

L. Reyes Molón¹
R.M. Yáñez Sáez¹
M.I. López-Ibor Alcocer^{1,2}

Enfermedad de Huntington juvenil: presentación de un caso y revisión bibliográfica

¹Instituto de Psiquiatría y Salud Mental
Hospital Clínico San Carlos
Madrid, España

²Profesora titular del Departamento de Psiquiatría y
Psicología Médica de la Universidad Complutense de Madrid

La Enfermedad de Huntington es la patología neurodegenerativa más frecuente, con una prevalencia menor de 10 casos por cada 100000 habitantes, representando la variante juvenil menos del 10%. Perteneciente al grupo de los llamados "síndromes triada", que cursan con manifestaciones psiquiátricas, motrices y cognitivas. Alrededor del 30% de los pacientes debutan con alteraciones conductuales, representando su manejo una de las mayores dificultades tanto para el paciente como para su familia o cuidadores.

En este artículo realizamos una revisión de la enfermedad y exponemos un caso de inicio juvenil, cuyas características difirieron de la presentación habitual en la edad adulta, ya que no aparece corea pero sí bradicinesia, distonía y signos de alteración cerebelosa como la rigidez, con mayor asociación con crisis convulsivas y clínica psicótica.

Palabras clave:
Enfermedad Huntington, variante juvenil, alteraciones de conducta

Actas Esp Psiquiatr 2010;38(5):285-294

Juvenile Huntington's disease: a case report and literature review

Huntington's disease is the most frequent neurodegenerative disease with a prevalence of fewer than 10 cases per 10,000 inhabitants; the juvenile form is responsible for less than 10% of all cases. Huntington's disease belongs to the group known as "triad syndromes," which evolve with cognitive, motor and neuropsychiatric manifestations. Around 30% of patients debut with behavioral symptoms, which are a major challenge for management by patients, families, and caregivers.

Correspondencia:
Laura Reyes Molón
Instituto de Psiquiatría y Salud Mental
Hospital Clínico San Carlos
Madrid (Spain)
Correo electrónico: laura_reyes_molon@yahoo.es

Huntington's disease (HD) is reviewed and a case of juvenile onset is reported in this article. The characteristics of juvenile-onset Huntington's disease (HD) differ from those of adult-onset HD, as chorea does not occur, although bradykinesia, dystonia, and signs of cerebellar disorder, such as rigidity, are present, frequently in association with convulsive episodes and psychotic manifestations.

Keywords:
Huntington's disease, juvenile variant, abnormal behavior

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Huntington (EH) fue descrita en 1872 por el médico estadounidense George Huntington, basándose en observaciones de pacientes que su padre y su abuelo habían tenido a su cargo en East Hampton, Long Island, denominándola corea hereditaria.

Ya en 1374 se habla de una danza epidémica ("el Mal de San Vito"). En 1500 Paracelso sugiere el Sistema Nervioso Central como origen del corea. En 1832 John Elliotson identifica formas hereditarias de corea, y Charles Waters, en 1841, cita en una carta a un amigo la EH, describiéndola como "una afección convulsiva singular, claramente hereditaria y más común en las clases bajas de la sociedad".

P.R. Vessie encontró en 1932, investigando a una familia afectada de EH, que la enfermedad provenía de tres hombres que llegaron desde Inglaterra al pueblo de Salem, en EEUU, en el siglo XVII, y que muchas mujeres descendientes fueron quemadas en la hoguera durante el famoso juicio de Salem¹ al ser consideradas brujas; también halló que las familias afectas solían tener mucha descendencia, algunos con conductas criminales, sobre todo sexuales, depresiones y suicidios.

Presentamos el siguiente caso de una paciente con un debut juvenil de la Enfermedad de Huntington que ingresó en la Planta de Agudos del Servicio de Psiquiatría por intento de suicidio, graves alteraciones conductuales y crisis convulsivas de difícil control.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 18 años que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tras realizar una sobreingesta medicamentosa con finalidad autolítica.

Entre sus antecedentes médico-quirúrgicos destacan la no alergia medicamentosa conocida; diagnóstico de asma en la infancia, no precisando tratamiento desde entonces; crisis convulsivas desde los 16 años en tratamiento con oxcarbacepina; cesárea a los 16 años, con ligadura tubárica intracésarea desconocida por la paciente. Consumidora de cannabis desde los 11 años. Ex-consumidora de cocaína y heroína intravenosa. Ocasional consumo de alcohol.

Entre sus antecedentes familiares se recogen: madre fallecida en hospital psiquiátrico a los 37 años, epiléptica y diagnosticada de Corea de Huntington. Abuelo materno diagnosticado clínicamente de Corea de Huntington. Tías maternas en tratamiento psiquiátrico, presentando temblor en extremidades, una de ellas en silla de ruedas. Padre con abuso perjudicial de alcohol, con numerosos antecedentes penales por agresión e intento de homicidio con arma blanca.

Como antecedentes psiquiátricos: adoptada a los 3 años de edad. La paciente contacta a los 5 años con un psicólogo por encontrarle su madre adoptiva muy inquieta. Es dada de alta a las pocas sesiones, recomendando la imposición de límites. No seguimiento ni control hasta los 12 años, cuando ingresa durante 3 meses en un hospital infantil por alteraciones conductuales y heteroagresividad dirigida contra su madre. Varios episodios de autoagresividad a los 15 años, con intento autolítico por venoclisis y precipitación desde un vehículo en marcha, que precisa ingreso hospitalario. Dos ingresos hospitalarios tras sobreingestas medicamentosas (oxcarbacepina) con intención suicida, requiriendo en ambas ocasiones ingreso en UCI. Al alta recibe el diagnóstico de "Trastorno Psicótico Agudo" y "Consumo perjudicial de cannabis", siendo derivada a un Centro de Primera Acogida hasta su traslado a una clínica psiquiátrica. En dicho hospital permanