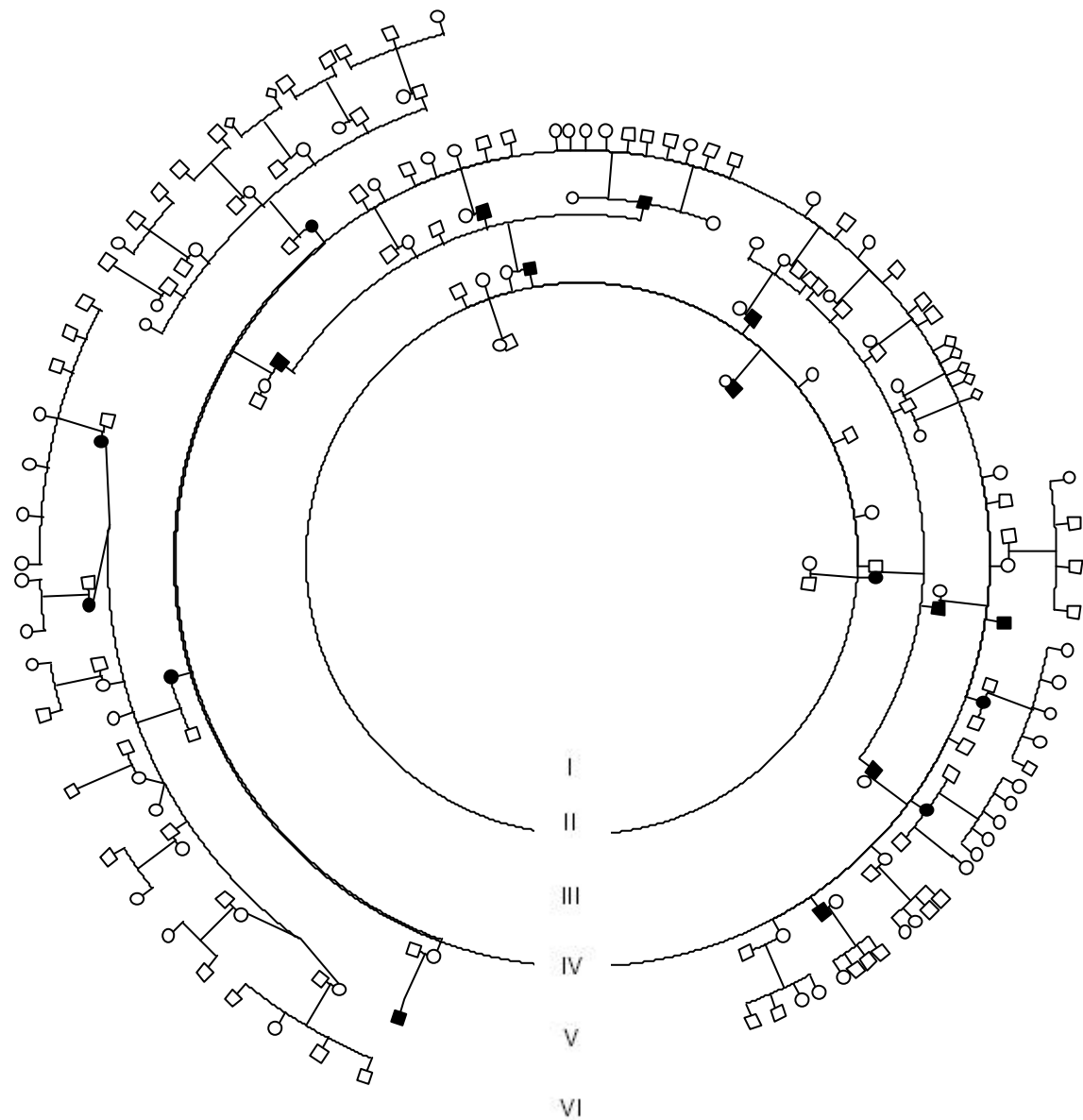
Genealogía

Se reconstruyeron 52 árboles genealógicos representando a 60 pacientes tanto de manera ascendente como descendente, agrupando 1768 individuos. Se reportaron en las historias clínicas 241 casos de EH, de los cuales 118 (49%) eran varones y 123 (51%) mujeres. Con respecto al número de familiares con EH, este era de 1 en 4 (7.7%) árboles genealógicos, 2 en 11 (21.2%), 3 y 4 familiares comprometidos en 9 árboles respectivamente (17.3%), 5 en 5 (9.6%) árboles genealógicos, 6 en 4 (7.7%), 7 en 3 (5.8%), 8, 10 y 14 familiares comprometidos en 2 (3.8%) árboles respectivamente, 18 familiares con EH en 1 (1.9%) árbol genealógico, el cual fue el árbol genealógico con mayor número de individuos (186). También en esta familia se observa la presencia de EH en gemelos dicigóticos (Árbol genealógico caso 14).

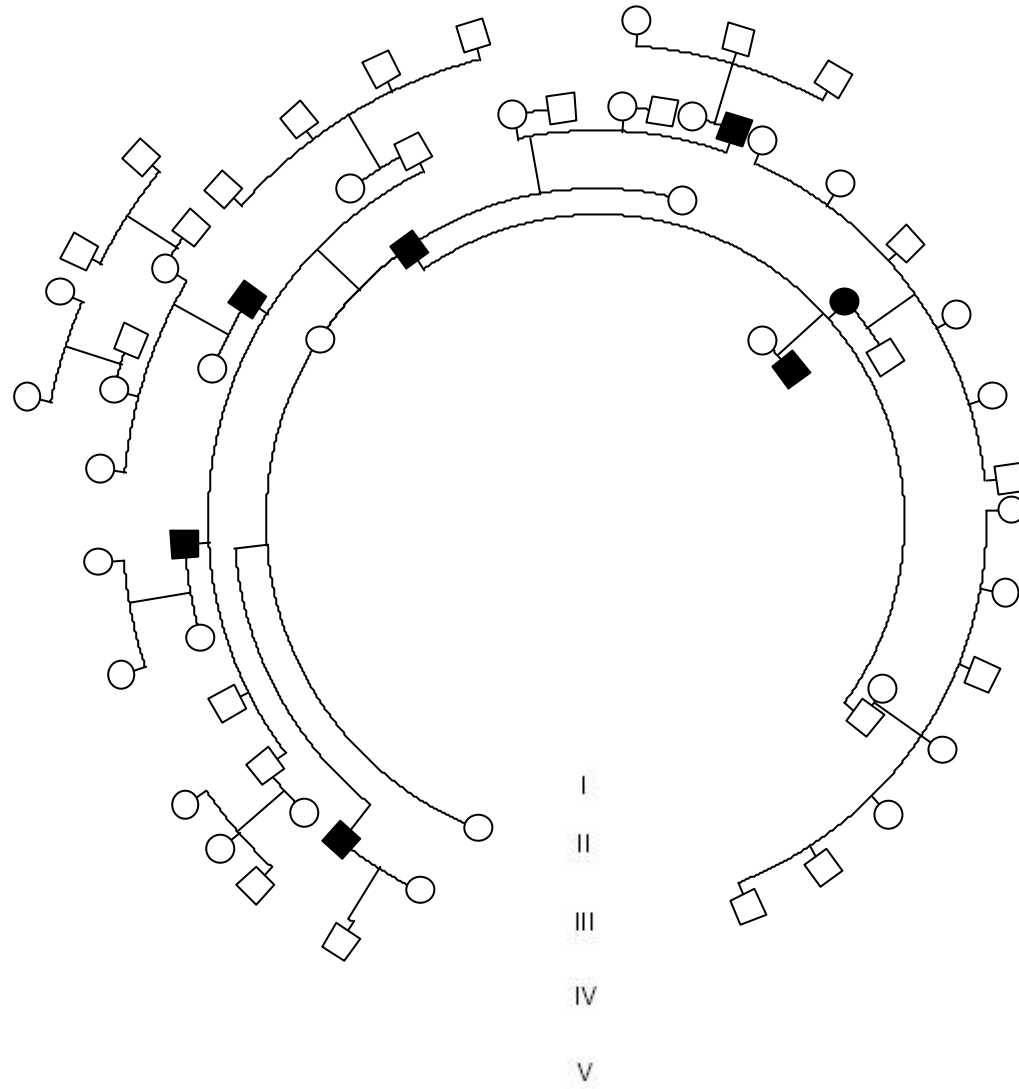
Mediante el estudio de las familias de los pacientes con EH, se pudo remontar hasta la 6ta generación en 6 árboles correspondientes a 8 pacientes, hasta la 5ta generación en 10 árboles correspondientes a 13 pacientes, hasta la 4ta generación en 26 árboles correspondientes a 29 pacientes, y hasta la 3ra generación en 10 árboles correspondiendo al mismo número de pacientes.

En el árbol genealógico correspondiente a los casos 29 y 30, se puede observar una familia proveniente del valle de Cañete en donde 4 de los casos de EH fueron heredados por vía paterna, presentando todos descendencia, habiéndose confirmado por estudios de genética, que la enfermedad ha sido transmitida a la siguiente generación, aunque esta se muestra en la actualidad asintomática (Árbol genealógico casos 29 y 30)

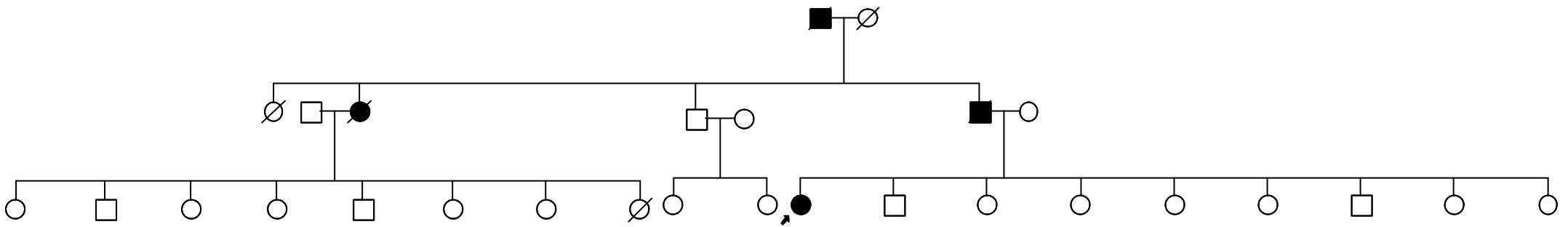
Los árboles genealógicos de los casos 20 y 22 corresponden a las 2 pacientes que presentaron EH de inicio juvenil, observándose en ambos la transmisión de la enfermedad por vía paterna.



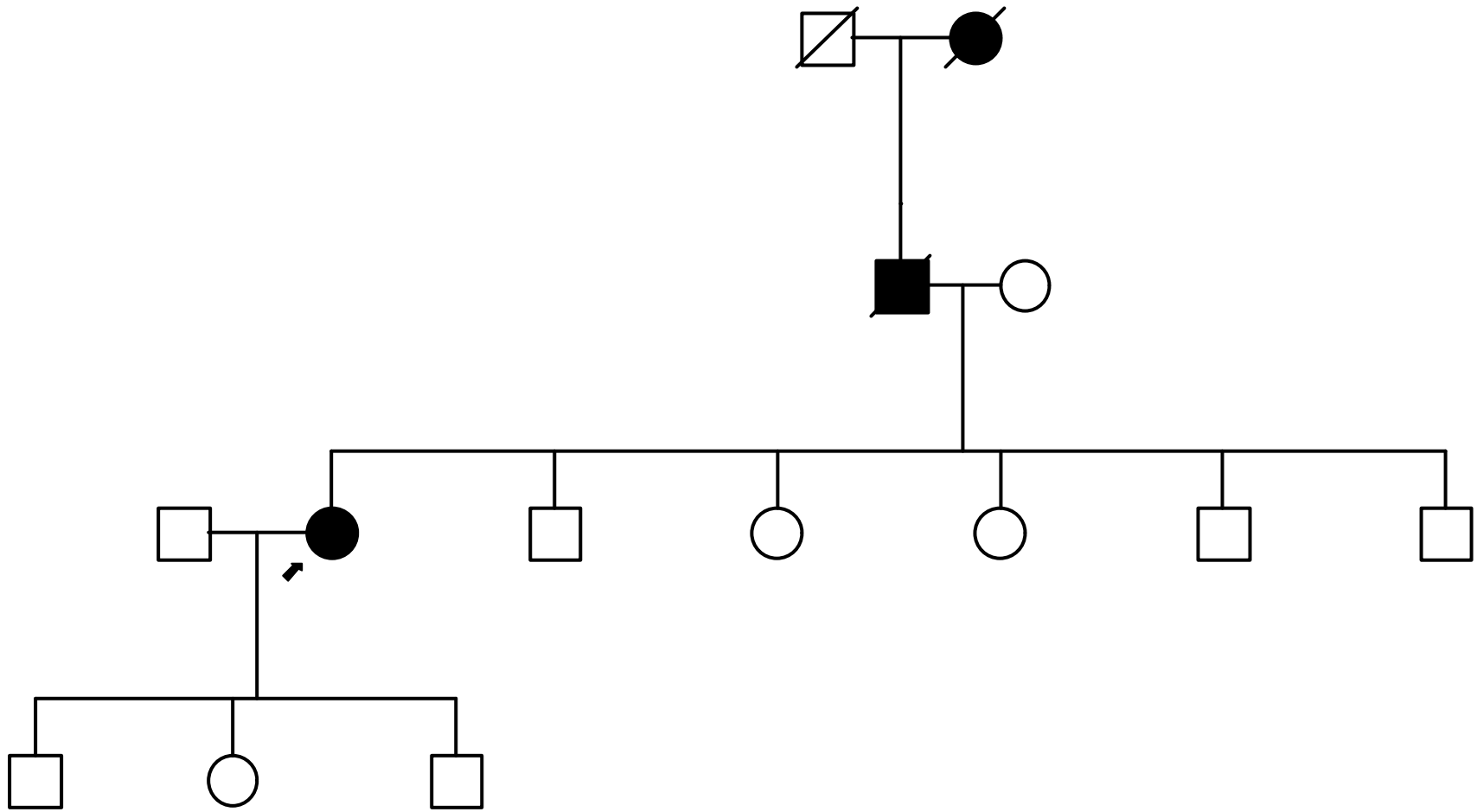
ARBOL GENEALOGICO CASO 14



ARBOL GENEALÓGICO CASOS 29 Y 30



ARBOL GENEALÓGICO CASO 20



ARBOL GENEALÓGICO CASO 22

CAPITULO IV: DISCUSION

La Enfermedad de Huntington fue descrita por primera vez en 1950 por Saavedra¹⁶ quien reporta el caso de una familia de Cotahuasi, Arequipa. A partir de ahí se han realizado otros estudios donde indican a Cañete como un foco de la EH en Sudamérica^{18, 19}. En el presente estudio, la distribución de los casos de EH por departamento nos muestra que la mayoría de ellos nacieron y provienen de Lima, lo cual se puede deber a que en efecto la mayor cantidad de casos corresponden a esa provincia, o también a la cercanía de esta con el IECN. Cuba¹⁷ en un estudio realizado en 1983 sobre la epidemiología de la EH en el Perú, también reporta que la mayoría de sus pacientes provenían de Lima, en especial de la provincia de Cañete donde se encontraban un gran porcentaje de casos. En este estudio se obtiene lo mismo, considerando por departamentos, Lima obtiene un 38.5% de casos, y si analizamos las provincias de Lima, se observa que Cañete representa un 54.5% de casos (Figura 1). En relación a los otros departamentos de nuestro país, siguen en orden de importancia Junín, Cajamarca y Arequipa, no habiéndose encontrado en la presente revisión casos provenientes de la selva. Cuba¹⁷ reporta que la mayor prevalencia de casos, luego de la provincia de Cañete corresponde al Sur del Perú, presentando Junín 15 casos, Huancavelica 4 casos y Ancash 3 casos, indicando un proceso de extensión de la EH hacia estas regiones del país. Es importante resaltar que tanto en su estudio como el presente, existe una escasa prevalencia de casos provenientes del Norte y de la Selva de nuestro país.

En la tabla 1 podemos observar la edad en la cual fueron atendidos los pacientes en el IECN, notándose que la mayoría corresponde al grupo etáreo correspondiente a los 40 a 49 años, lo cual coincide con otros estudios^{10, 65}.

La edad de inicio de la EH oscila entre la tercera y quinta década de vida⁵⁰, sin embargo en los diferentes estudios que tratan de determinarla existen sesgos los cuales pueden ocasionar que los estimados de edad de inicio estén lejos de la realidad. A diferencia de otros estudios, se trató de coleccionar información clínica detallada de los síntomas tempranos de EH. Como resultado, no se definió a la edad de inicio de la enfermedad como la edad de inicio de los movimientos coreicos. Esto es una importante distinción, ya que varios pacientes reportan retrospectivamente como síntomas de inicio diferentes manifestaciones que no incluyen a la corea. En este estudio la edad de inicio fue de 39.54 años, lo cual coincide ampliamente con otros estudios en los cuales sitúan la cercanía a la cuarta década de la vida como la edad de inicio de la mayoría de pacientes con EH^{4, 17, 35, 44}. Foroud⁶⁷ en un estudio que incluyó a 2068 pacientes reporta edad de inicio a los 40 años, con un rango entre los 2 a 75 años. Adams⁵¹ et al en 1988 estudiaron 611 casos y la edad promedio de inicio fue de 38.7. Folstein⁵² en 1987 informa promedio de edad de inicio de 40.3 años. Myers⁵³ en 1985 en 243 pacientes observó promedio de edad de inicio de 40.9 años.

Más importante que la edad de inicio de la enfermedad son los extremos del inicio de esta. Aquellos casos con edad de inicio antes de los 20 años son usualmente definidos como EH juvenil, mientras que aquellos con un inicio mayor de los 50 años son considerados como EH de inicio tardío. Walker⁵⁶ en 1979 en el Estudio de Gales del

Sur reporta un 4.5% de pacientes con inicio de la enfermedad antes de los 20 años, y un 26% iniciaron enfermedad luego de los 50 años. En éste estudio, 3% de casos iniciaron enfermedad antes de los 20 años, y 22.4% correspondieron a EH de inicio tardío, lo cual coincide con el estudio de Walker⁵⁶ y otros recientes estudios^{51, 67}.

Cuando se tiene en consideración la edad de inicio y el patrón de transmisión de la enfermedad, no sorprende que aquellos pacientes que heredaron la enfermedad por vía paterna tengan un inicio más precoz que aquellos que la heredaron por vía materna, ya que en éstos pacientes ocurre el fenómeno de anticipación por el cual la enfermedad se manifiesta a edades más tempranas que sus progenitores, especialmente cuando ésta fue transmitida por su padre. Foroud⁶⁷ reporta una diferencia de hasta tres años en la edad de inicio en ambos grupos, y esto se veía incrementado por los casos de EH juvenil, los cuales en su mayoría heredan la enfermedad por vía paterna; cuando no fueron considerados en el análisis no se encontró diferencias significativas. En el presente estudio se encuentra resultados similares, ya que en el análisis total incluyendo los casos de EH juvenil, se observa diferencias significativas entre ambos grupos, mas cuando no fueron considerados los casos de EH juvenil, no se observó diferencias significativas.

La edad de diagnóstico de la enfermedad se retrasa considerablemente con respecto a la edad de inicio. El Estudio de Gales del Sur⁵⁶ reportó una diferencia de 8 años entre la edad de inicio de la enfermedad y la edad de diagnóstico. Cruz-Coke¹⁰ reporta una diferencia de 9 años entre ambas edades reportando una edad de inicio de 33.9 años y de diagnóstico de 42.9 años. En este estudio, el promedio de edad de inicio de la

enfermedad fue de 39.54 años y la de diagnóstico de 44.79 años, observándose una diferencia de 5.25 años.

En la EH la manifestación inicial más frecuente es la incoordinación y la presencia de sacudidas involuntarias en diferentes segmentos del cuerpo. Estas anomalías pueden estar ausentes en reposo y, en este estadio, los individuos afectados pueden ser incapaces de realizar movimientos faciales complejos⁵. Un pequeño porcentaje de pacientes nunca desarrollarán corea, y más bien presentarse la enfermedad con una rigidez generalizada progresiva. Esto se hace más patente en la EH juvenil, en la cual el cuadro predominante es la rigidez y la distonía⁵⁴. En el presente estudio el 100% de los pacientes reportó como sintomatología de inicio los movimientos coreicos, seguido de un importante 44.1% quienes reportan alteraciones de la marcha. Entre las alteraciones cognitivas un 13.1% reporta pérdida de la memoria. Cabe resaltar que entre los trastornos psiquiátricos destacan la irritabilidad reportada por un 33.8% de pacientes y la depresión presentándose en un 7.35%. Estos datos coinciden con lo reportado por Alonso¹², Hernando⁶⁵ y Gatto⁹ quienes reportan que si bien sus pacientes presentaron como sintomatología de inicio movimientos de tipo coreico, un buen porcentaje de ellos tuvieron alteraciones del comportamiento previas o simultáneas a la corea. Sin embargo, Foroud⁶⁷ en un estudio que no definió a la edad de inicio de la enfermedad como la edad de aparición de la corea, reporta que solo el 28% de los pacientes presentó ésta como síntoma inicial, 8.5% problemas para la marcha, y 8.4% inestabilidad.

Al momento de realizar la reconstrucción genealógica, es extremadamente importante obtener los datos y lugar de nacimiento y de los matrimonios de las personas

representadas en los árboles genealógicos. Sin estos datos es imposible continuar la reconstitución genealógica. Se constata a menudo que los lugares de nacimiento y/o de matrimonio no son mencionados.

El objetivo de la reconstitución genealógica ascendente es la determinación del fundador, es decir de encontrar el origen común de una mutación o de una enfermedad determinada transmitida a varias familias aparentemente no emparentadas. Ello permite también confirmar los lazos eventuales de parentela entre familias nucleares que no tienen una idea precisa de su emparentamiento.

A la inversa, la reconstitución genealógica descendente permite identificar la extensión de las familias. Las genealogías descendentes tienen dos funciones bastante claras: La primera es clínica, ya que permiten identificar a partir de los casos índices las personas emparentadas en riesgo, sobre todo si se trata de una enfermedad autosómica dominante como la EH. La segunda función es de dominio de la investigación, ya que permite estudiar la fecundidad y los fenómenos de selección natural o incluso social.

En nuestro país existe un estudio previo sobre reconstrucción genealógica realizado por Cuba¹⁹ en el cual reporta 8 árboles genealógicos de pacientes provenientes del Valle de Cañete, donde él identificó que existía un foco de EH en nuestro país¹⁸, correspondientes al mismo número de familias estudiadas donde estaban representados un total de 50 casos de EH. Se pudo remontar a la sexta generación en 3 árboles, a la quinta generación en 2 árboles, a la cuarta y tercera generación en un árbol respectivamente. En su estudio Cuba¹⁹ no pudo remontar hacia un ancestro común, lo

mismo que ocurrió en el presente estudio, en el cual si bien se pudieron relacionar varias familias nucleares, no se pudo llegar al objetivo de encontrar un ancestro común.

CAPITULO V: CONCLUSIONES

1. El mayor número de pacientes con EH provenía del departamento de Lima, correspondiendo de éstos, un 55.4% a la provincia de Cañete, constituyendo ésta la provincia con la mayor cantidad de casos.
2. En el presente estudio, la edad de inicio de la EH es de 39.54 años, no habiendo diferencias en la edad de inicio por sexos.
3. Los pacientes que heredaron la enfermedad por vía paterna tuvieron un inicio más precoz de esta, en comparación de los pacientes que la adquirieron por vía materna.
4. El mayor porcentaje de pacientes corresponde a la EH de inicio en la adultez, correspondiendo solo un 3% a la EH juvenil, y un 22.4% a la EH de inicio tardío.
5. El síntoma cardinal reportado por los pacientes con el cual iniciaron la enfermedad fueron los movimientos involuntarios de tipo coreico, aunque una tercera parte de ellos reportan alteraciones del comportamiento traducidas en irritabilidad como síntoma inicial.
6. La posibilidad de hallar un ancestro común que haya originado la EH en nuestro país se hace difícil mediante la reconstrucción genealógica, ya que no se cuentan con datos como lugar de nacimiento y del matrimonio de las personas comprometidas en los árboles genealógicos.

CAPITULO VI: RECOMENDACIONES

- 1.** Habiéndose identificado la zona de Cañete como área de alta prevalencia de EH, se recomienda la implementación del consejo genético a las familias comprometidas dentro del plan de acciones sanitarias de la zona.
- 2.** El área de Salud de Cañete debería crear un registro de personas con EH y de sus genealogías para poder encontrar un ancestro común de esta enfermedad en la zona, contando para esto con el apoyo de instituciones especializadas como el IECN.

BIBLIOGRAFIA

1. Huntington G. On chorea. *Med Surg Reporter*. 1872;26:320-321
2. Siemers ER. Huntington Disease. *Arch Neurol*. 2001;58:308 - 310
3. Quinn N, Schrag A. Huntington's disease and other choreas. *J Neurol*. 1998;245:709-716
4. Burguera JA, Solis P, Salazar A. Estimate of the prevalence of Huntington disease in the Valencia region using the capture-recapture method. *Rev Neurol*. 1997;25:1845-1847
5. Harper P. Huntington's Disease. *Major Problems in Neurology*. 31 vol. 2da ed. Londres: Saunders, 1991
6. Palo J, Somer H, Ikonen E et al. Low prevalence of Huntington's disease in Finland. *Lancet*. 1987;2:805-806
7. Silber E, Kromberg J, Temlett J et al. Huntington's disease Confirmed by Genetic Testing in Five African Families. *Mov Disord*. 1998;13:726-730
8. Leung CM, Chan YW, Chang CM et al. Huntington's disease in Chinese: a hypothesis of its origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:681-684
9. Gatto E, Micheli F, Fernández M et al. Análisis de una serie clínica: Corea de Huntington. *Evaluación Clínica. Rev. Chil Neuro-Psiquiat*. 1994;32:127-128
10. Cruz-Coke R. Epidemiología Genética de Corea de Huntington en Chile. *Rev. Med Chile*. 1987;115:483-485
11. Lima e Silva T, Guerra H, Bertuzzo C, Lopes-Cendes I. Molecular Diagnosis of Huntington Disease in Brazilian Patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58:11-17
12. Alonso M, Nieto D. Aspectos Clínicos y Genéticos de la Enfermedad de Huntington. *Rev Inv Clin*. 1985;37:125-130
13. Negrette A. Corea de Huntington (Estudio de una sola familia investigada a través de varias generaciones). Maracaibo, Venezuela: University of Zulia, 1963
14. Okun M, Thommi N. Americo Negrette (1924 to 2003): Diagnosing Huntington disease in Venezuela. *Neurology*. 2004;63:340 - 343
15. Young A, Shoulson I, Penney J et al. Huntington's disease in Venezuela. *Neurology*. 1986;36:244-249
16. Saavedra A. Sobre un caso de Corea de Huntington. *Rev. Neuropsiquiatría*. 1950;2:232-239
17. Cuba JM, Castro C, Benzaquen M. Sobre la Epidemiología de la Corea de Huntington en el Perú. *Rev. Neuropsiquiatría*. 1983;46:114-120
18. Cuba JM. A focus of Huntington's chorea in Peru. *Rev Neurol (Paris)*. 1986;142:151-153
19. Cuba JM. Huit Arbres Généalogiques de Chorée de Huntington au Pérou. *Rev Neurol (Paris)*. 1989;145:482-484
20. Cuba JM, Torres L. Estudio de una familia con Corea de Huntington en Cañete. *Rev. Neuropsiquiatría*. 1990;53:94-102
21. Martin J. Molecular Basis of the Neurodegenerative Disorders. *N Engl J Med*. 1999;340:1970-1980
22. Benitez J. Bases genéticas de la enfermedad de Huntington. *Neurología*. 1999;14:58-67
23. Snowden JS, Craufurd D, Griffiths HL, Neary D. Awareness of Involuntary Movements in Huntington Disease. *Arch Neurol*. 1998;55:801 - 805

24. Jankovic J, Ashizawa T. Tourettism Associated with Huntington's Disease. *Mov Disord.* 1995;10:103 - 105
25. Tian JR, S. ZD, Lasker AG, Folstein SE. Saccades in Huntington's disease: Predictive tracking and interaction between release of fixation and initiation of saccades. *Neurology.* 1991;41:875 - 881
26. Lasker AG, Zee DS, Hain TC et al. Saccades in Huntington's disease: Initiation defects and distractibility. *Neurology.* 1987;37:364 - 370
27. Deus-Yela J, Pujol J, Espert R. Neuropsychological deterioration in Huntington's disease. *Rev Neurol.* 1997;25:1257-1268
28. Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM et al. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:310-314
29. Anderson KE, Louis ED, Stern Y, Marder KS. Cognitive correlates of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *Am J Psychiatry.* 2001;158:799-801
30. Redondo-Vergé L. Deterioro cognitivo en la enfermedad de Huntington. *Rev Neurol.* 2001;32:82-85
31. Jason G, Suchowersky O, Pajurkova E et al. Cognitive Manifestations of Huntington's Disease in relation to Genetic Structure and Clinical Onset. *Arch Neurol.* 1997;54:1081 - 1088
32. Junqué C, Peiró A, Grau-Veciana JM et al. Deterioro neuropsicológico en la corea de Huntington. *Neurología.* 1987;2:109 - 113
33. Gutekunst C-A, Norflus F, Hersch S. Recent advances in Huntington's disease. *Current Opinion in Neurology.* 2000;13:445-450
34. Aylward EH, Anderson NB, Bylsma FW et al. Frontal lobe volume in patients with Huntington's Disease. *Neurology.* 1998;50:252-258
35. Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington Disease. *J Neuropathology and Experimental Neurology.* 1998;57:369-384
36. Mendez M, Adams N, Skoog Lewandowski K. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology.* 1989;39:349 - 354
37. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathology and Experimental Neurology.* 1985;44:559 - 577
38. Estarkstein S, Brandt J, Folstein SE et al. Neuropsychological and neuroradiological correlates in huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:1259 - 1263
39. Harris GJ, Pearlson GD, Peyser C. Putamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. *Ann Neurol.* 1992;31:69 - 75
40. Aylward EH, Brandt J, Codori AM et al. Reduced basal ganglia volume associated with the gene for Huntington's disease in asymptomatic at-risk persons. *Neurology.* 1994;44:823-828
41. Folstein S, Leigh J, Parhad I, Folstein M. The diagnosis of Huntington's disease. *Neurology.* 1986;36:1279-1283
42. Kremer B, Goldberg P, Andrew SE et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med.* 1994;330:1401-1406

43. Read A. Huntington's disease: testing the test. *Nature Genetics*. 1993;4:329 - 330
44. Martin J, Gusella J. Huntington's disease: Pathogenesis and Management. *N Engl J Med*. 1986;315:1267-1276
45. de Boo G, Tibben A, Lanser J et al. Early Cognitive and Motor Symptoms in Identified Carriers of the Gene for Huntington Disease. *Arch Neurol*. 1997;54:1353 - 1357
46. Santoro M, Cummings J. Neuropsychiatry of the Basal ganglia. Huntington's Disease. *Psychiatric Clinics of North America*. 1997;20:791-807
47. Martin J. Huntington's Disease: New approaches to an old problem. *Neurology*. 1984;34:1059-1072
48. Pericak-Vance MA, Elston RC, Conneally PM. Age of onset heterogeneity in Huntington's disease families. *Am J Med Genet*. 1983;14:49 - 59
49. Feigin A, Kieburz K, Bordwell K et al. Functional Decline in Huntington's Disease. *Mov Disord*. 1995;10:211 - 214
50. Gómez-Tortosa E, del Barrio A, García PJ et al. Severity of Cognitive Impairment in Juvenile and Late-Onset Huntington Disease. *Arch Neurol*. 1998;55:835 - 843
51. Adams P, Falek A, Arnold J. Huntington's Disease in Georgia: age at onset. *American Journal of Human Genetics*. 1988;43:695 - 704
52. Folstein SE, Chase GA, Wahl WE et al. Huntington disease in Maryland: clinical aspects of racial variation. *American Journal of Human Genetics*. 1987;41:168 - 179
53. Myers RH, Sax DS, Schoenfeld M et al. Late onset of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:530-534
54. Rasmussen A, Macias R, Yescas P et al. Huntington Disease in Children: Genotype-Phenotype Correlation. *Neuropediatrics*. 2000;31:190-194
55. Siesling S, Vegter-van der Vlis M, Roos R. Juvenile Huntington's Disease in the Netherlands. *Pediatric Neurology*. 1997;17:37-43
56. Walker DA, Harper PS, Wells CE et al. Huntington's Chorea in South Wales. A genetic and epidemiological study. *Clin Genet*. 1981;19:213-221
57. Group THDCR. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993;72:971-983
58. Everett CM, Wood NW. Trinucleotide repeats and neurodegenerative disease. *Brain*. 2004;127:2385 - 2405
59. Bates G. Huntingtin aggregation and toxicity in Huntington's disease. *Lancet*. 2003;361:1642-1644
60. Petersen A, Mani K, Brundin P. Recent advances on the pathogenesis of Huntington's disease. *Exp Neurol*. 1999;157:1-18
61. Laccone F, Engel U, Holinski-Feder E et al. DNA analysis of Huntington's disease: Five years of experience in Germany, Austria and Switzerland. *Neurology*. 1999;53:801 - 806
62. Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat Genet*. 1993;4:398-403

63. Brinkmann RR, Mezei MM, Thielmann J et al. The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age for a specific CAG size. *Am J Hum Genet.* 1997;60:202-210
64. Fernandes J. La Enfermedad de Huntington: una visión biomolecular. *Rev Neurol.* 2001;32:762-767
65. Hernando I, Alvarez V, Garcia Martinez A et al. Huntington chorea: clinical and molecular analysis in Asturian patients. *Neurologia.* 1999;14:11-15
66. Mohmood S, Sherwani A, Khan F et al. DNA trinucleotide repeat expansion in neuropsychiatric patients. *Medical Science Monitor.* 2003;9:237 - 245
67. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:52-56

ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nro. De Ficha: _____ Código: _____
Apellidos y Nombres: _____
Edad: _____ Sexo: (1) M (2) F
Lugar de Nacimiento: _____ Lugar de Proc: _____
Raza: (1) Mestizo (2) Blanco (3) Negro (4) Asiático (5) Otros
Dominancia: (1) Diestra (2) Siniestra
Historia Familiar: (1) Si (2) No
Patrón de Transmisión: (1) Paterna (2) Materna (3) De novo
(Edad de Inicio de la enfermedad del progenitor(es): Padre: _____ Madre: _____)
Familiares Comprometidos: Árbol genealógico (*)
Fecha de Diagnóstico: ____/____/_____
Diagnosticado anterior de Enfermedad de Huntington: (1) Si (2) No
Edad de Diagnóstico: _____
Edad de Inicio de los Síntomas: _____

Síntomas de Inicio:

(Se puede marcar como máximo tres)

- (1) Corea
- (2) Problemas para la marcha
- (3) Inestabilidad
- (4) Depresión
- (5) Torpeza al caminar
- (6) Dificultad para hablar
- (7) Pérdida de memoria
- (8) Problemas para sostener objetos
- (9) Pérdida de motivación
- (10) Paranoia
- (11) Disminución de la inteligencia
- (12) Cambios en ritmo del sueño
- (13) Alucinaciones
- (14) Pérdida de peso
- (15) Problemas sexuales
- (16) Tristeza
- (17) Otros problemas mentales
- (18) Otros problemas físicos

Síntomas Actuales:

- (1) Corea
- (2) Problemas para la marcha
- (3) Inestabilidad
- (4) Depresión
- (5) Torpeza al caminar
- (6) Dificultad para hablar
- (7) Pérdida de memoria
- (8) Problemas para sostener objetos
- (9) Pérdida de motivación
- (10) Paranoia
- (11) Disminución de la inteligencia
- (12) Cambios en ritmo del sueño
- (13) Alucinaciones
- (14) Pérdida de peso
- (15) Problemas sexuales
- (16) Tristeza
- (17) Otros problemas mentales
- (18) Otros problemas físicos

Trastornos del Movimiento: (1) Si (2) No. Si la respuesta es afirmativa pase a la siguiente pregunta:

Tipo: (1) Corea (2) Rígido-akinético (3) Tics (4) Distonía (5) Atetósico

Parte del cuerpo Inicialmente comprometida:

(1) MMSS (2) MMII (3) Cara (4) Boca (5) Tronco

TIPO DE DIAGNOSTICO IMAGENOLÓGICO: (En caso de ser realizado)

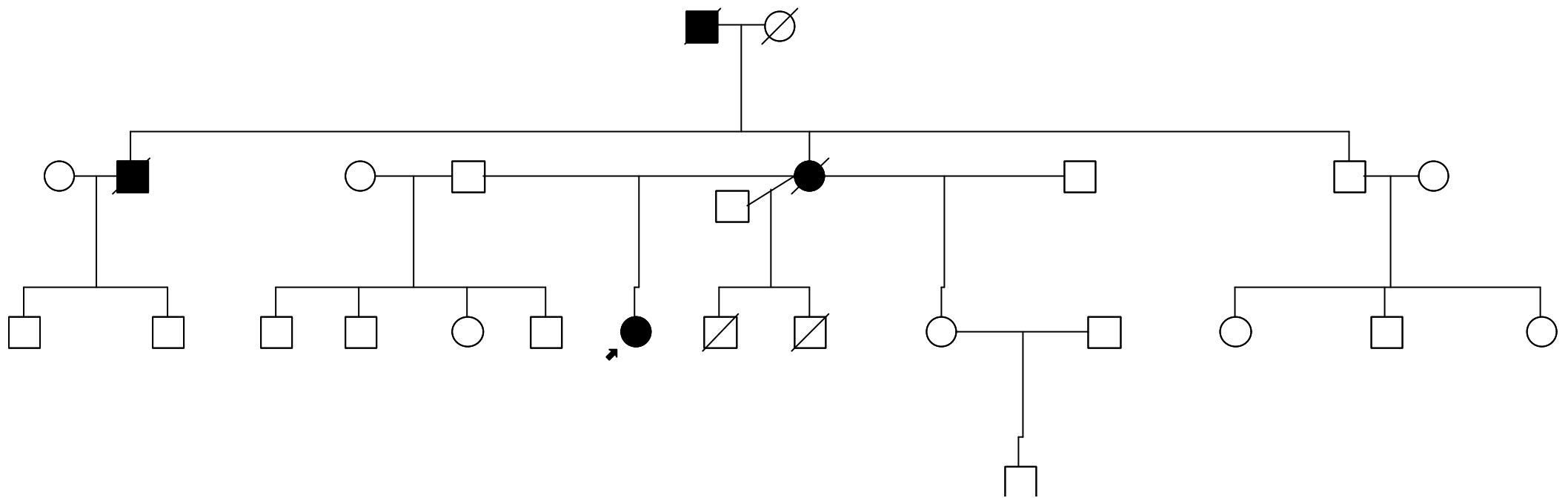
(1) TAC (2) RMN

Informe: _____

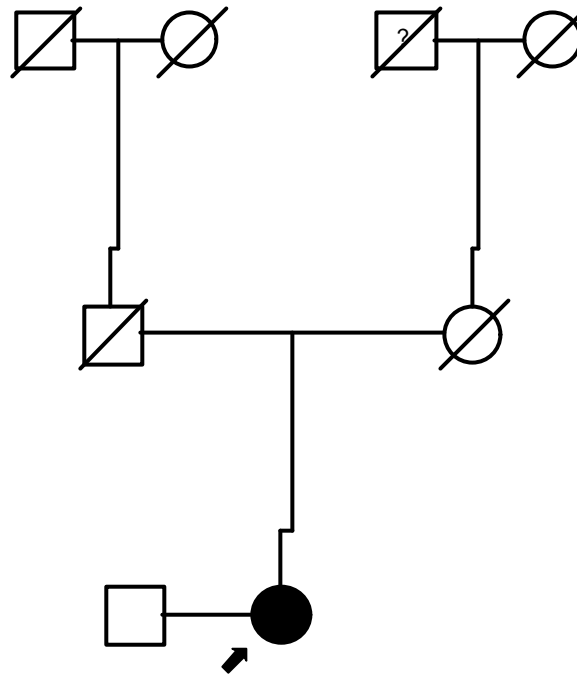
DIAGNOSTICO GENÉTICO:

Número de tripletes: _____ UHDRS: _____

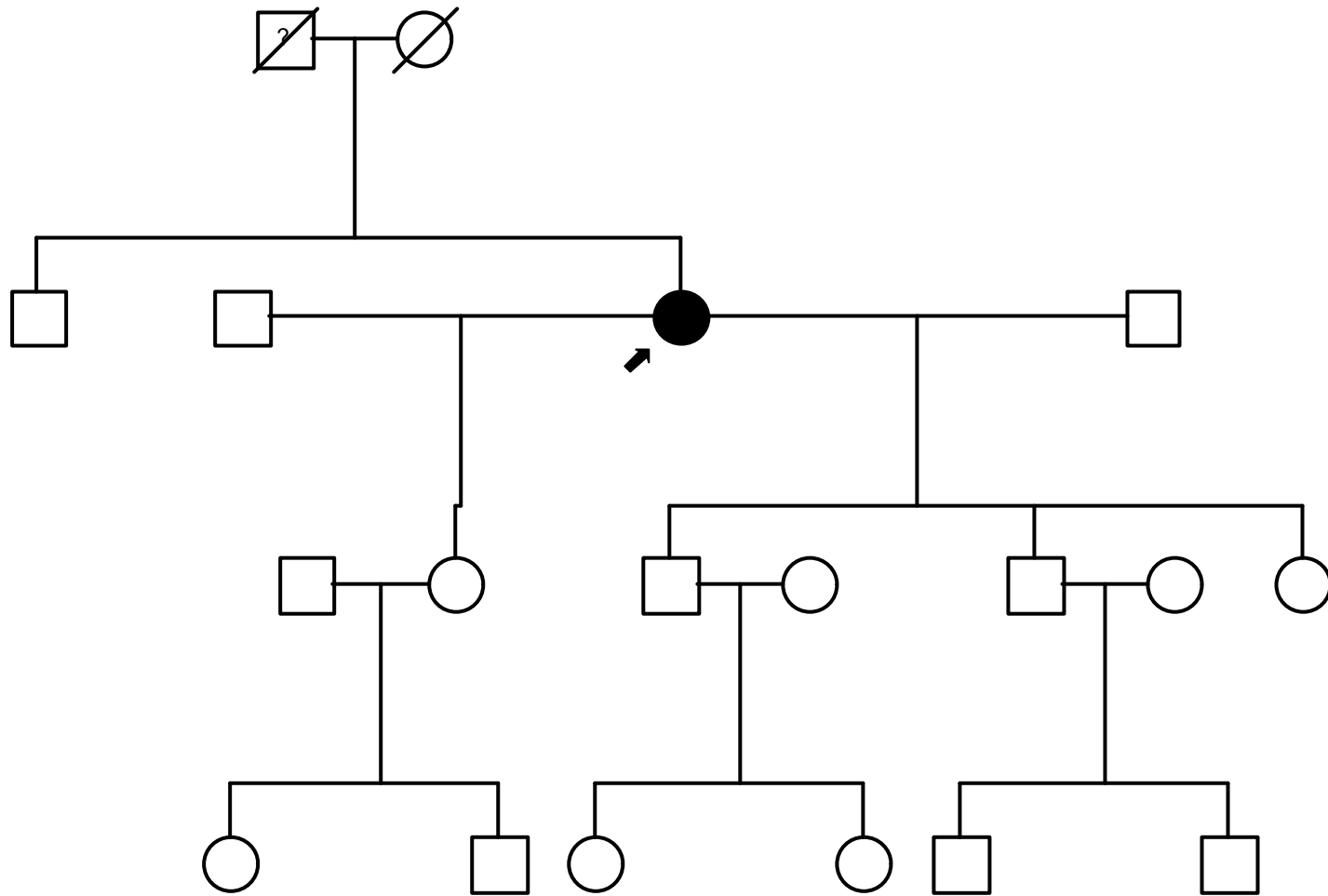
Heterocigoto: (1) Homocigoto: (2)



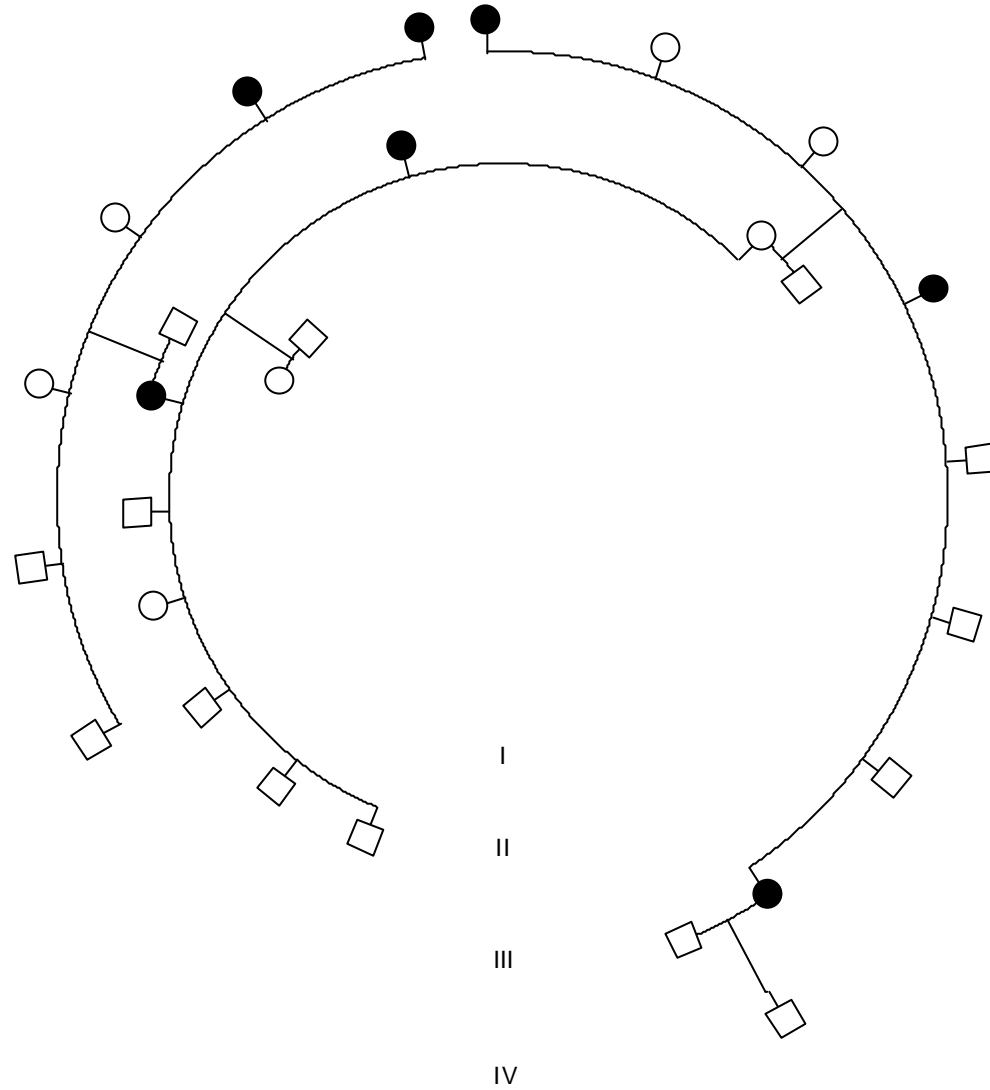
ARBOL GENEALÓGICO CASO 1



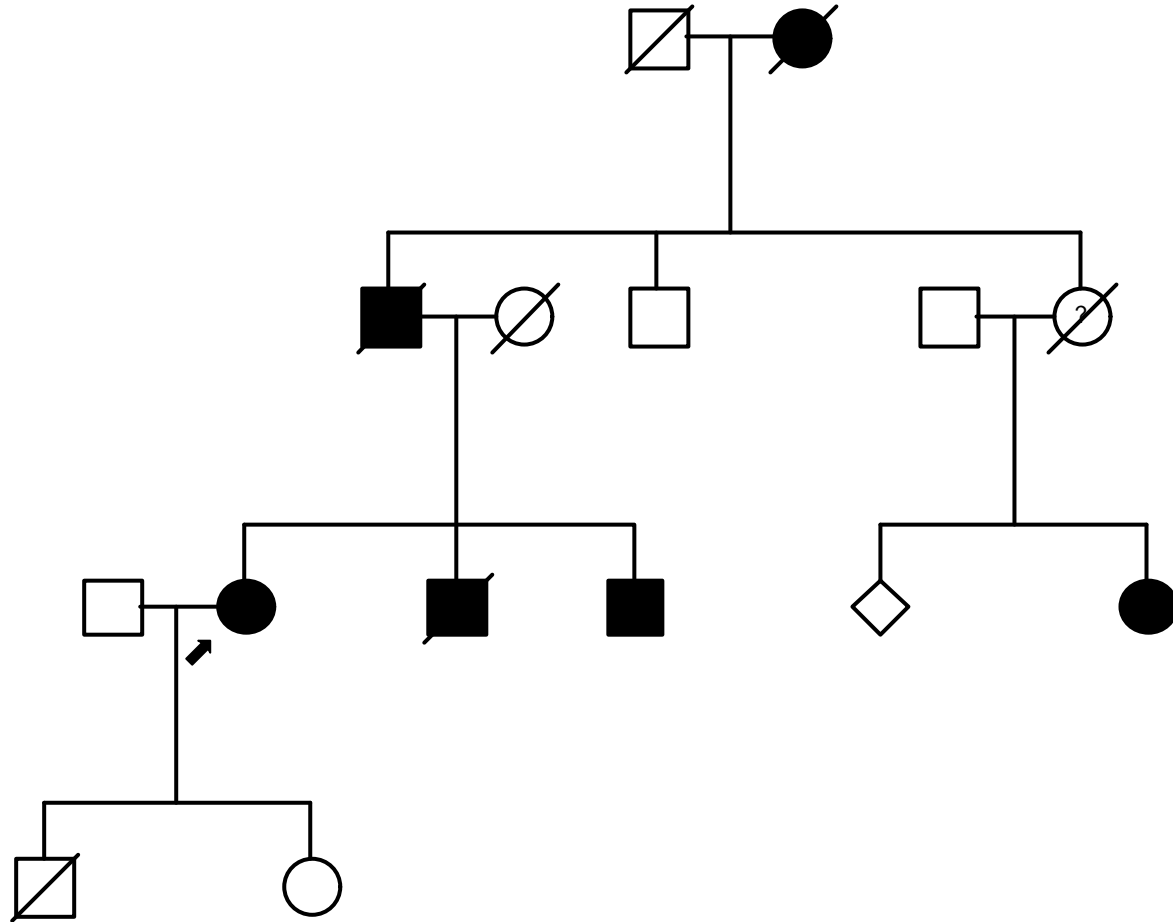
ARBOL GENEALÓGICO CASO 2



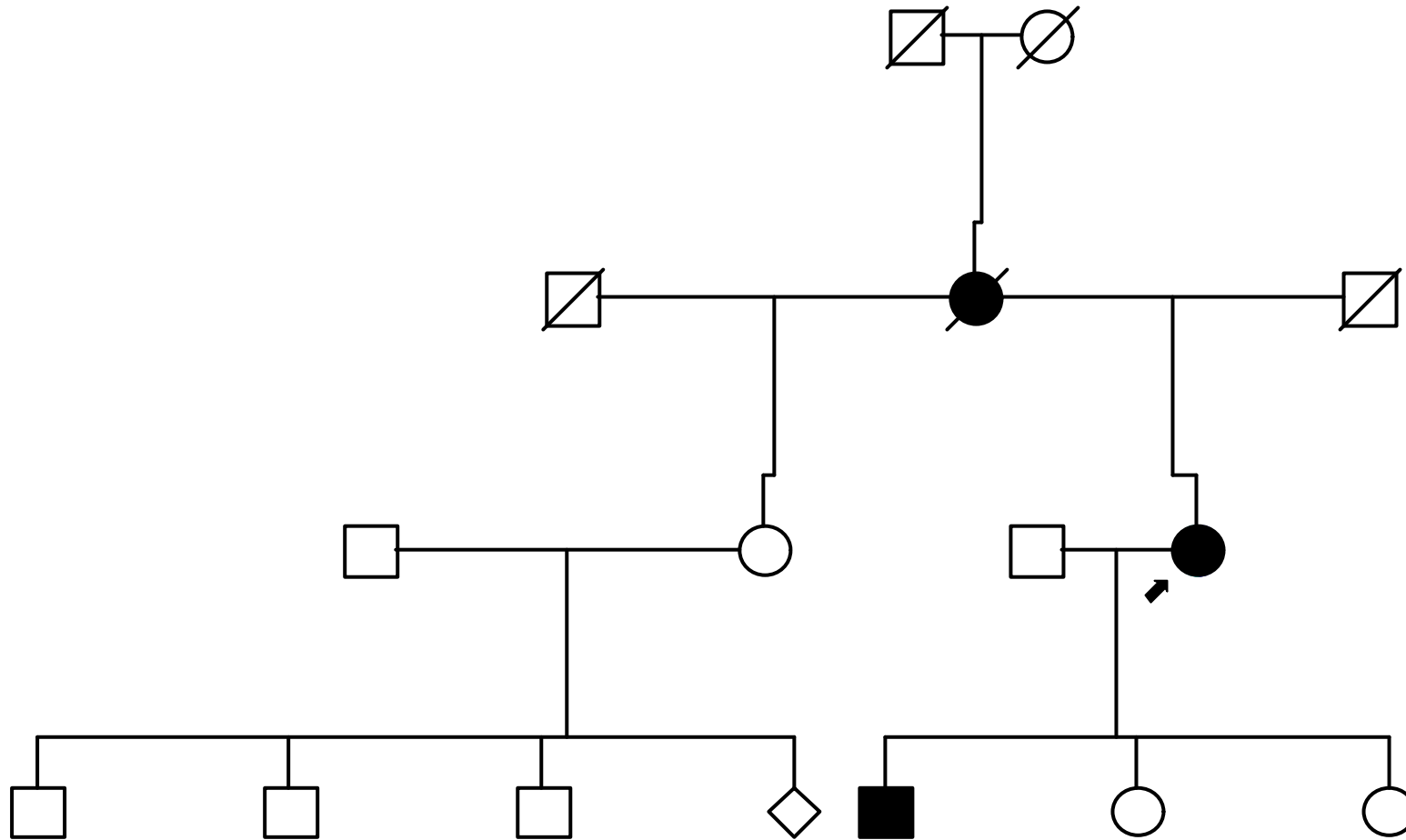
ARBOL GENEALÓGICO CASO 3



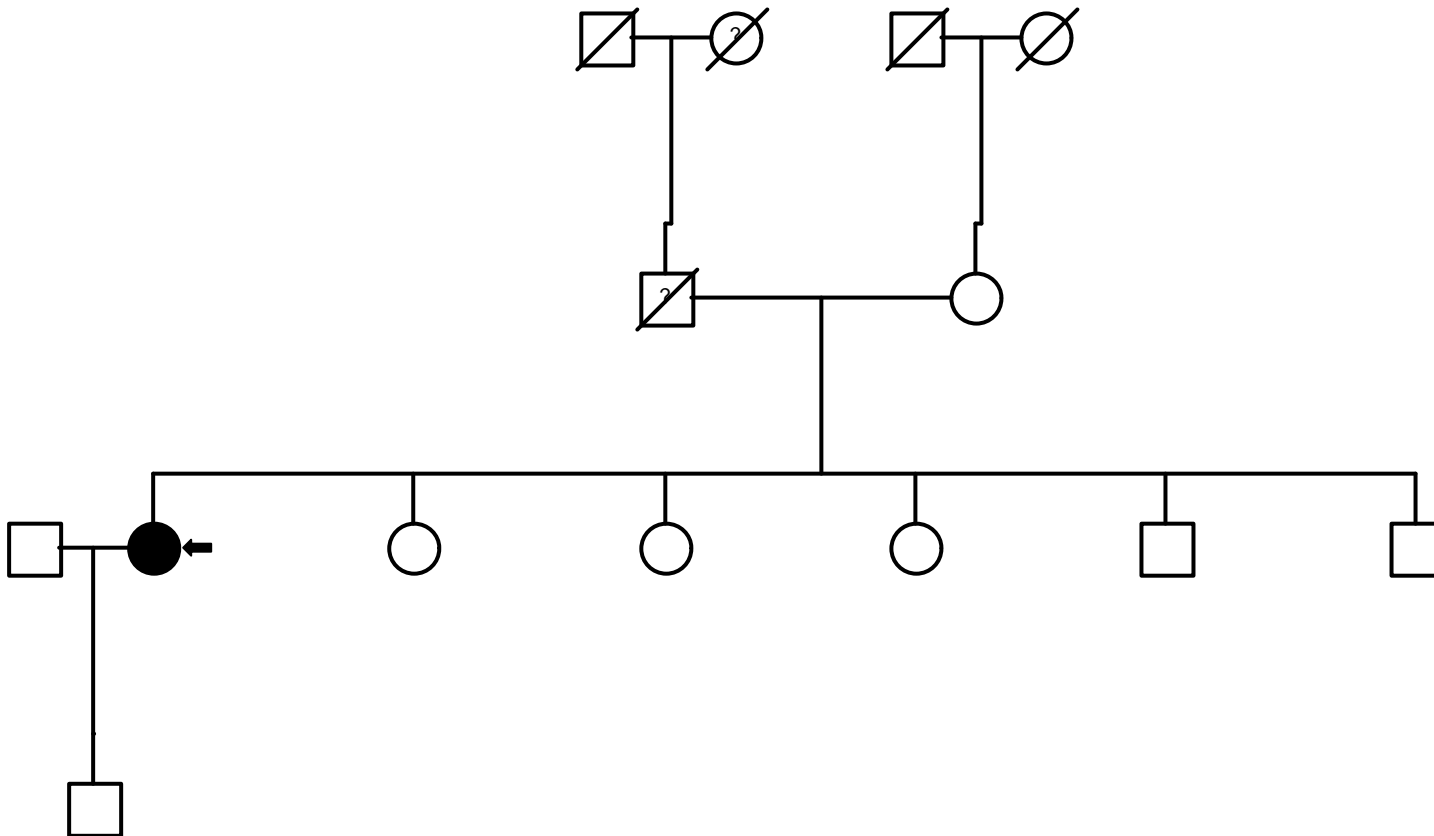
ARBOL GENEALÓGICO CASO 4



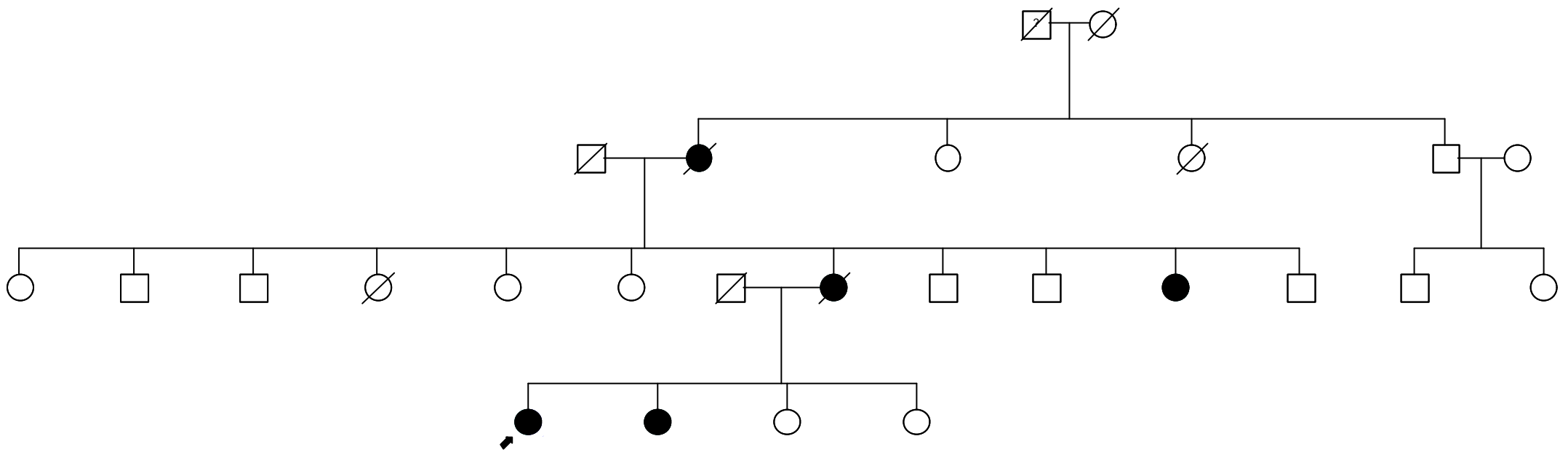
ARBOL GENEALÓGICO CASO 5



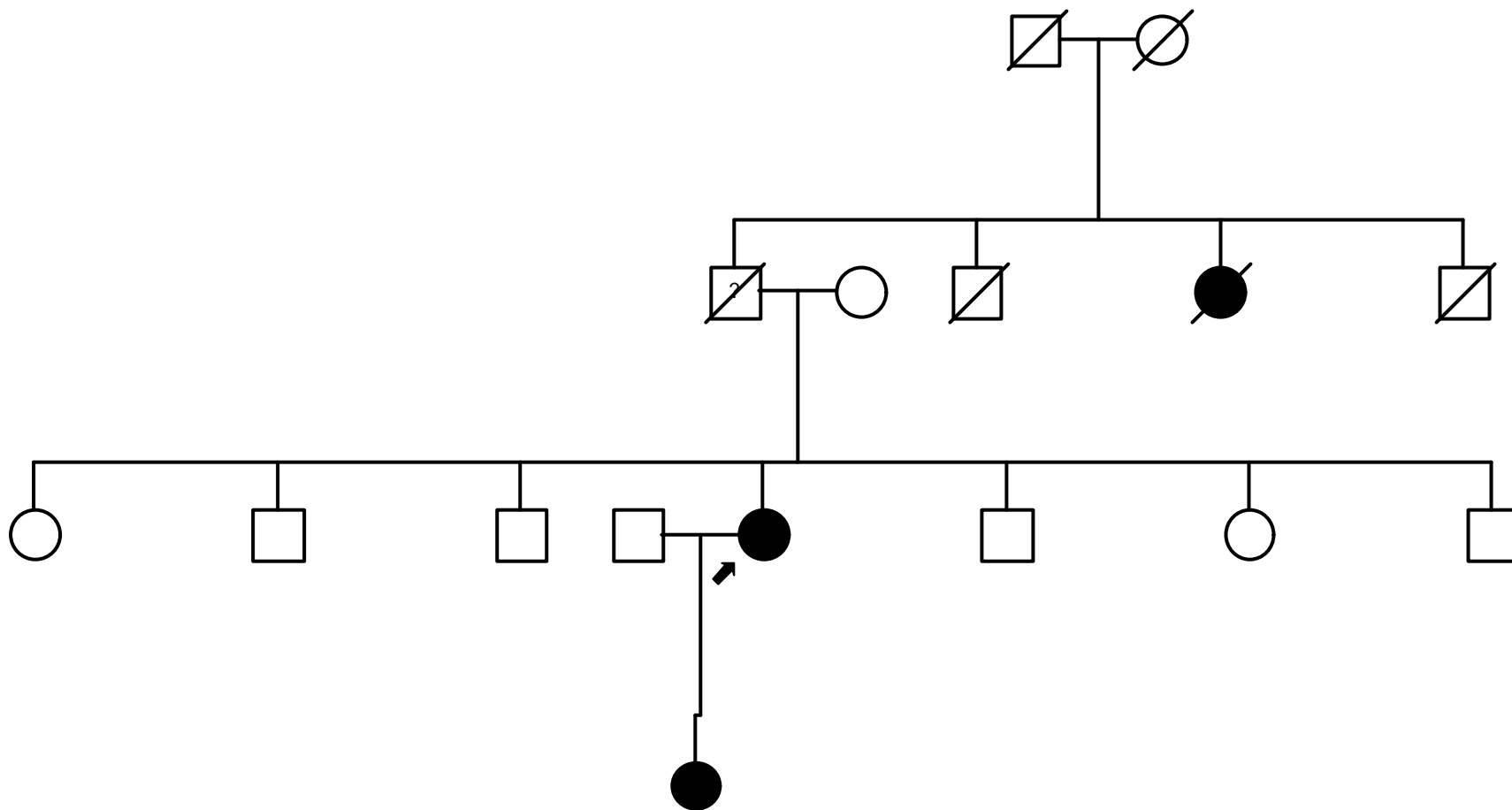
ARBOL GENEALÓGICO CASO 6



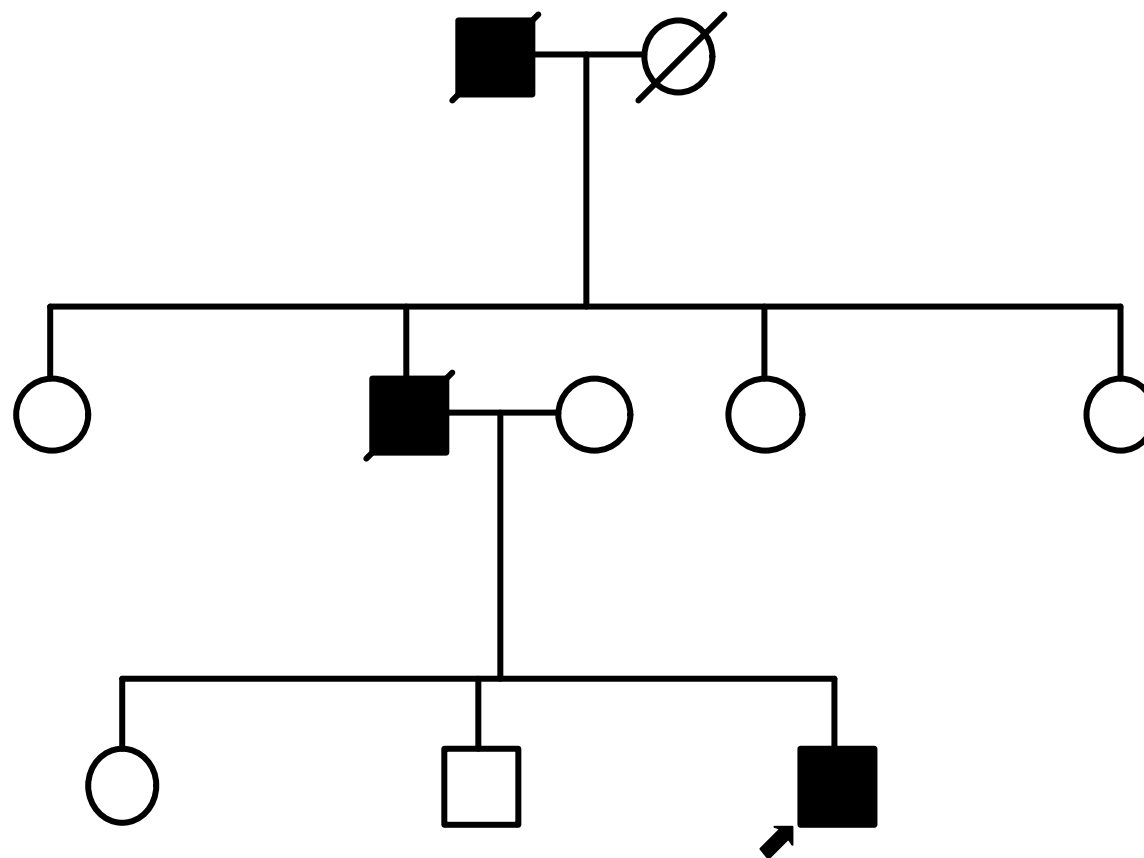
ARBOL GENEALÓGICO CASO 7



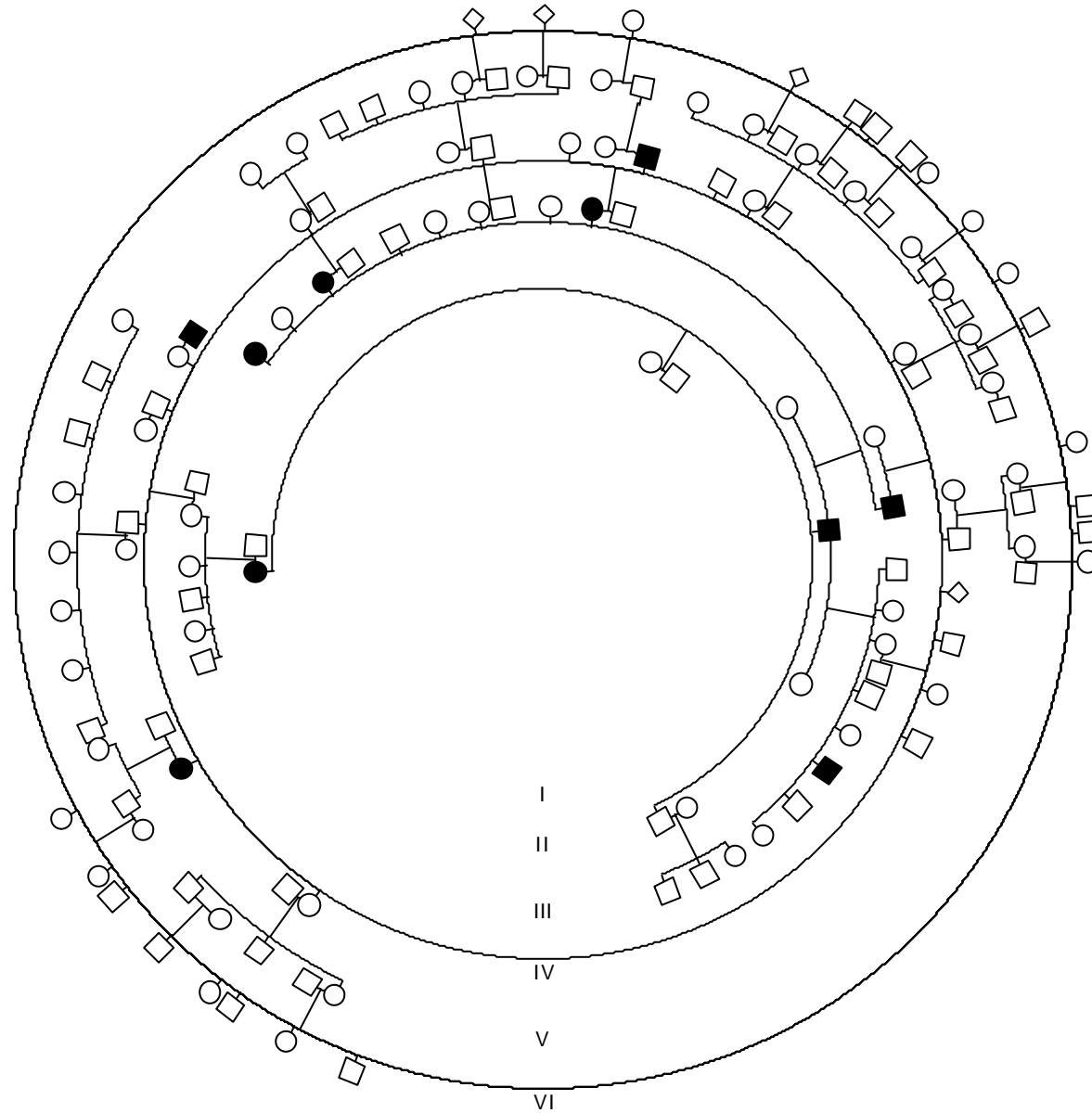
ARBOL GENEALÓGICO CASO 8



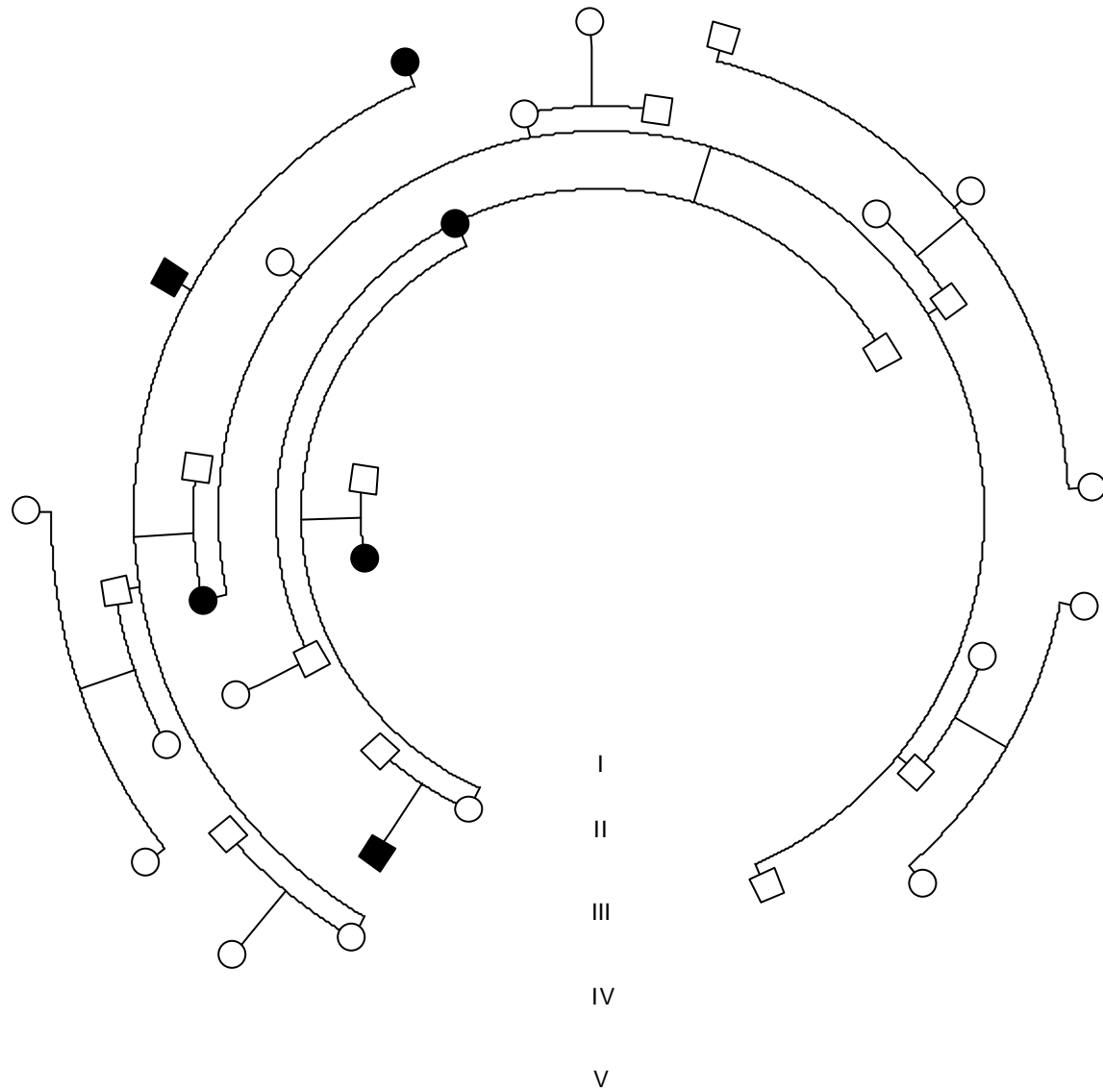
ARBOL GENEALÓGICO CASO 9



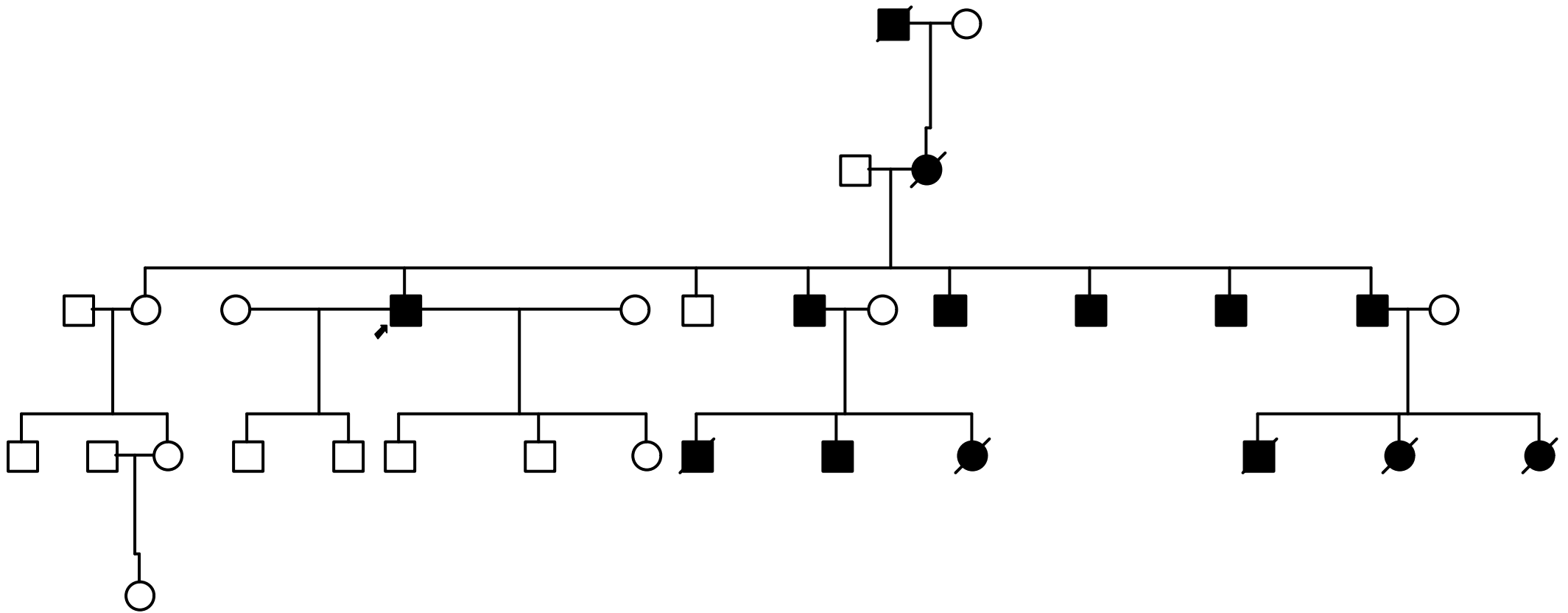
ARBOL GENEALÓGICO CASO 10



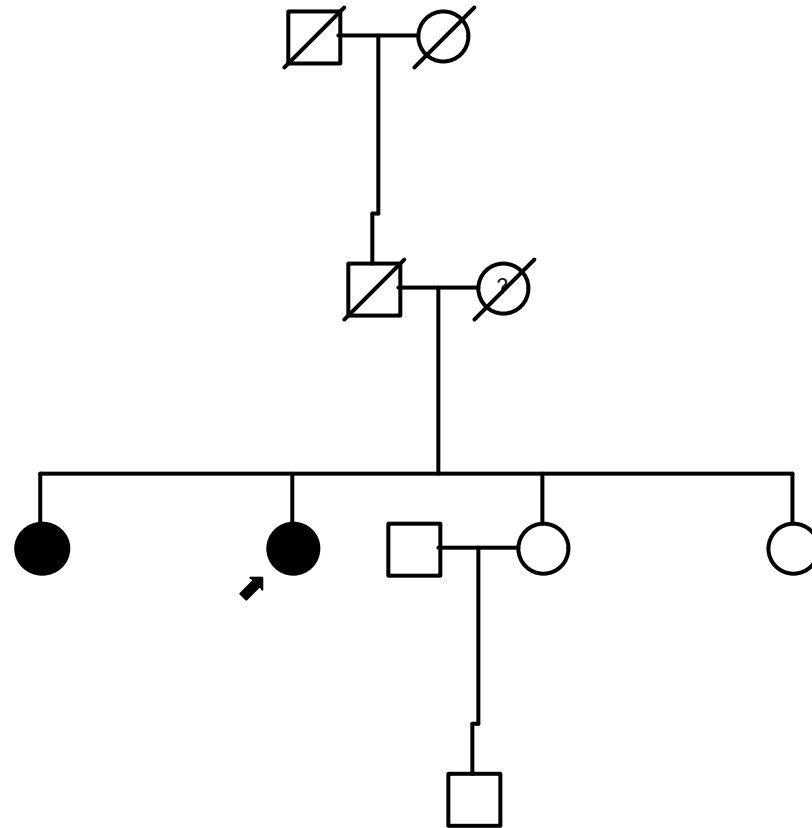
ARVOL GENEALÓGICO CASO 11



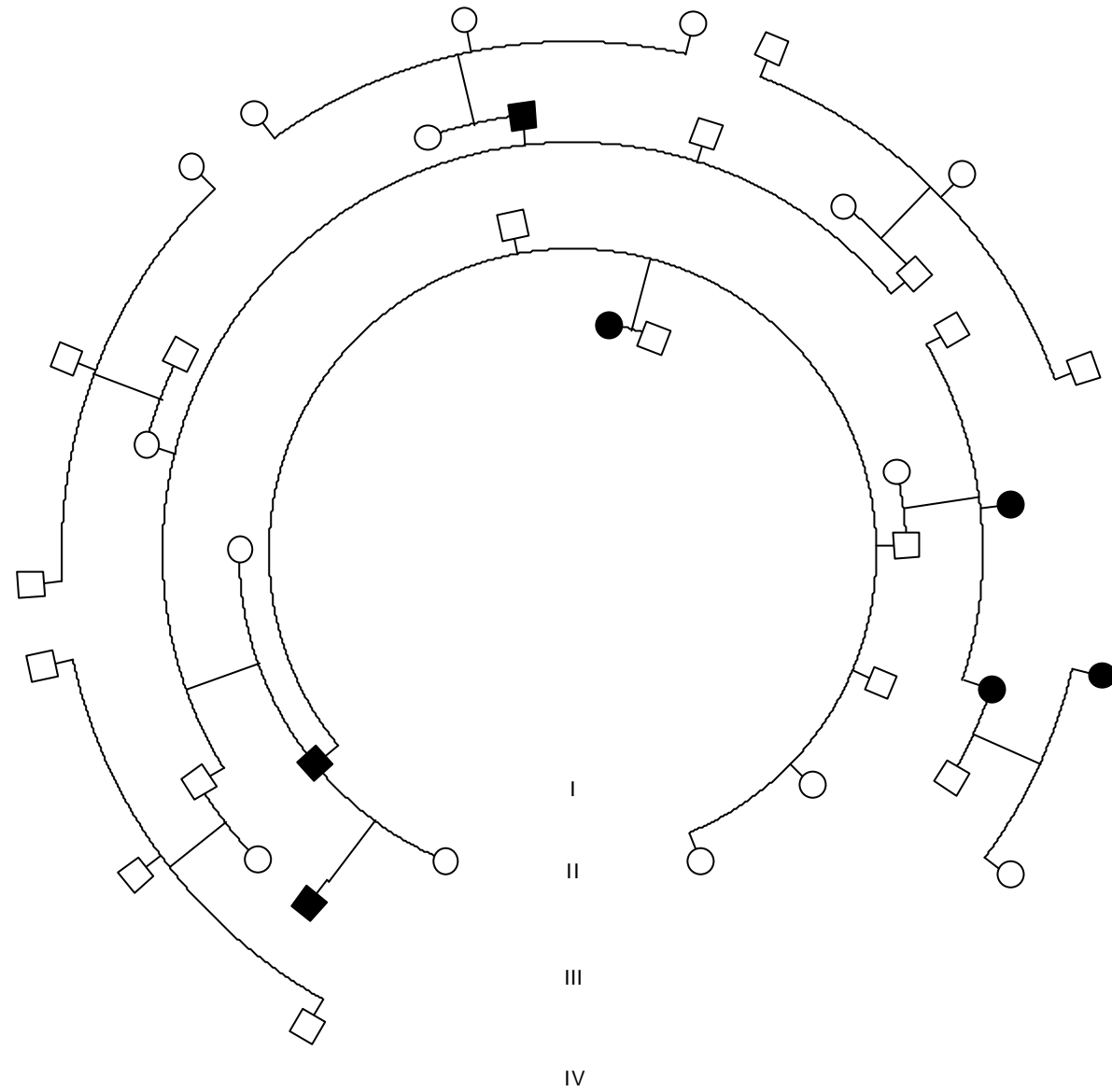
ARBOL GENEALÓGICO CASO 12



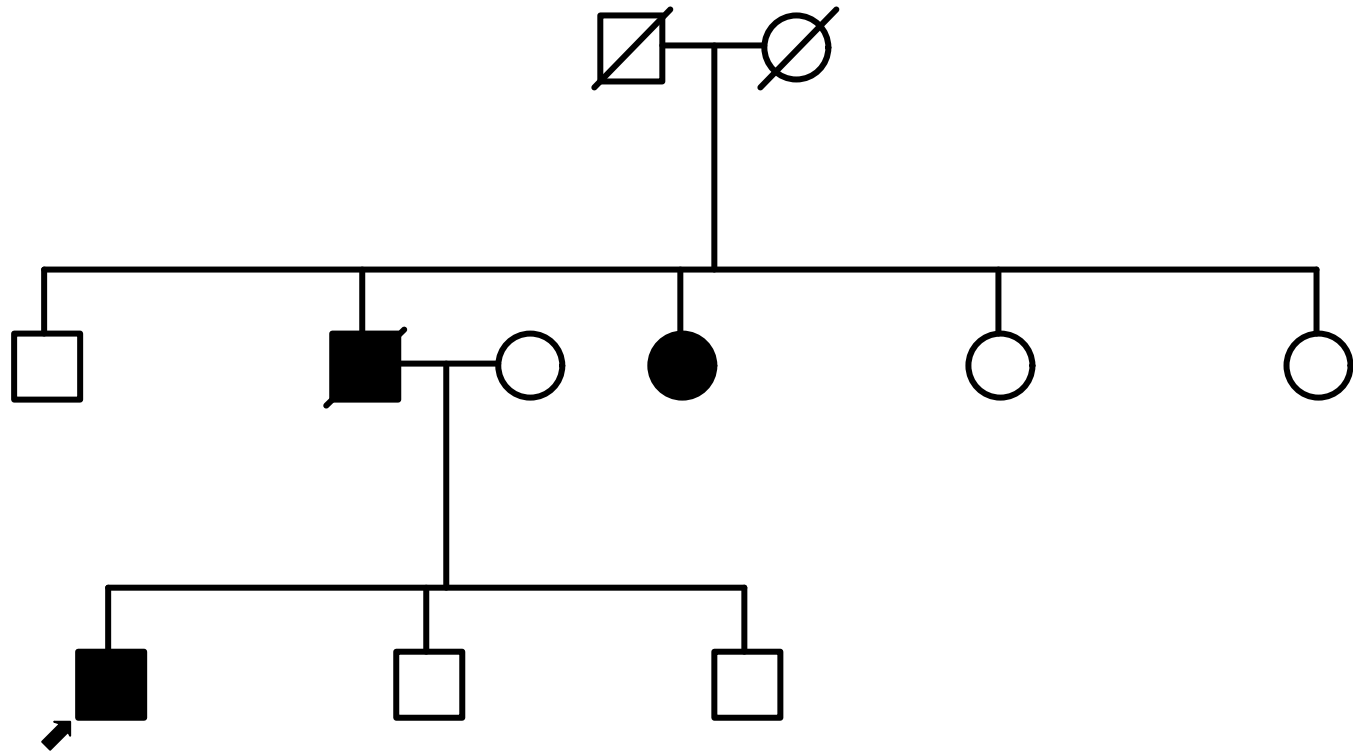
ARBOL GENEALÓGICO CASO 13



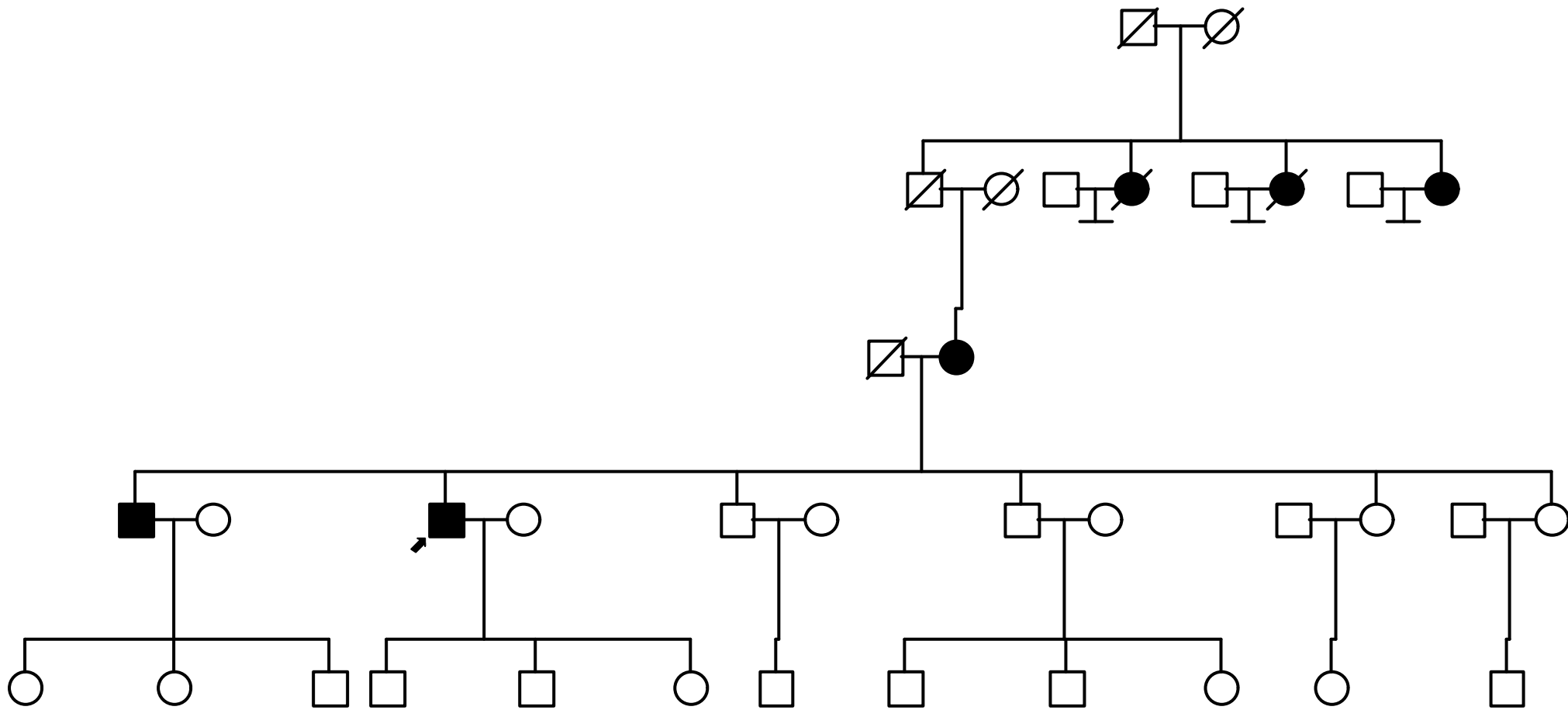
ARBOL GENEALÓGICO CASO 15



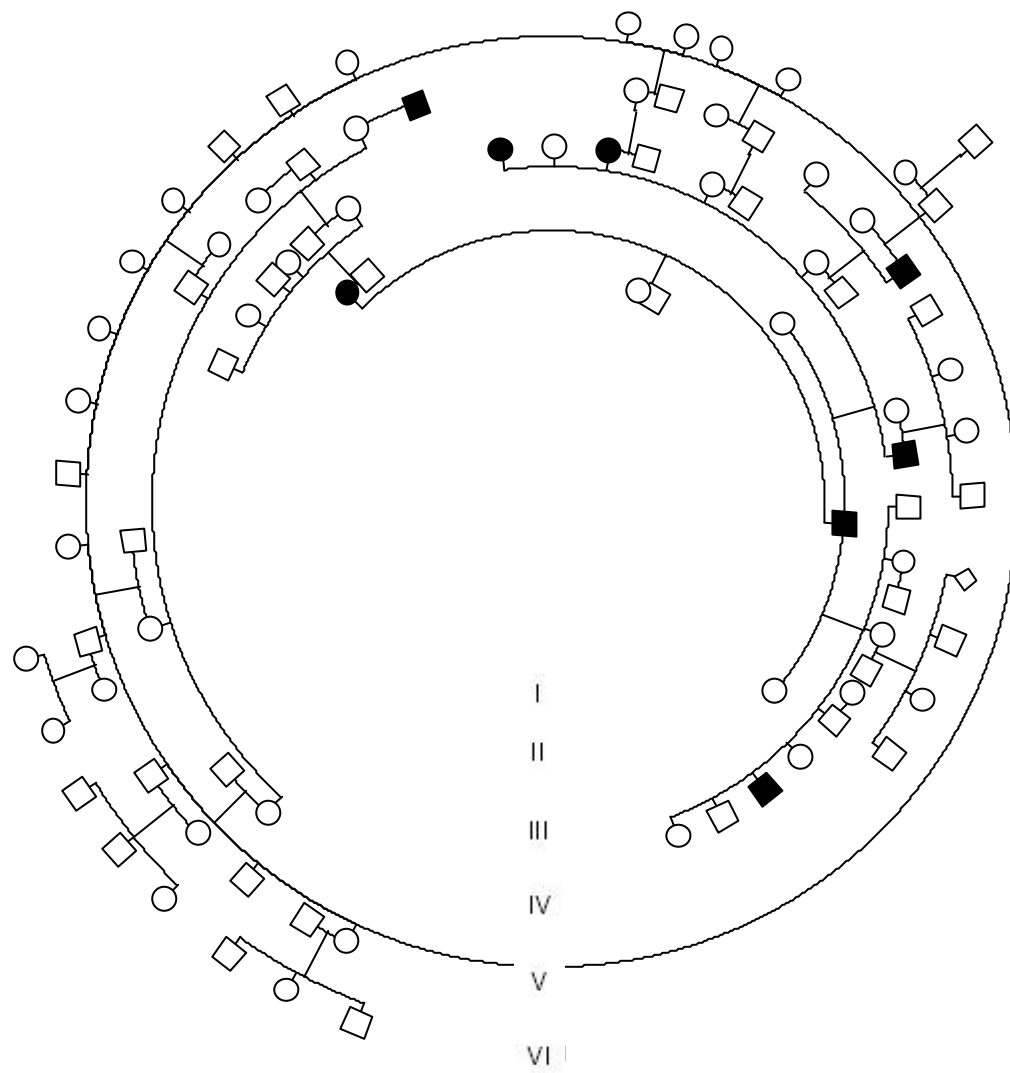
ARBOL GENEALÓGICO CASO 16



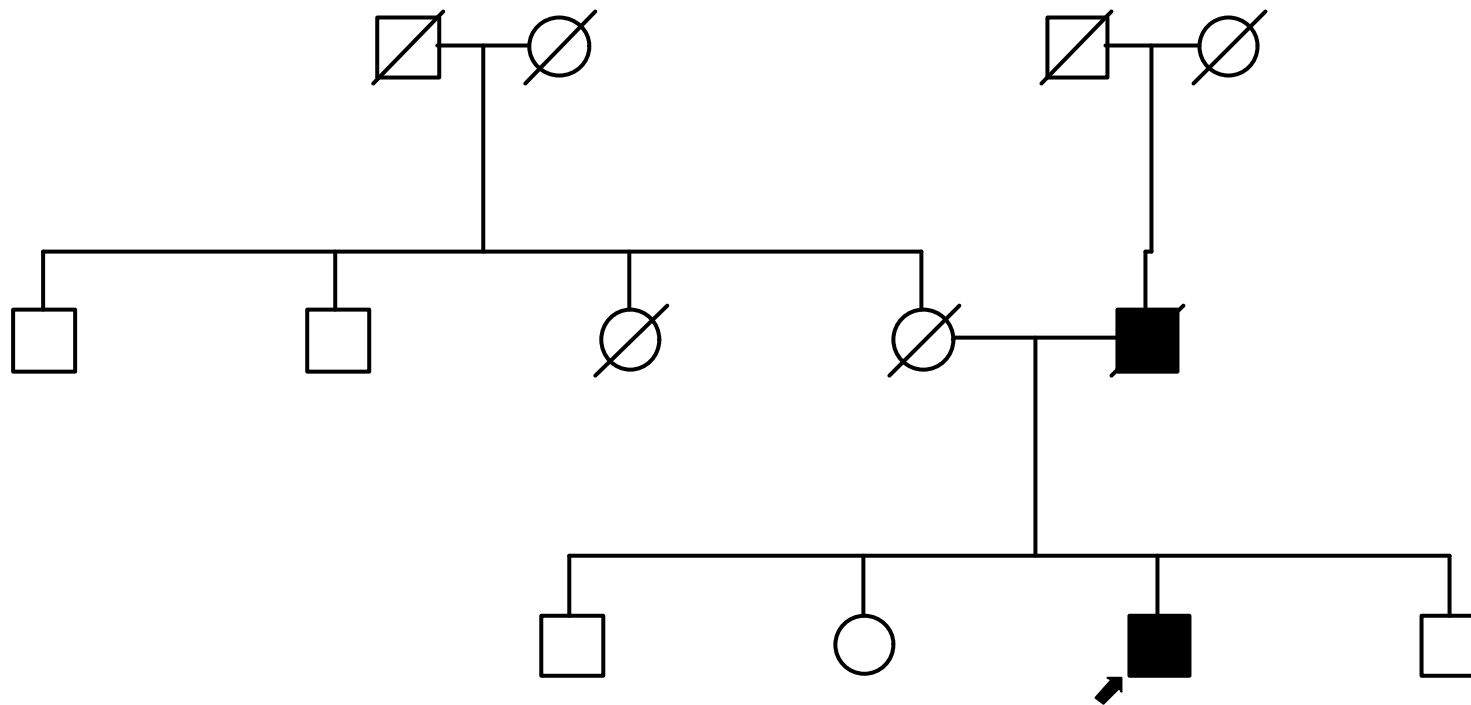
ARBOL GENEALÓGICO CASO 17



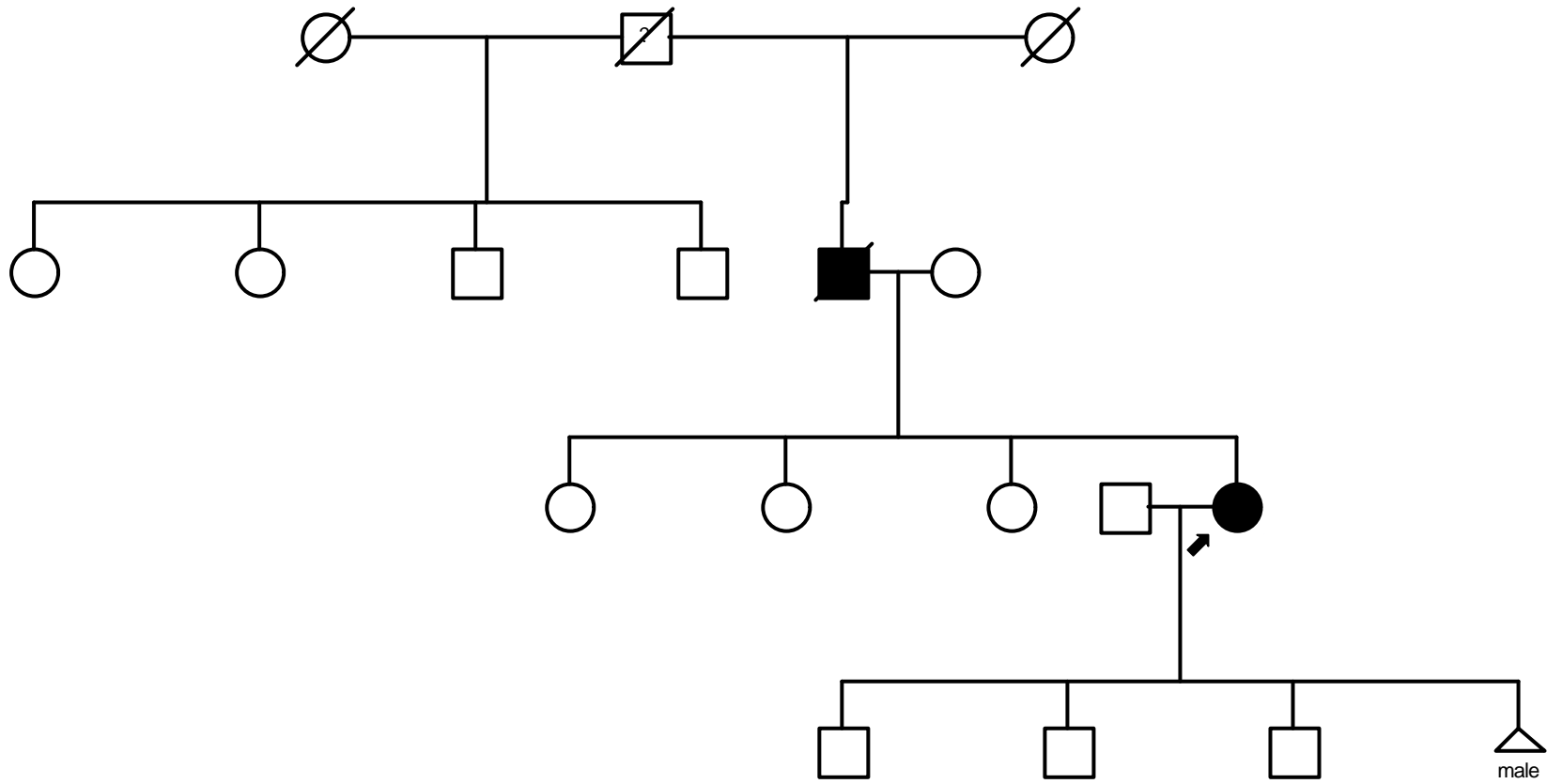
ARBOL GENEALÓGICO CASO 18



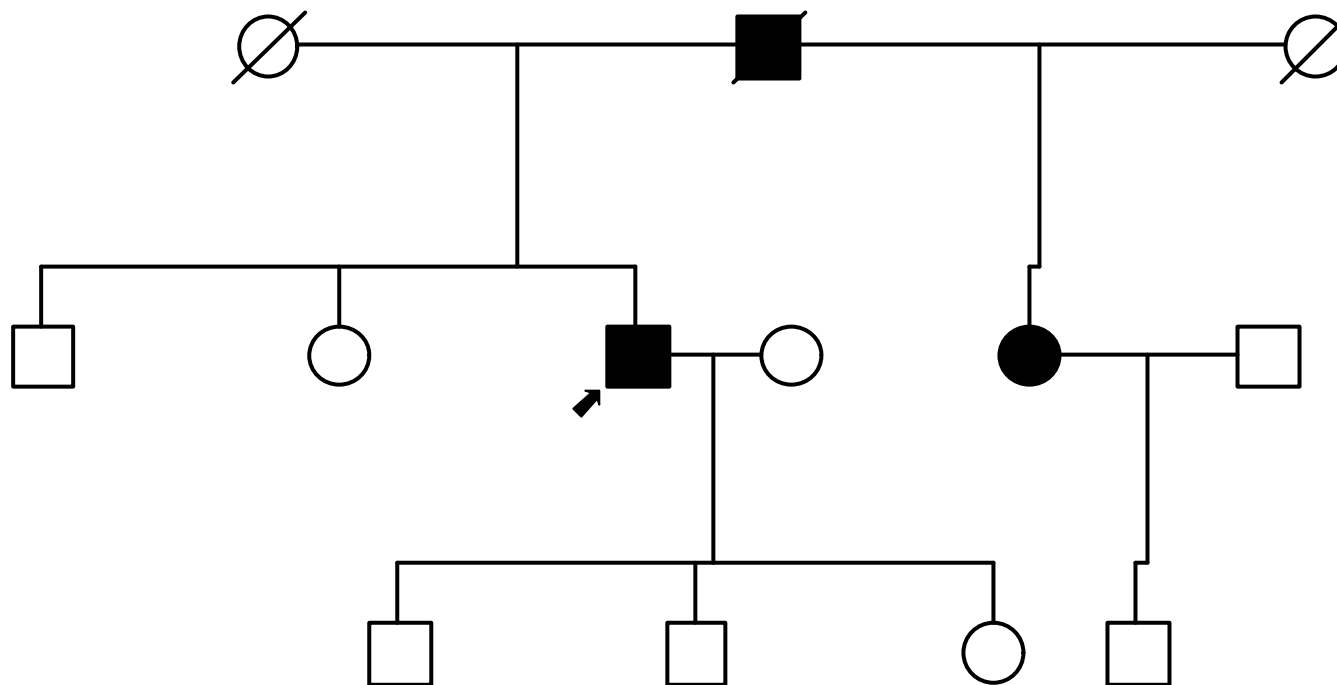
ARBOL GENEALÓGICO CASO 19



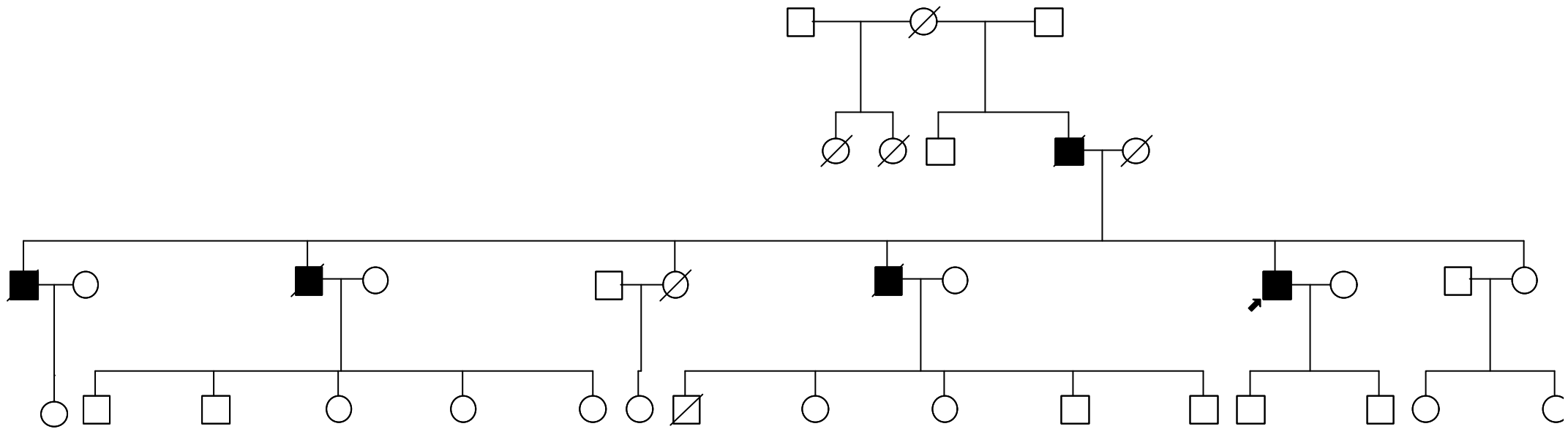
ARBOL GENEALÓGICO CASO 21



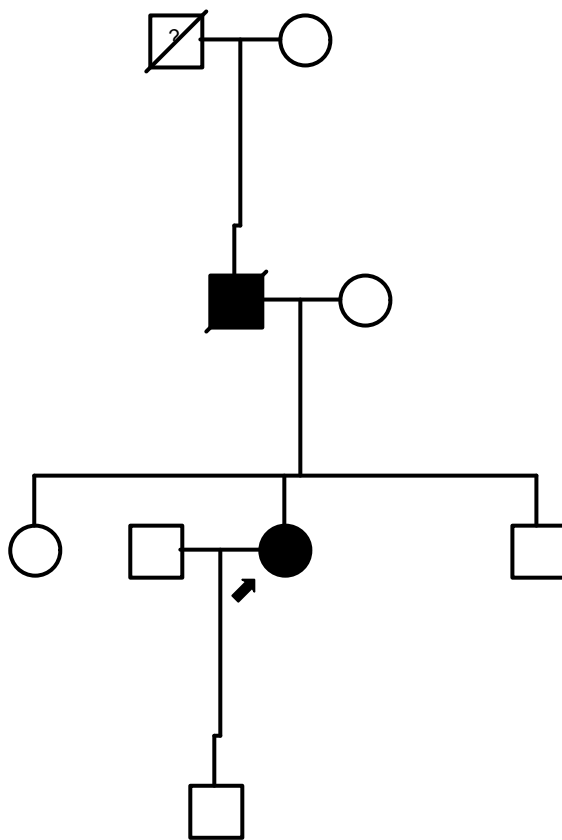
ARBOL GENEALÓGICO CASO 23



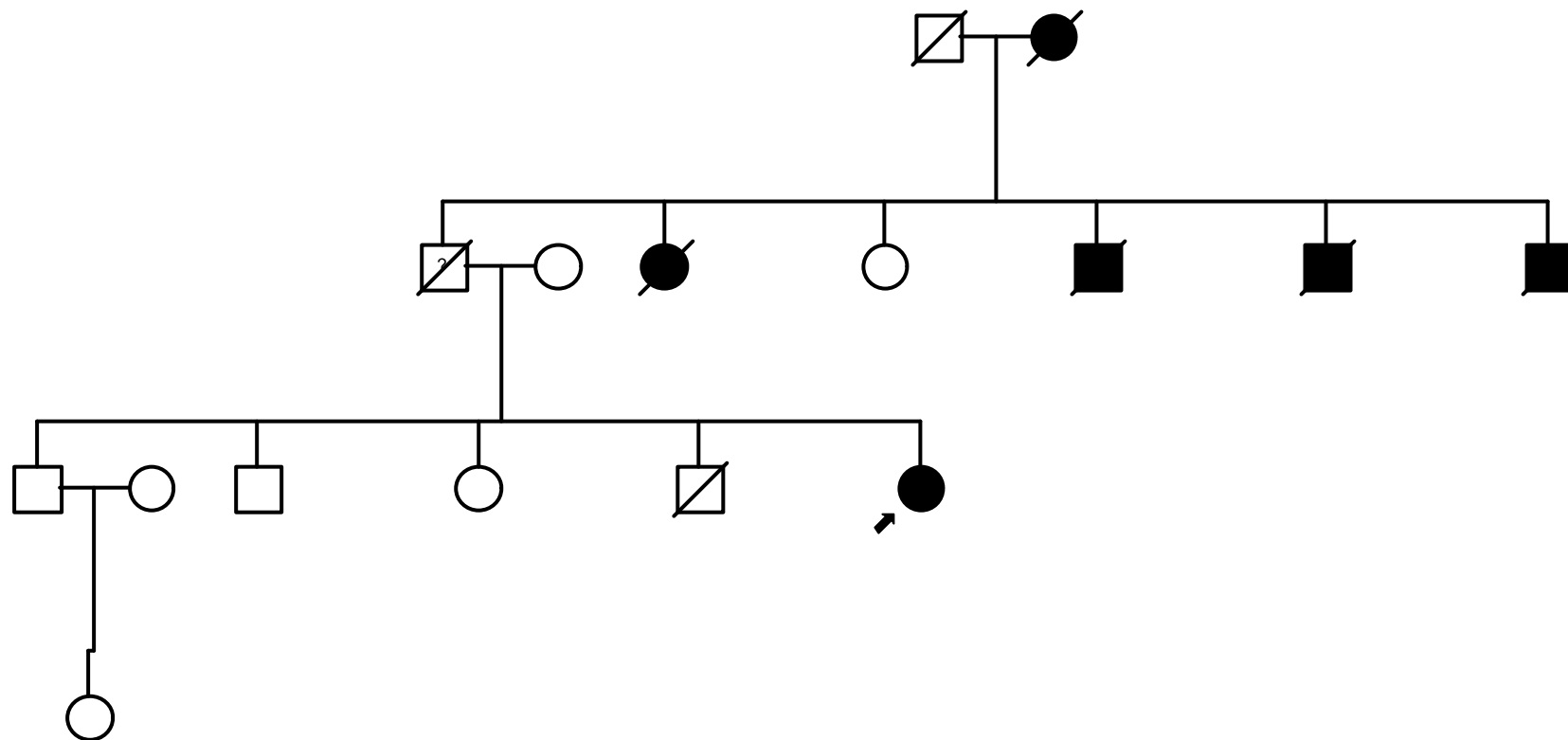
ARBOL GENEALÓGICO CASO 24



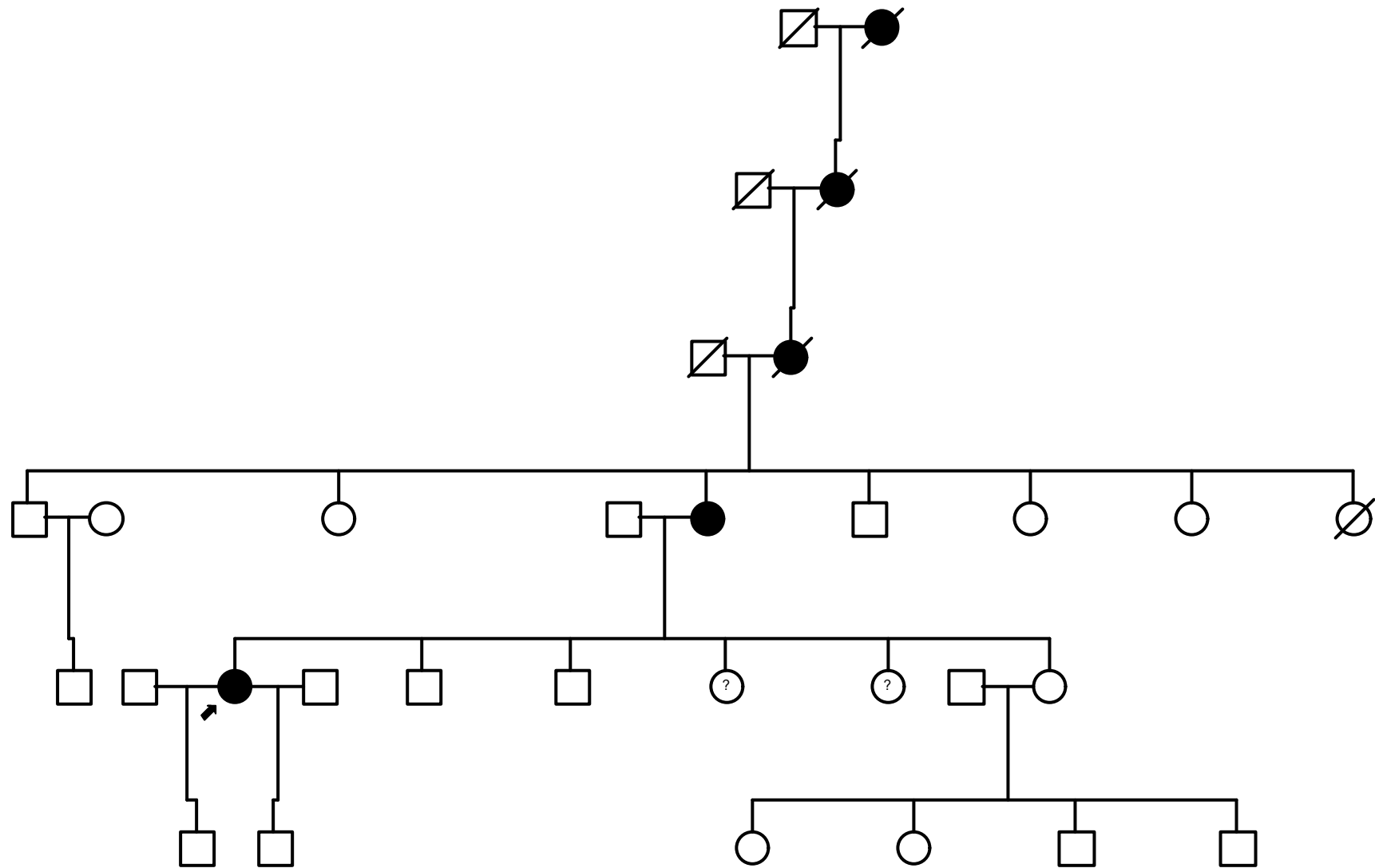
ARBOL GENEALÓGICO CASO 25



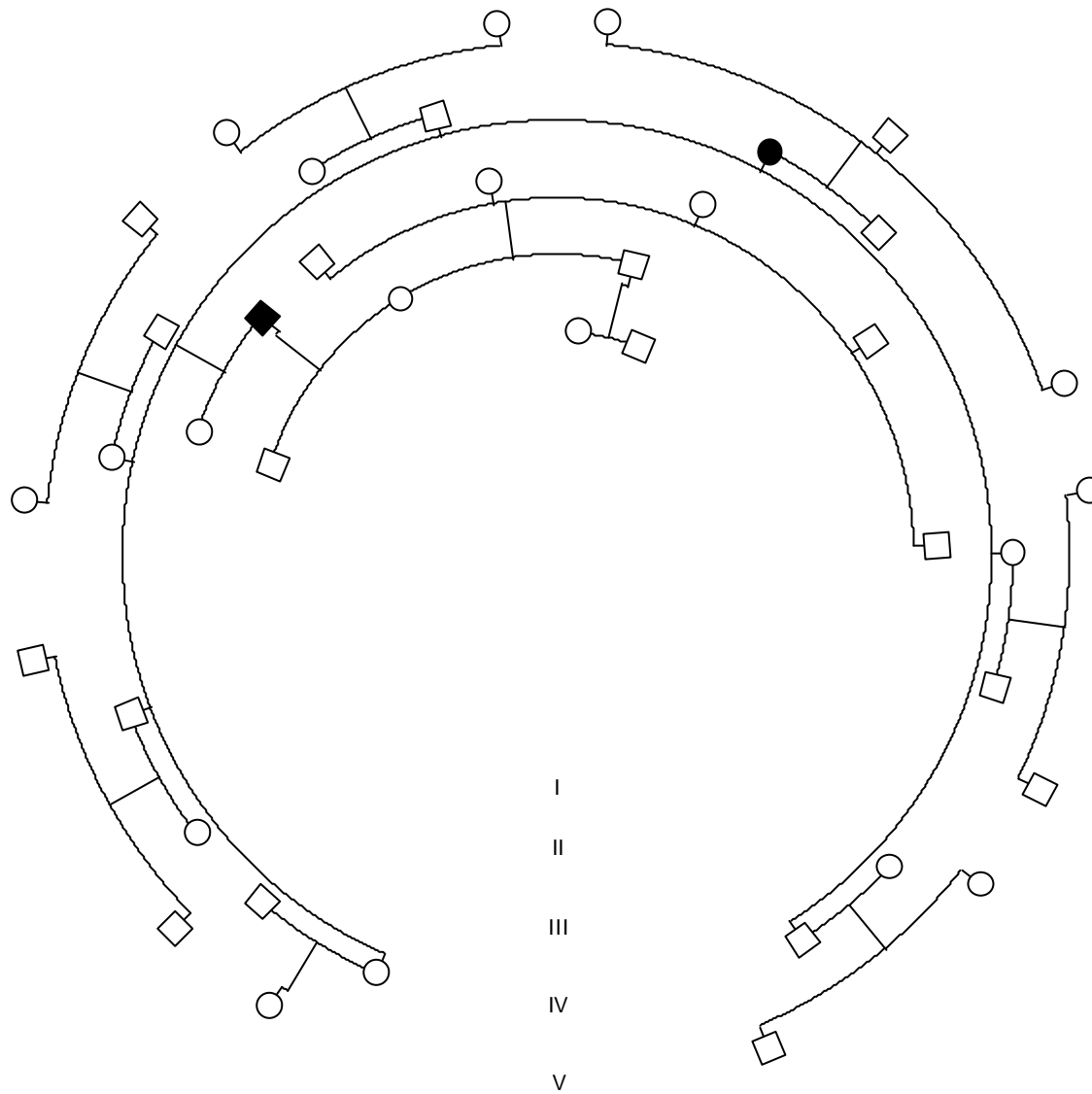
ARBOL GENEALÓGICO CASO 26



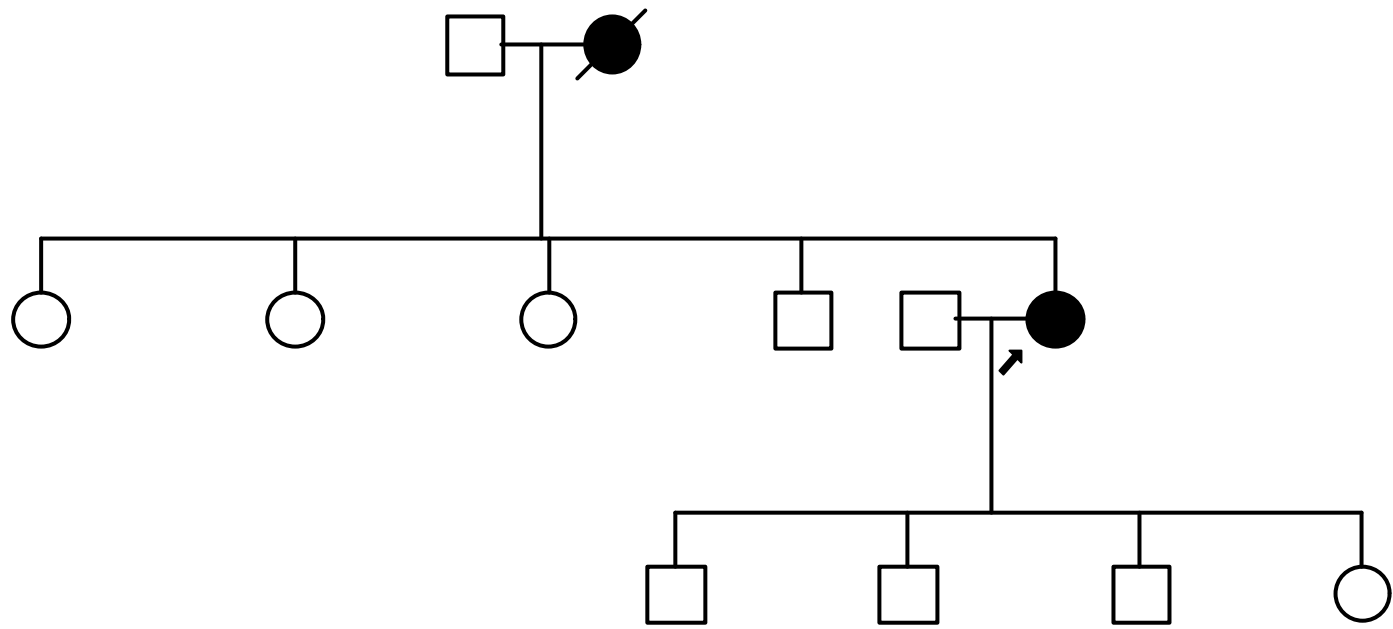
ARBOL GENEALÓGICO CASO 27



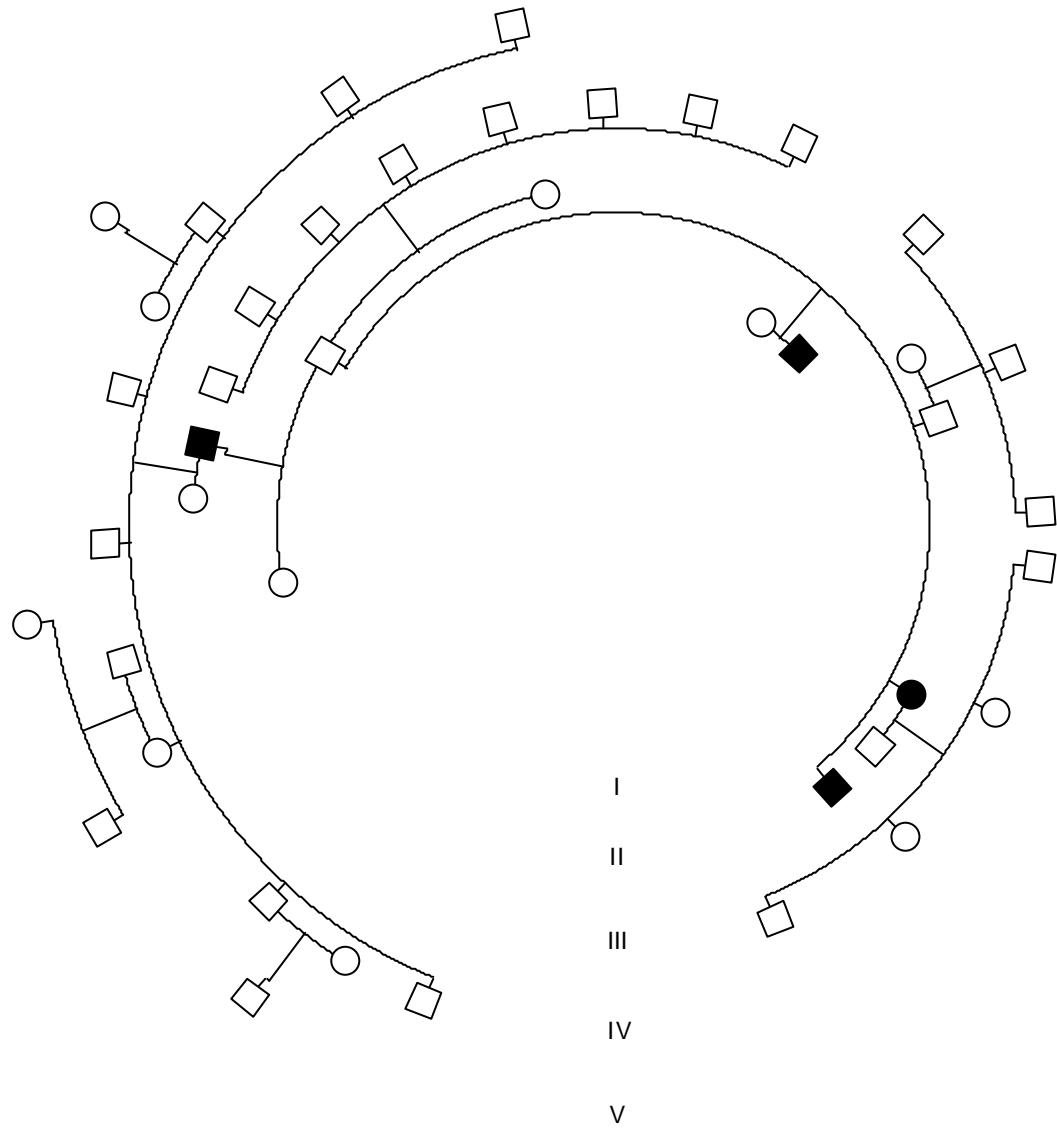
ARBOL GENEALÓGICO CASO 28



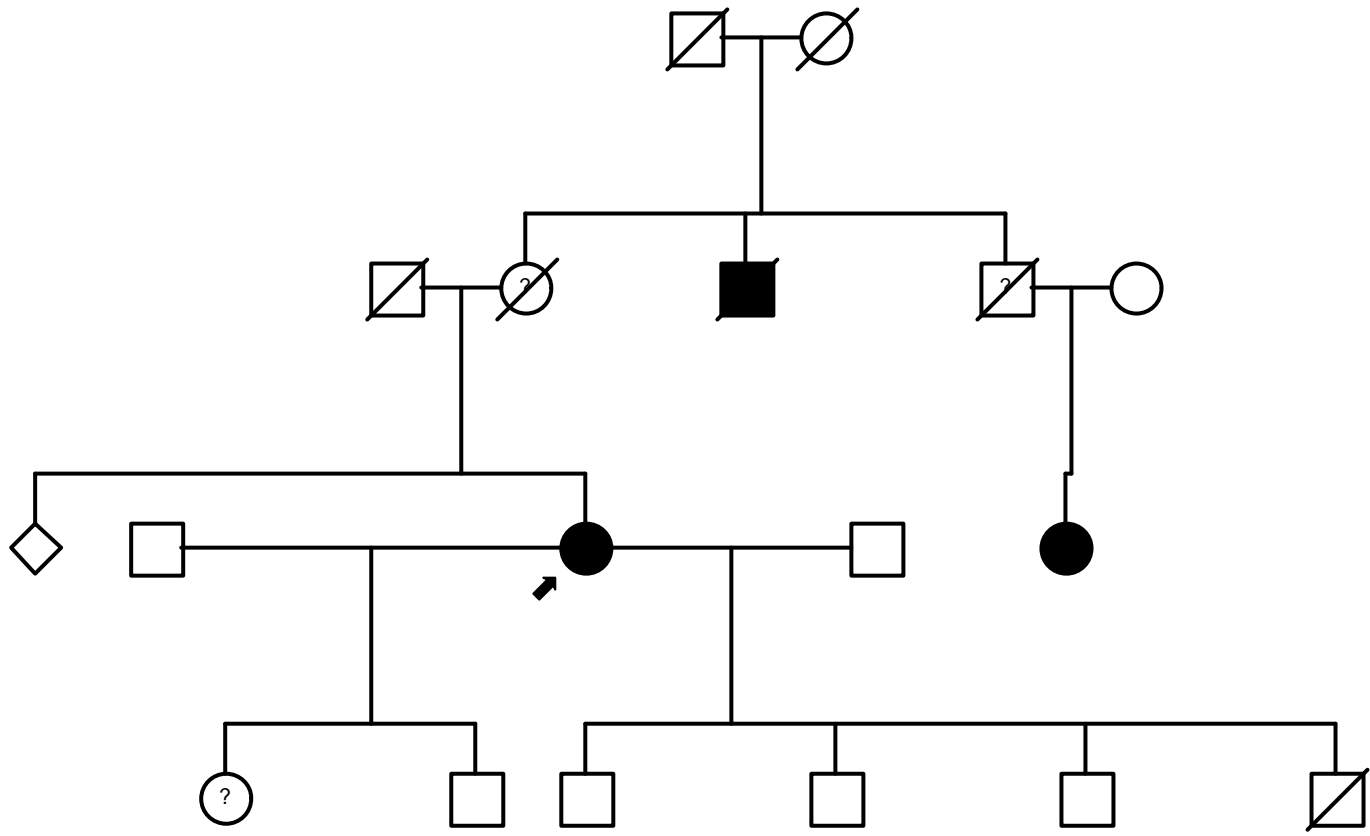
ARBOL GENEALÓGICO CASO 31



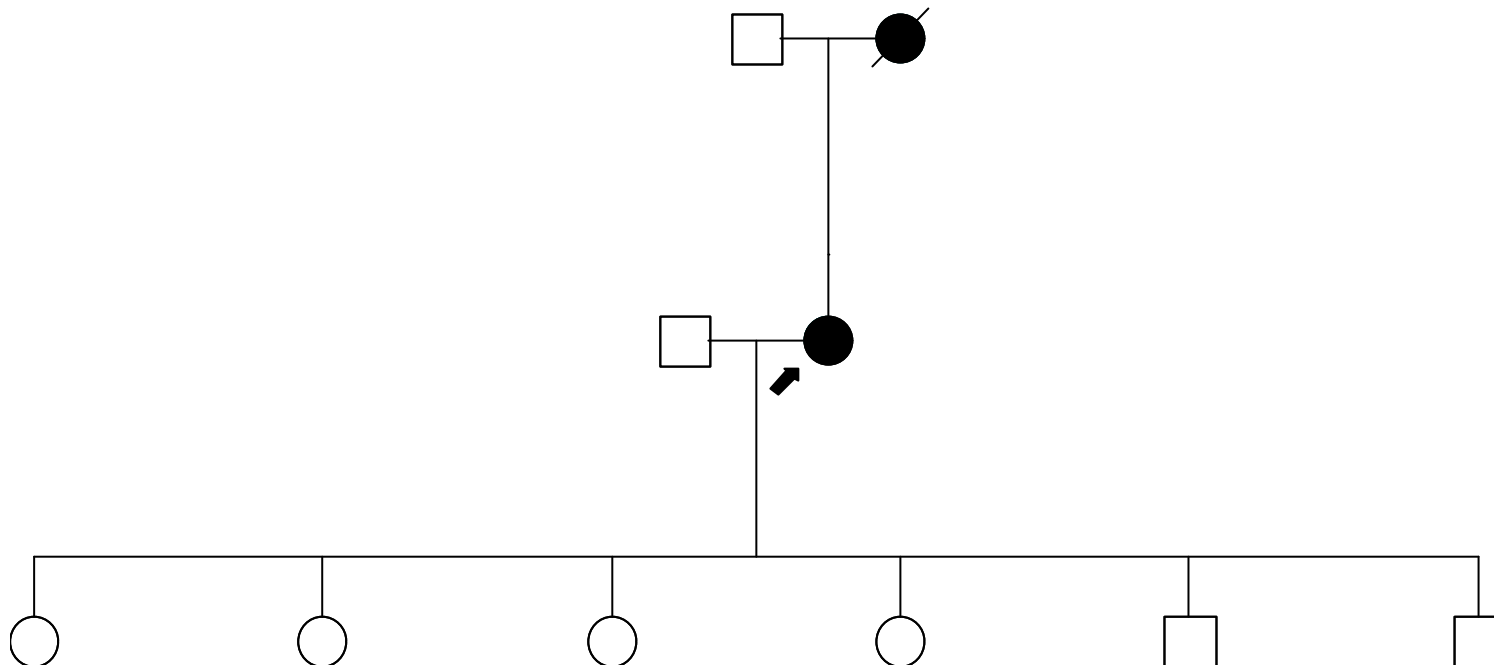
ARBOL GENEALÓGICO CASO 32



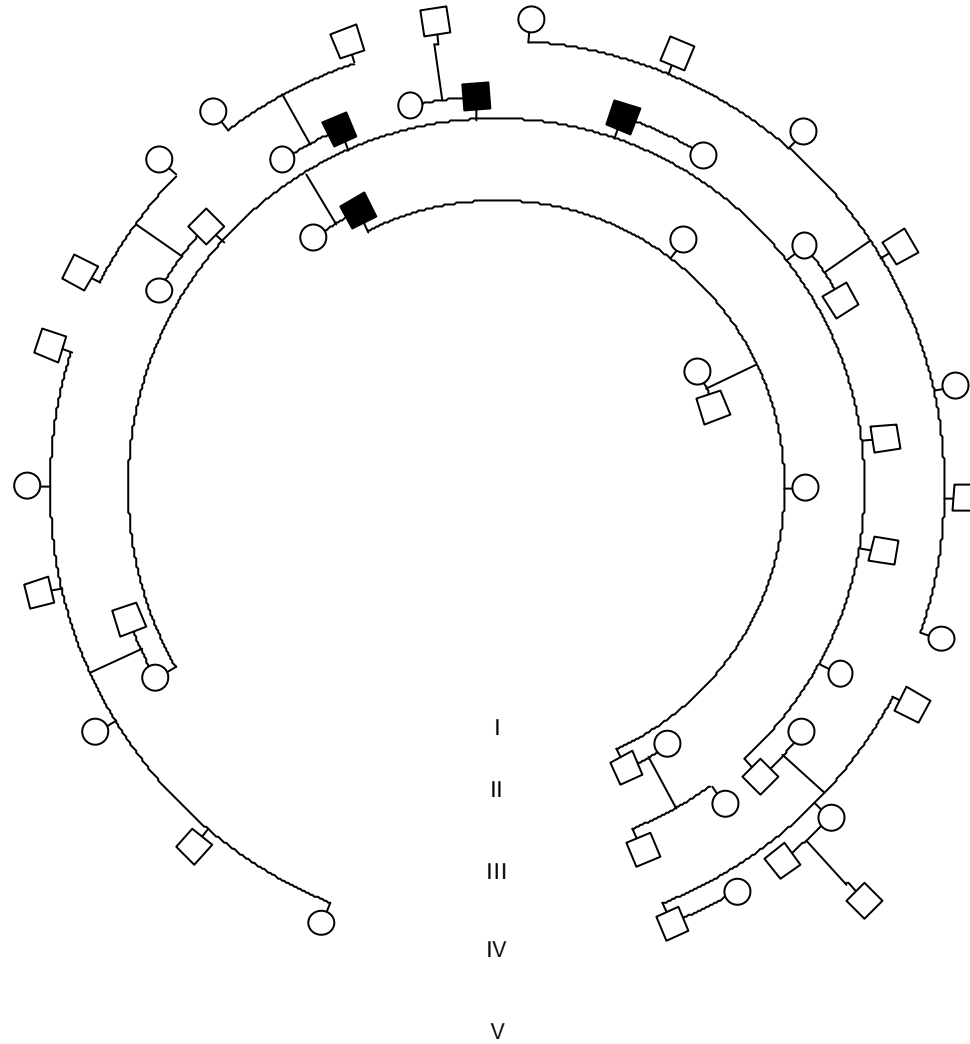
ARBOL GENEALÓGICO CASO 33



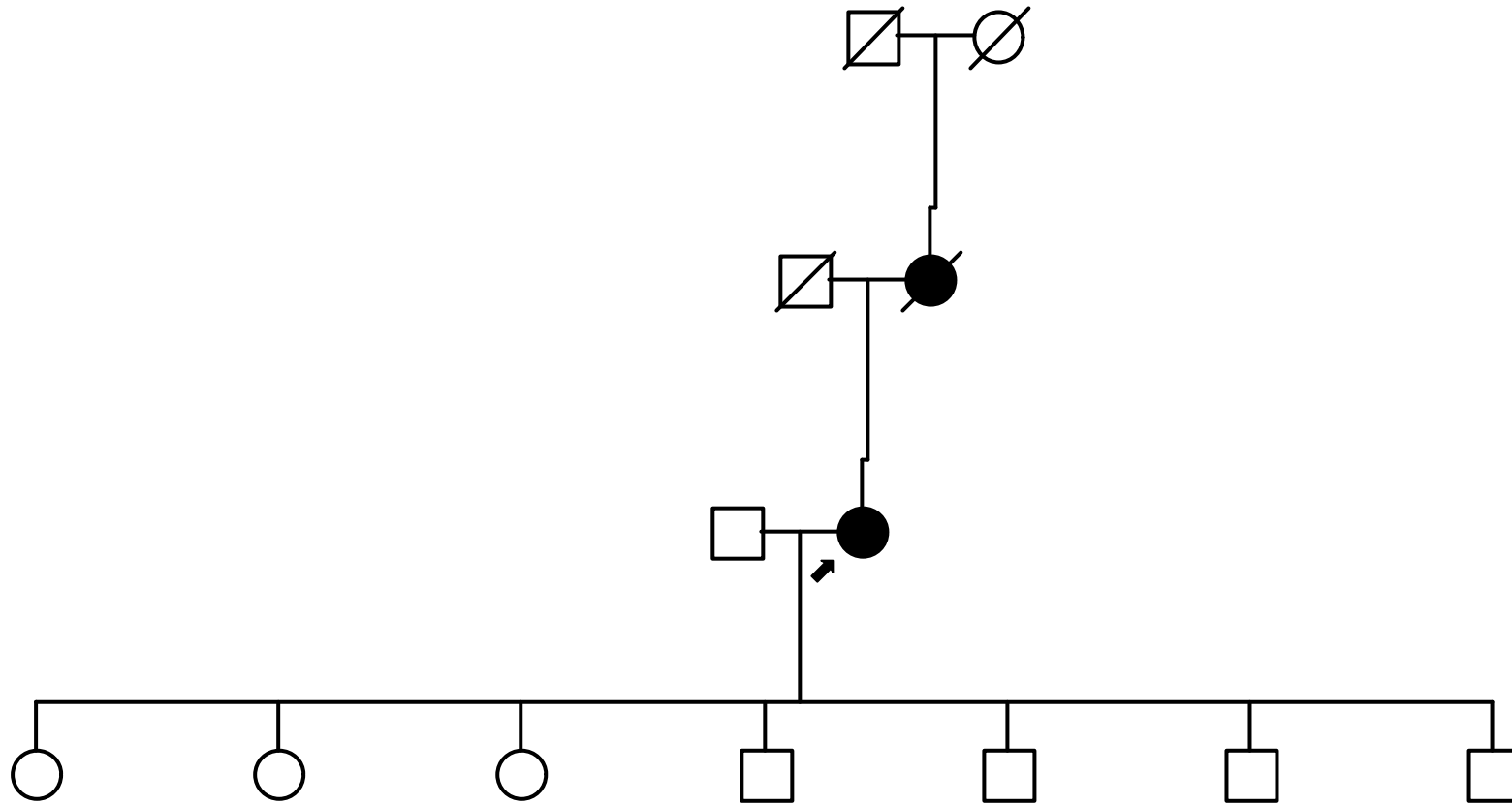
ARBOL GENEALÓGICO CASO 34



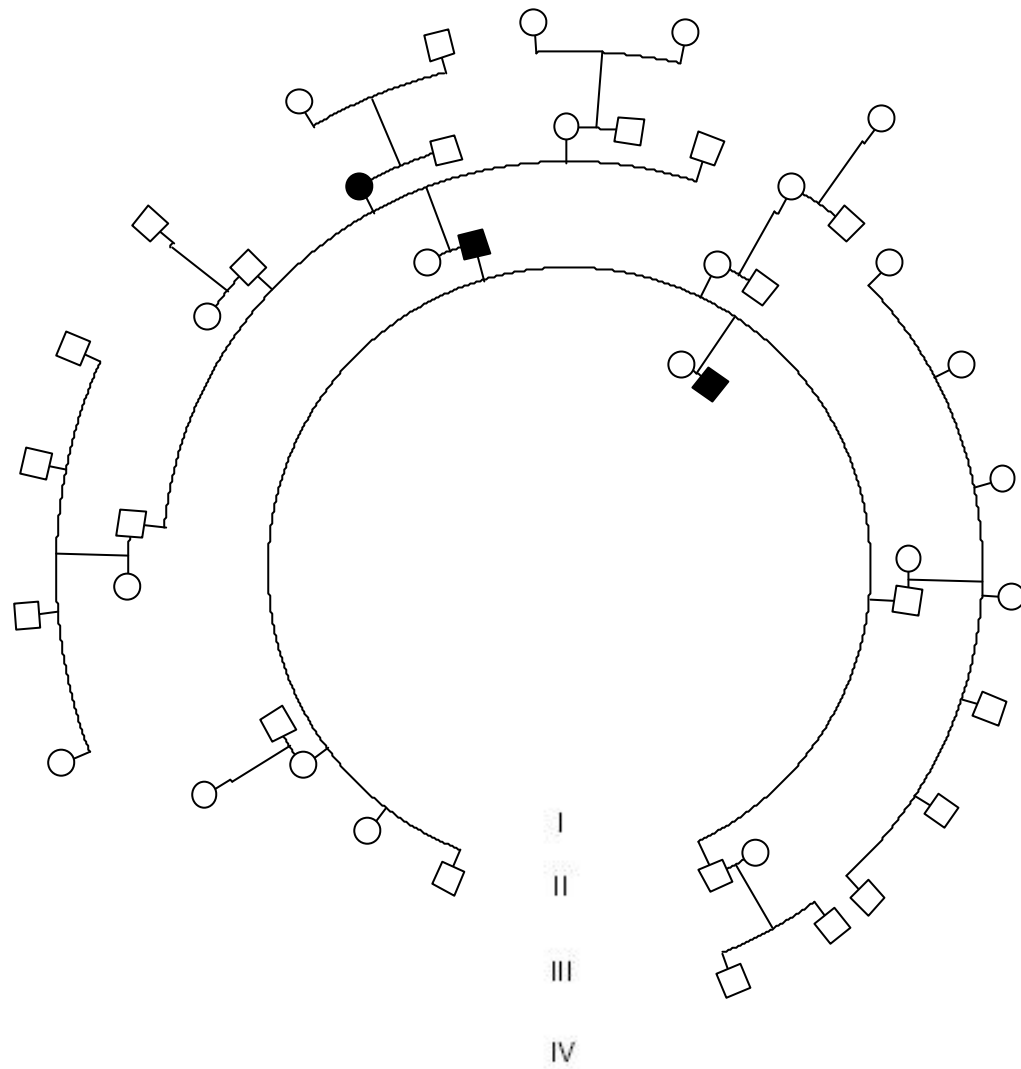
ARBOL GENEALÓGICO CASO 35



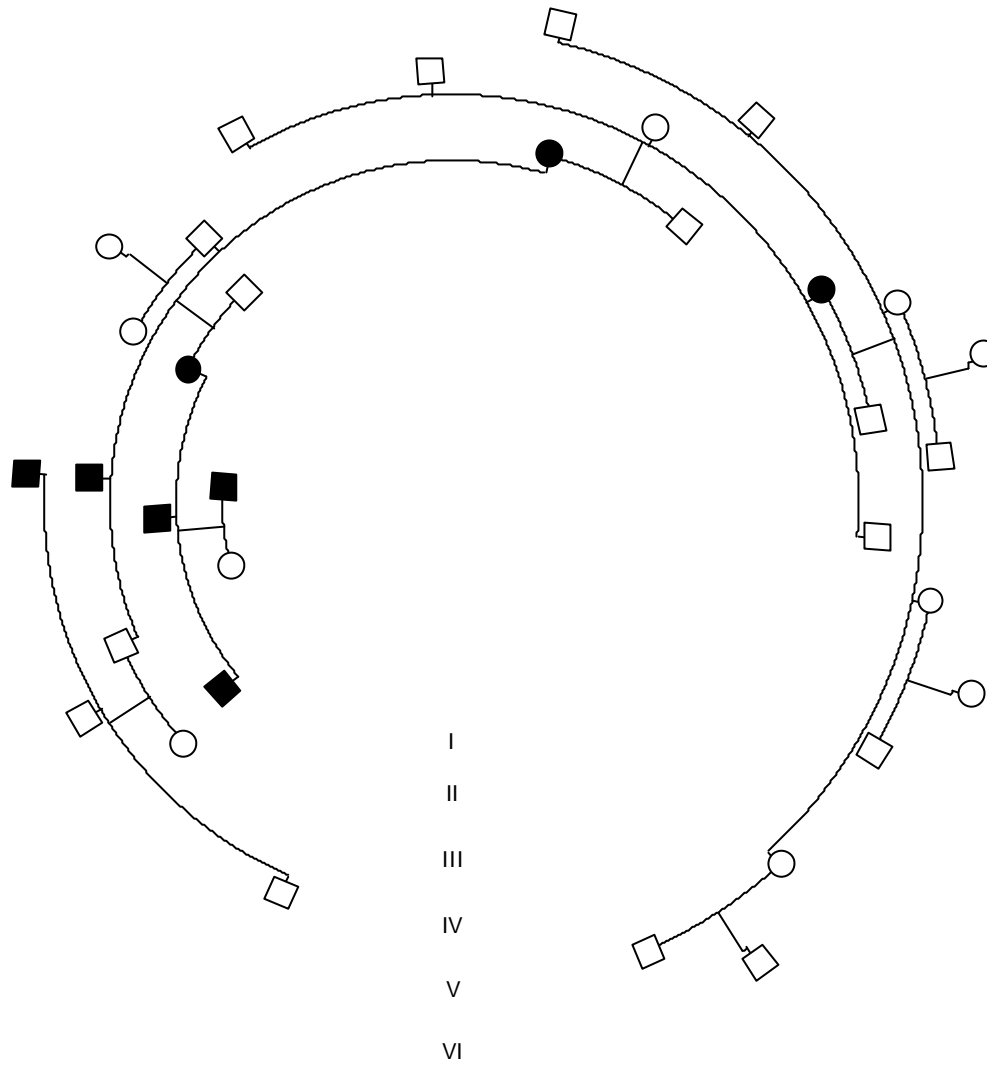
ARBOL GENEALÓGICO CASOS 36 Y 37



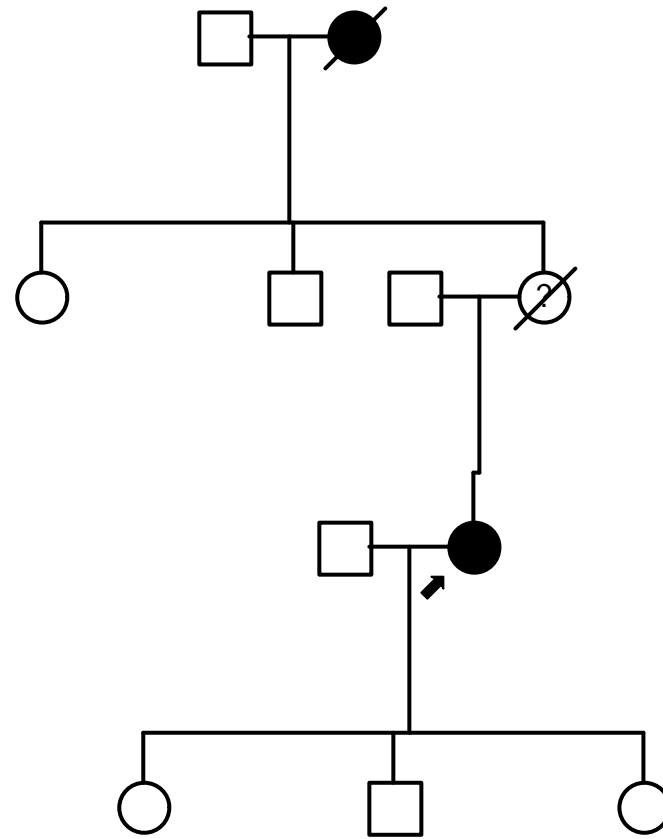
ARBOL GENEALÓGICO CASO 38



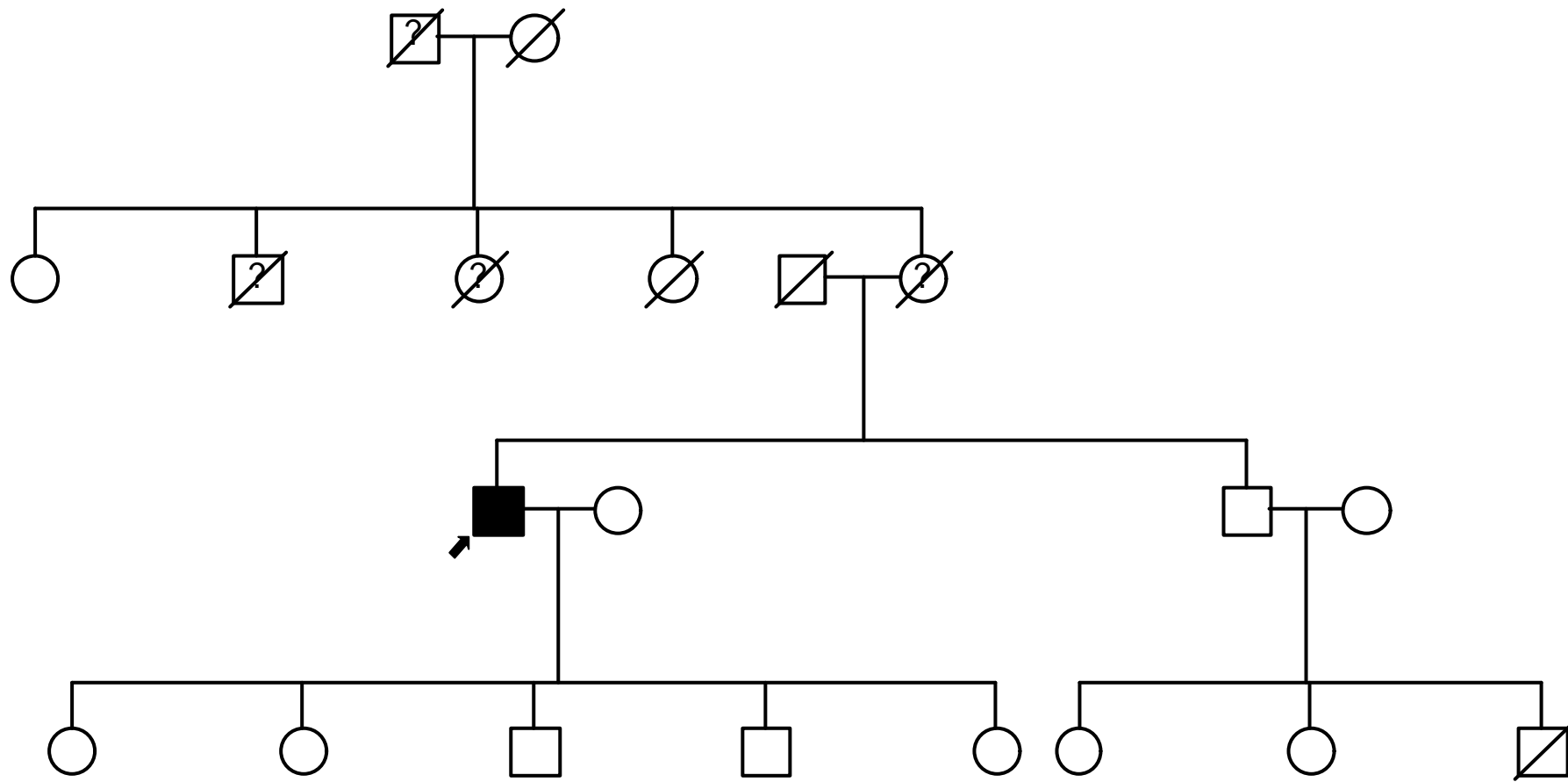
ARBOL GENEALÓGICO CASO 39



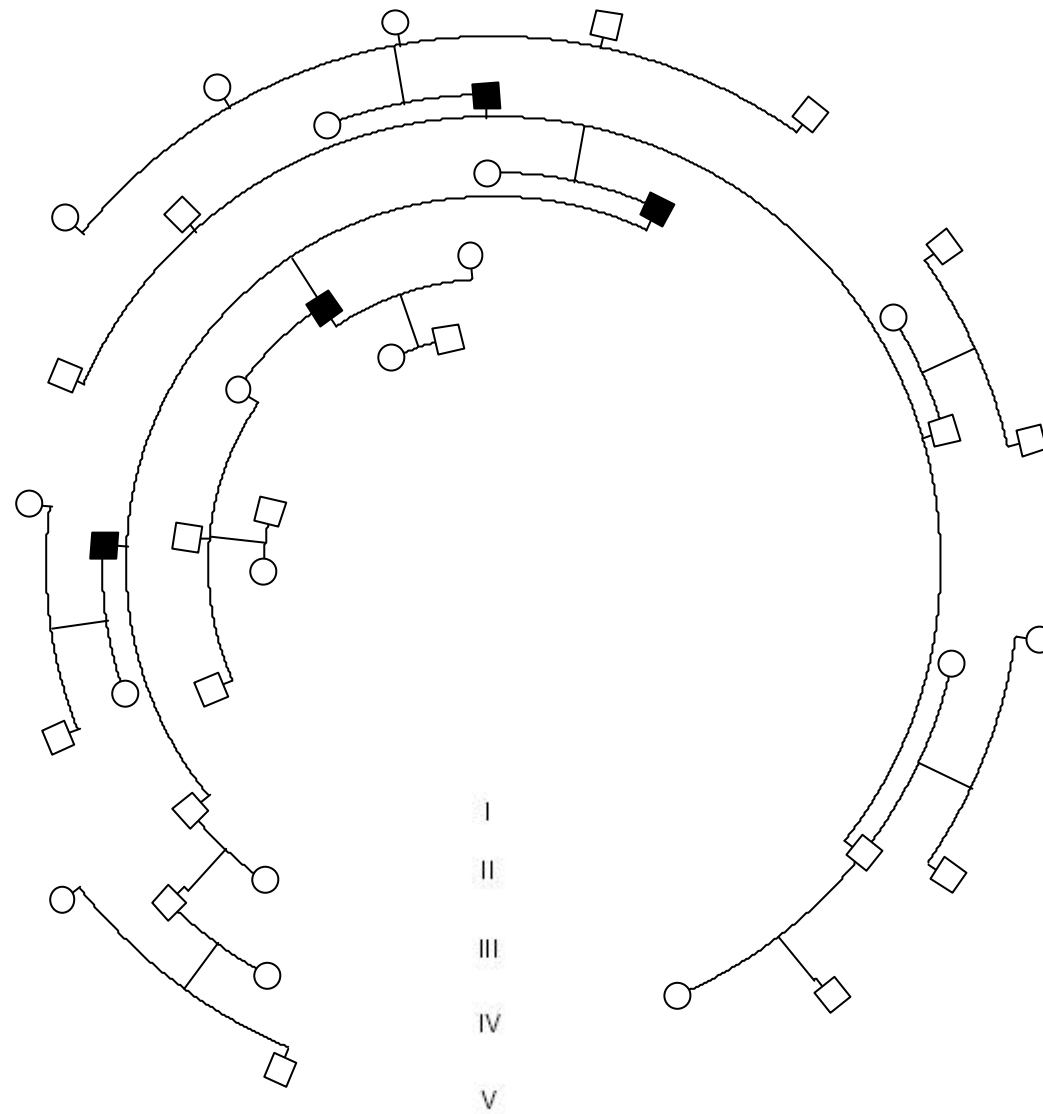
ARBOL GENEALÓGICO CASOS 40 Y 41



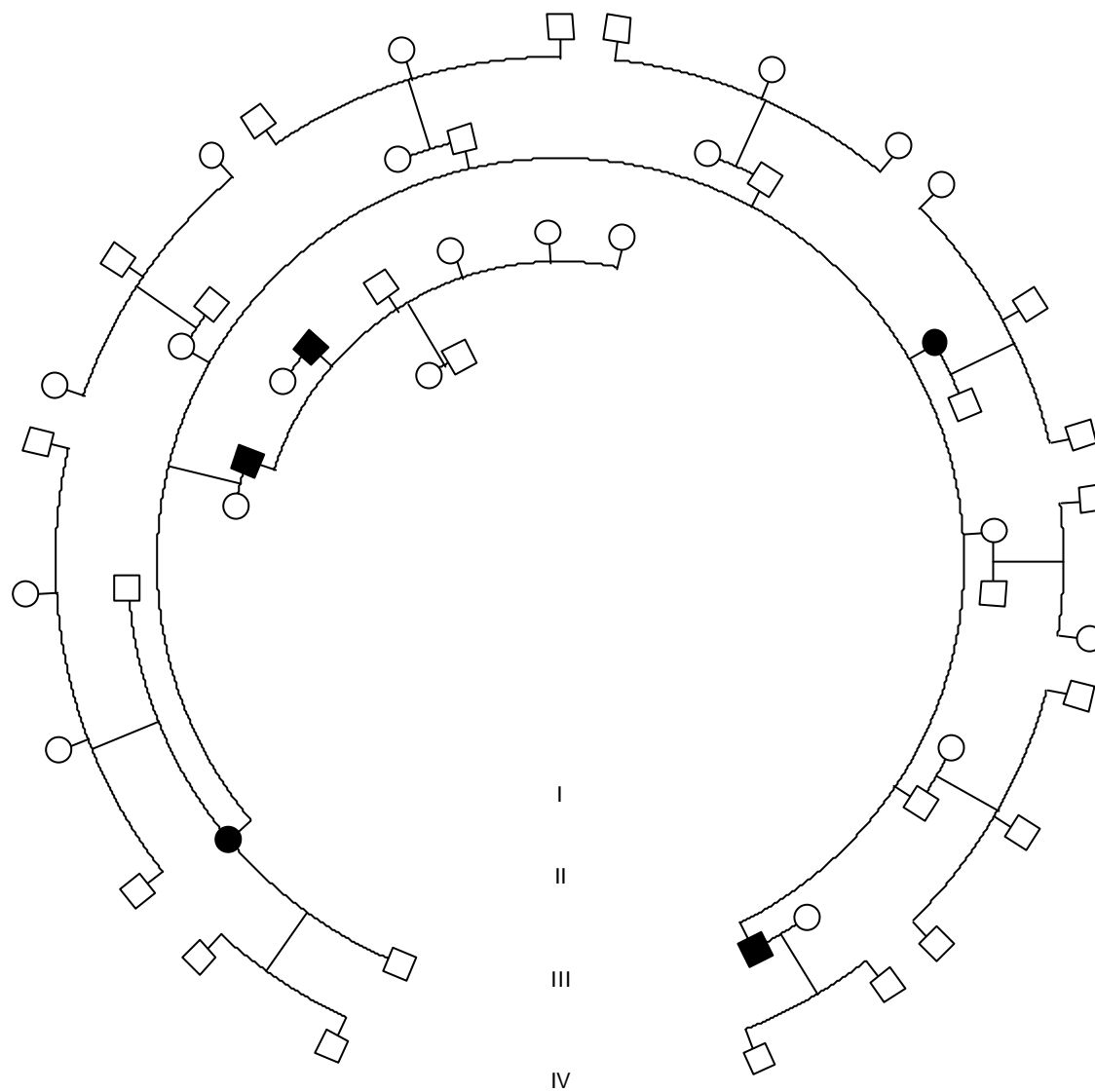
ARBOL GENEALÓGICO CASO 42



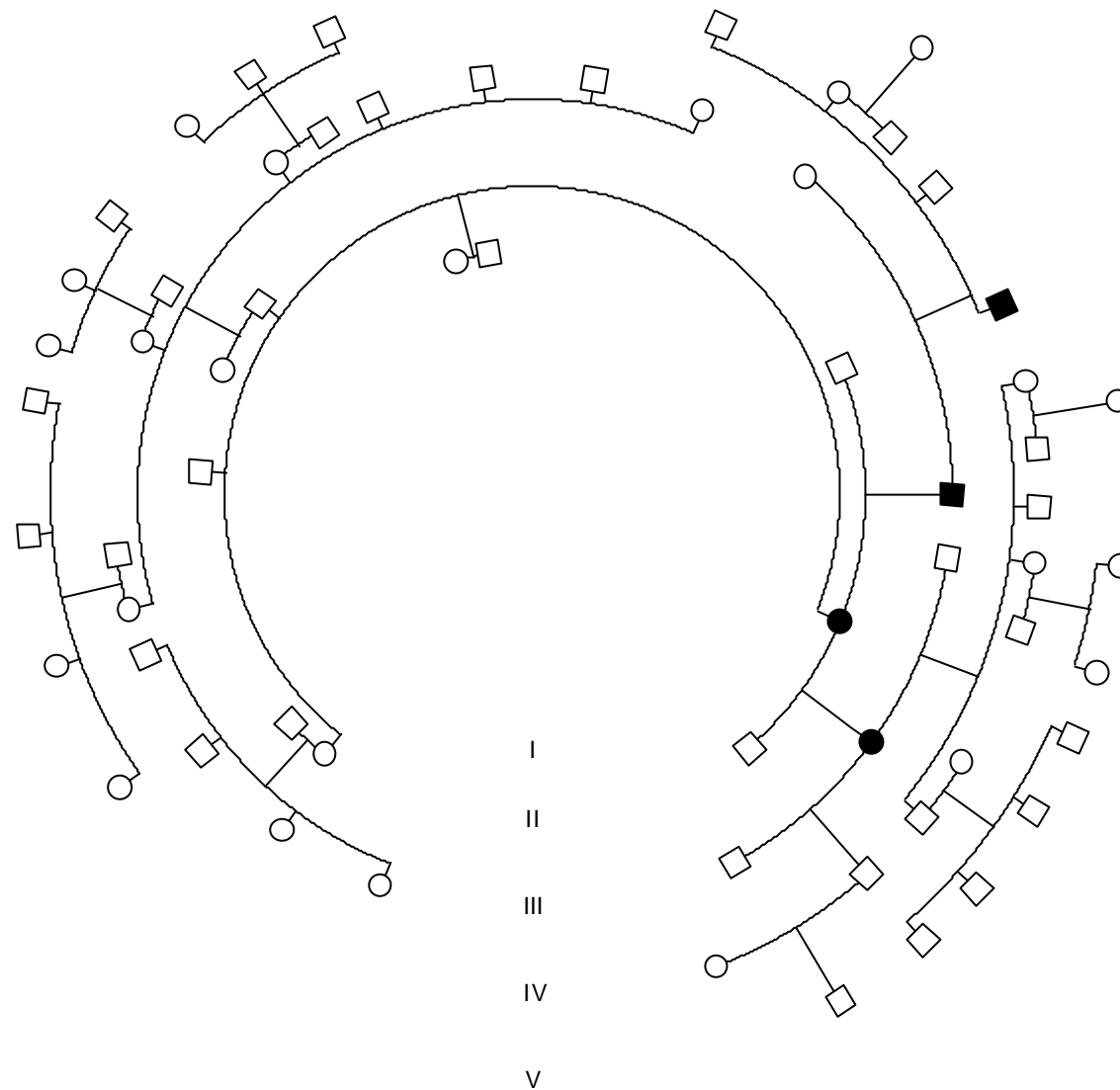
ARBOL GENEALÓGICO CASO 43



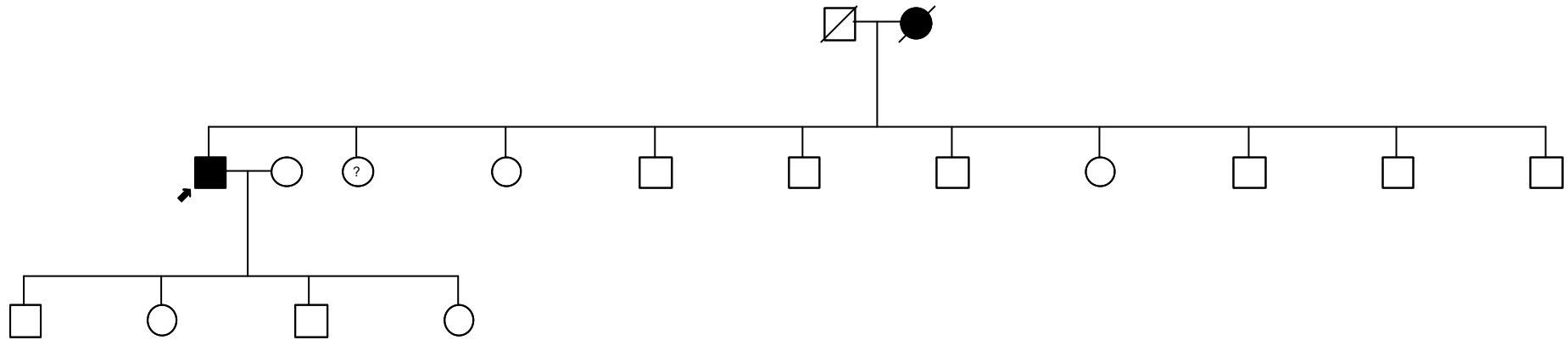
ARBOL GENEALÓGICO CASO 44



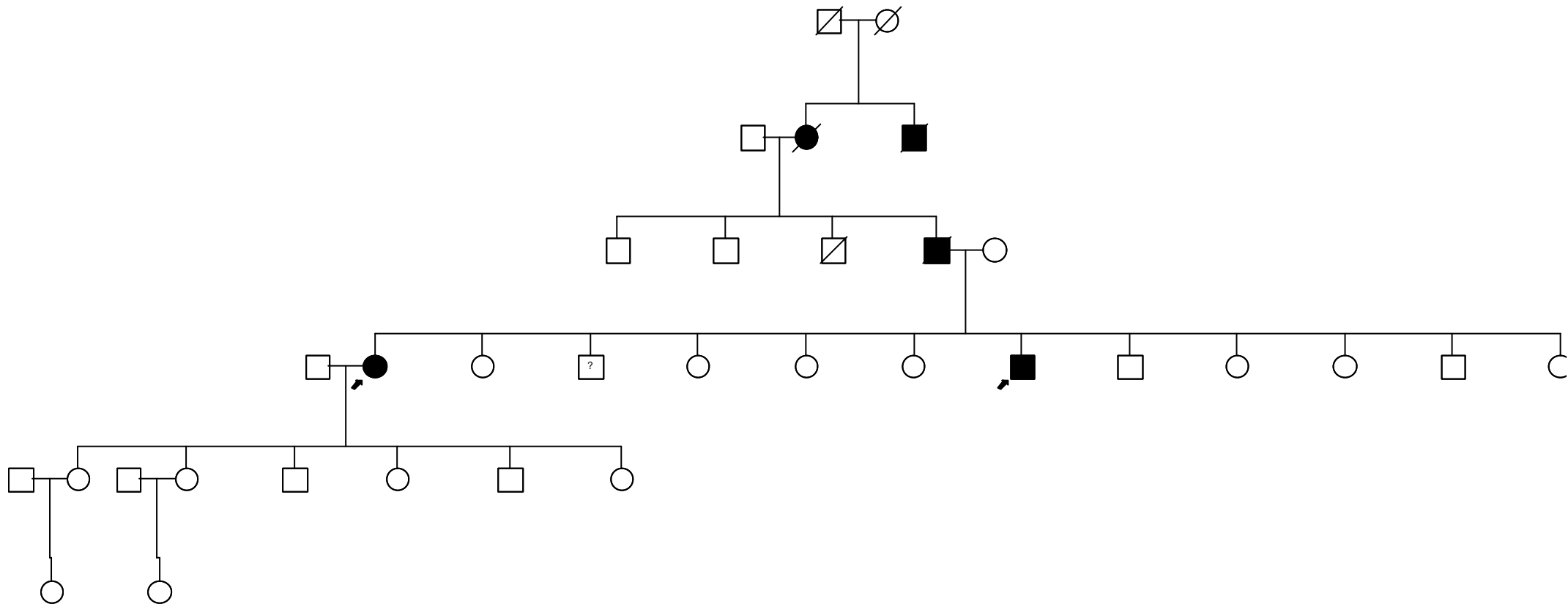
ARBOL GENEALÓGICO CASOS 45, 46 Y 47



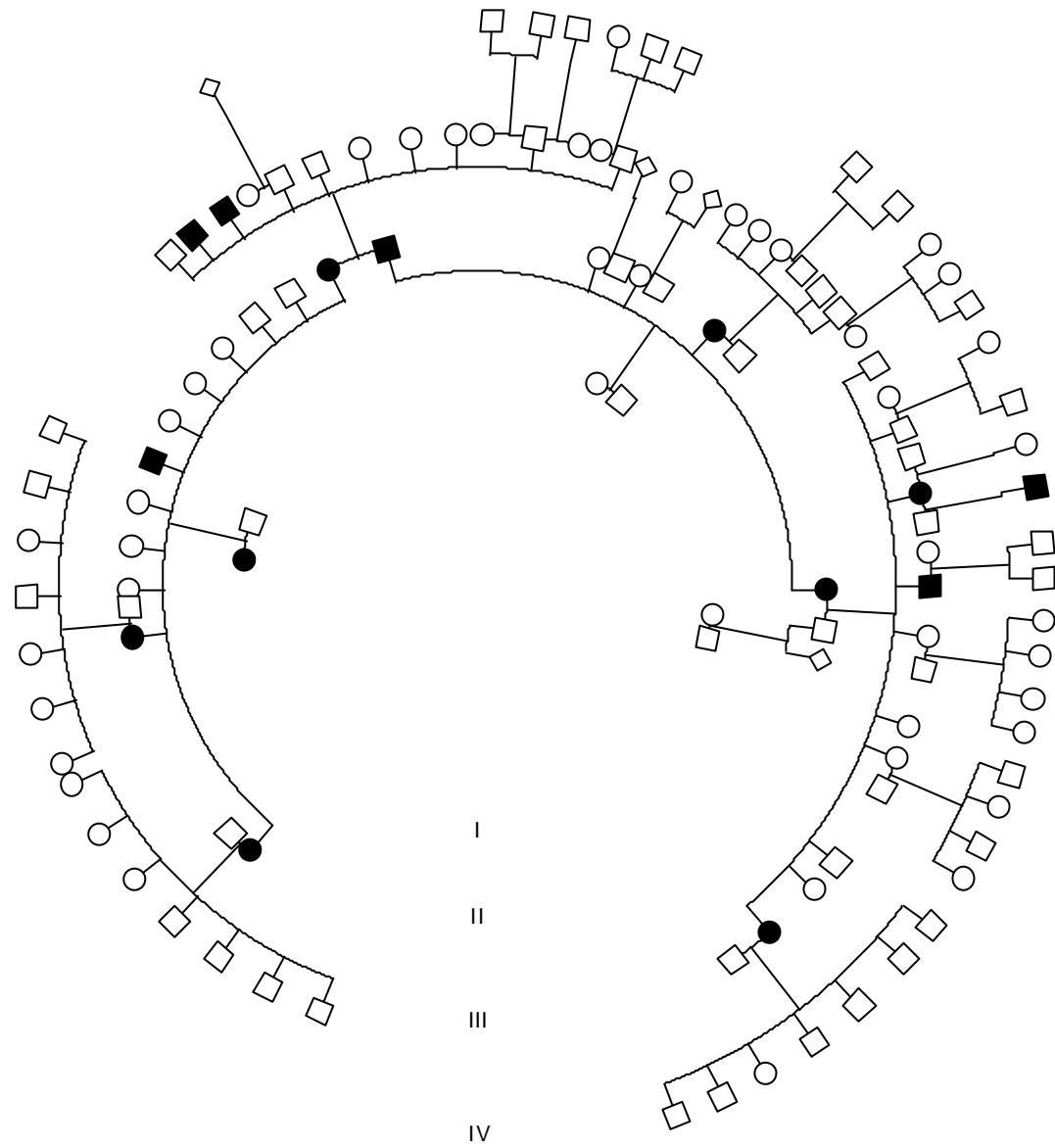
ARBOL GENEALÓGICO CASOS 48 Y 49



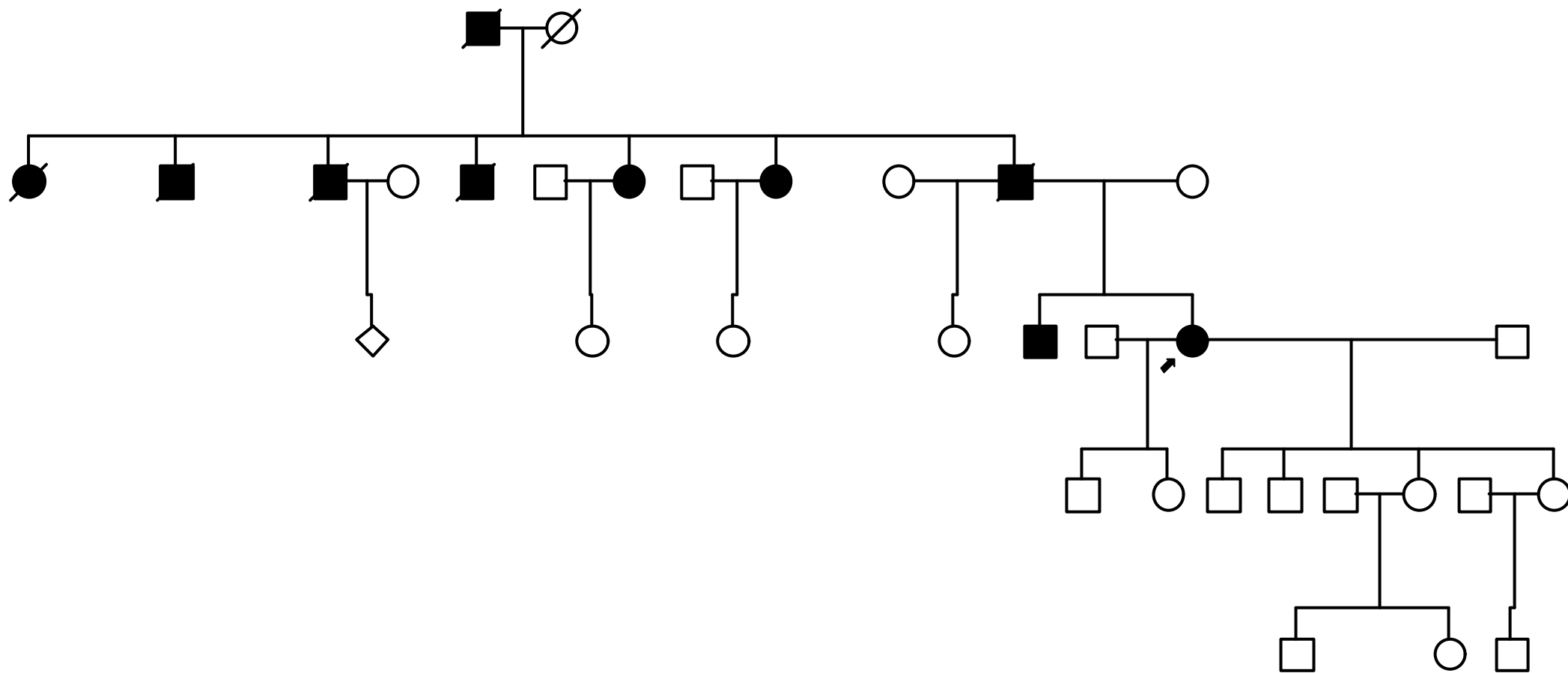
ARBOL GENEALÓGICO CASO 50



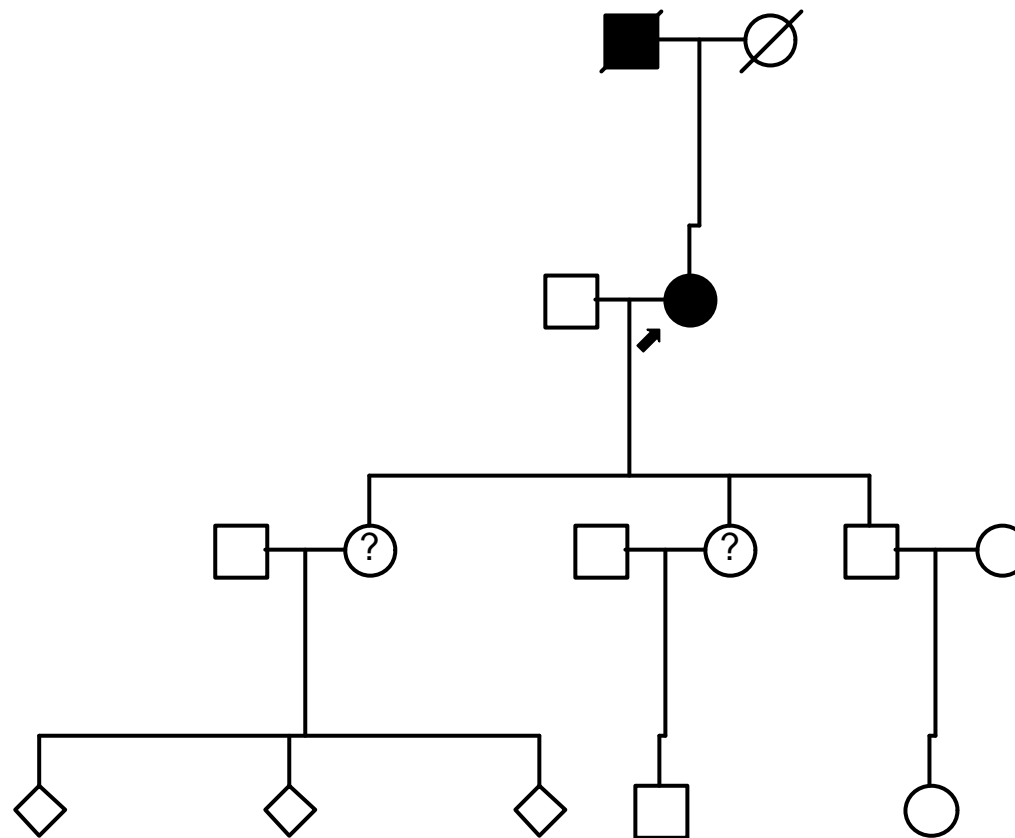
ARBOL GENEALÓGICO CASOS 51 Y 52



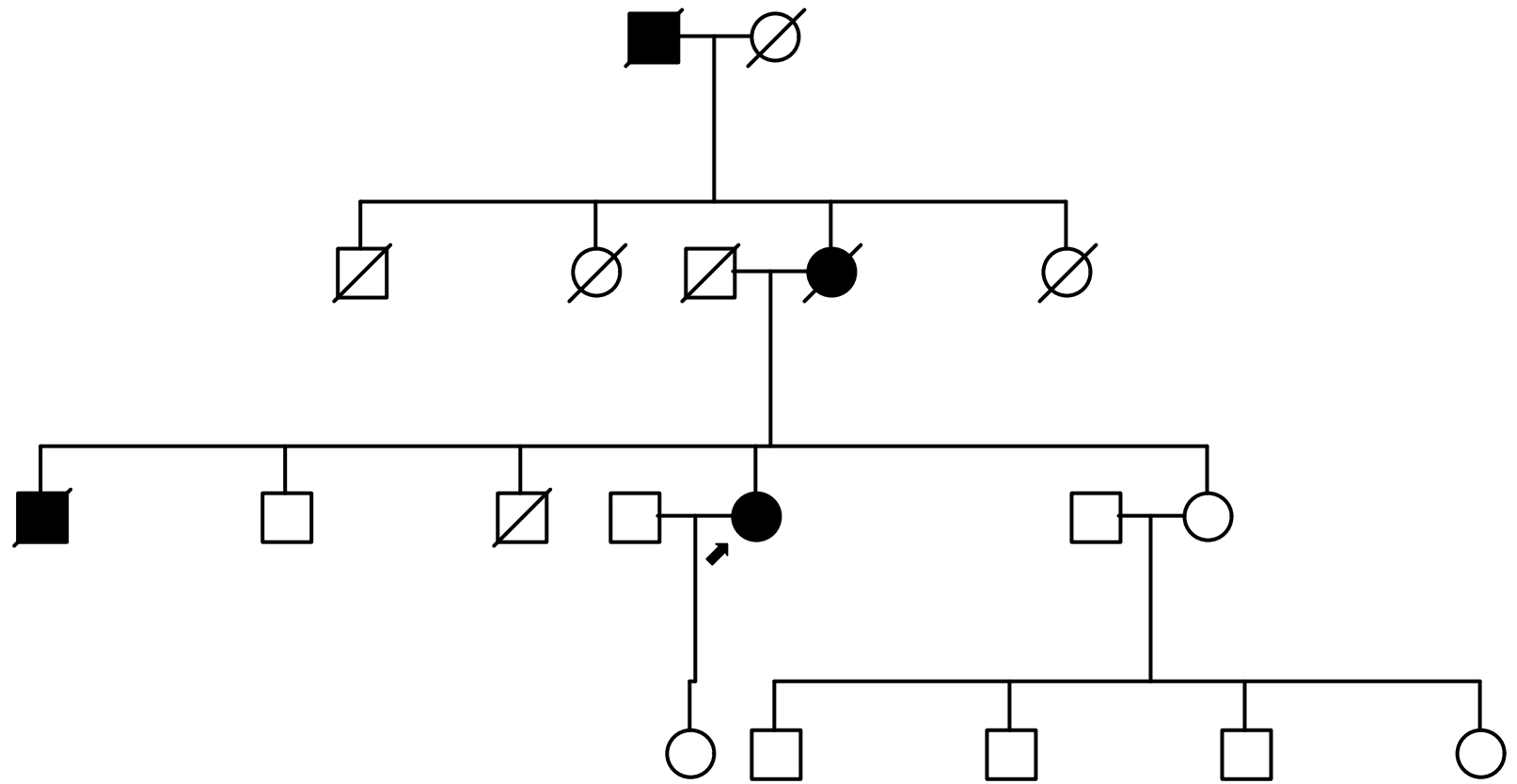
ARBOL GENEALÓGICO CASOS 53 Y 54



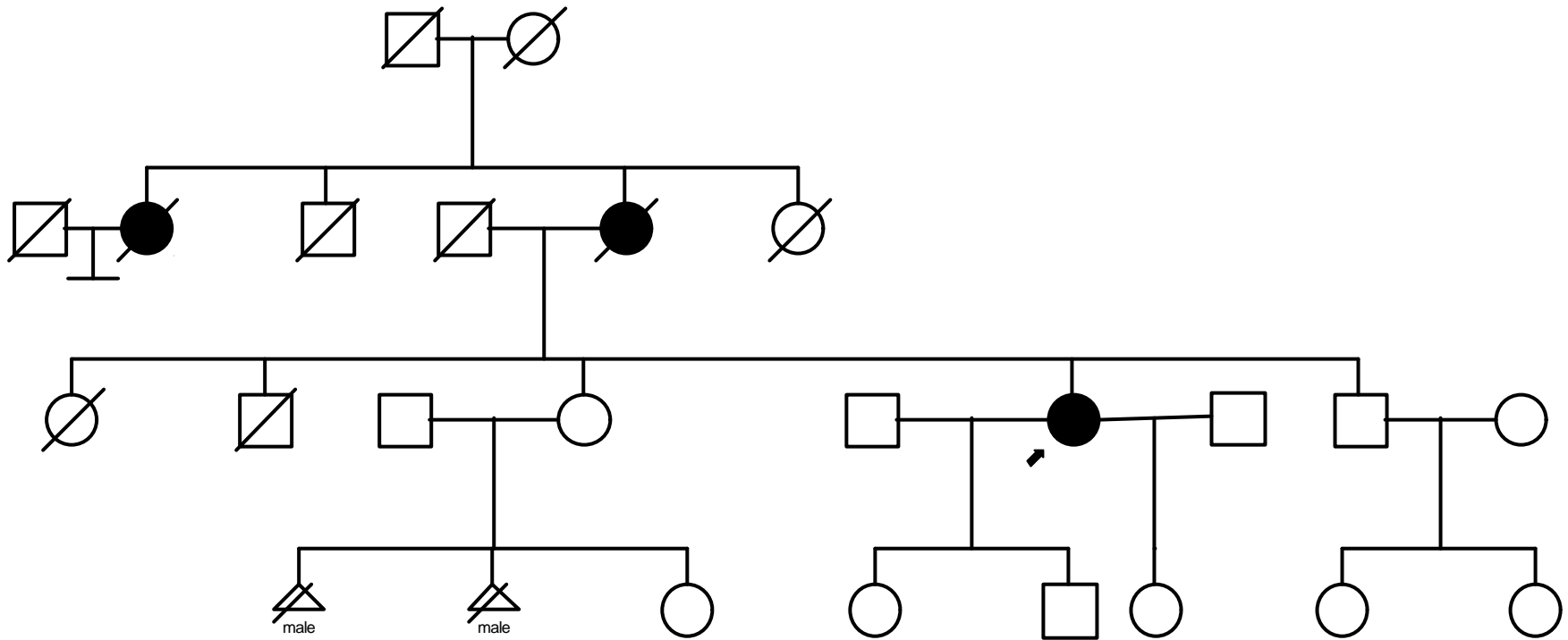
ARBOL GENEALÓGICO CASO 55



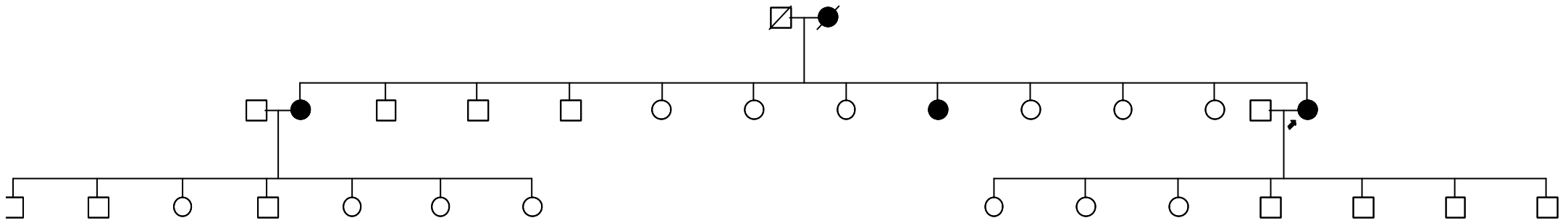
ARBOL GENEALÓGICO CASO 56



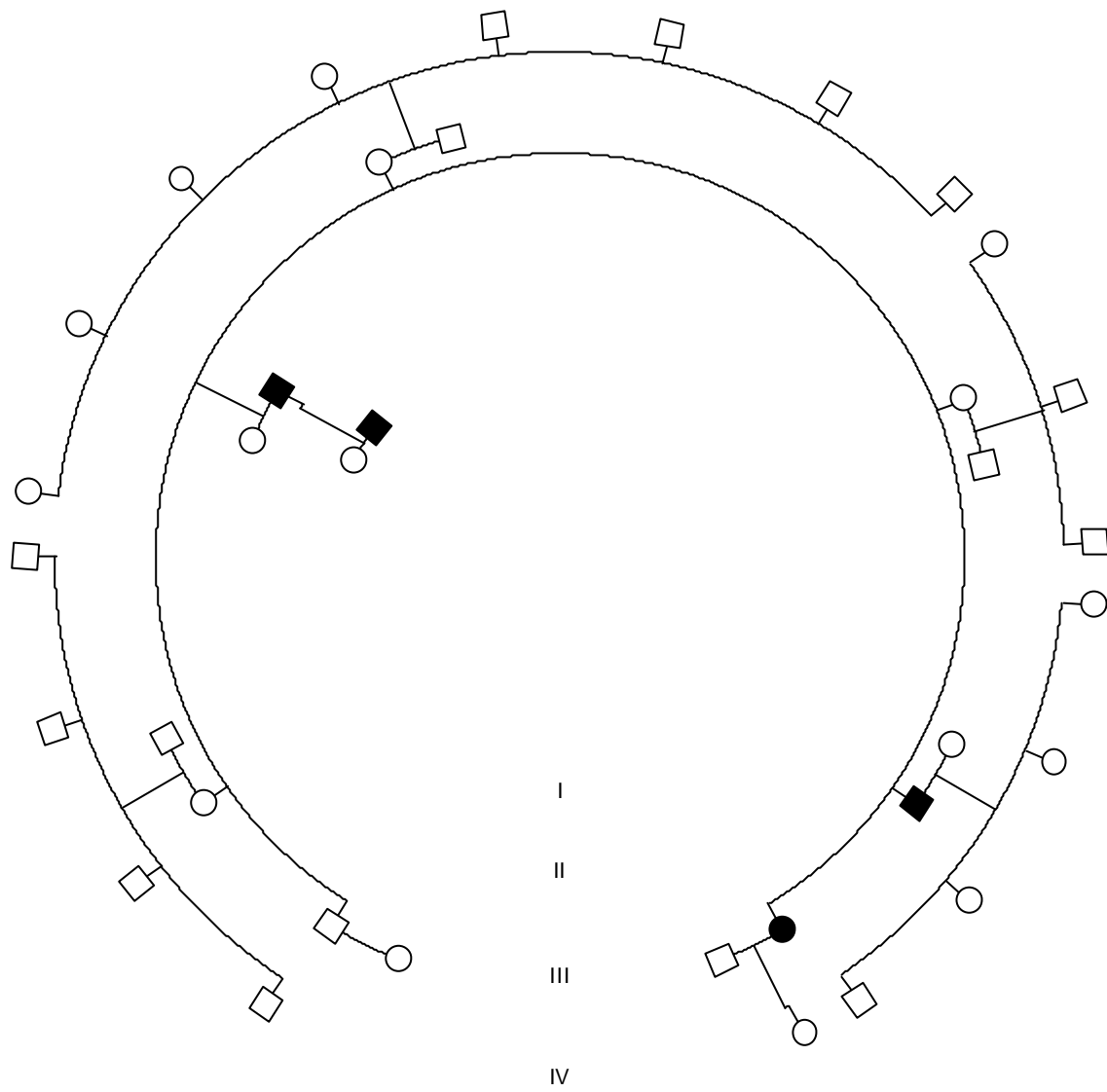
ARBOL GENEALÓGICO CASO 57



ARBOL GENEALÓGICO CASO 58



ARBOL GENEALÓGICO CASO 59



ARBOL GENEALÓGICO CASO 60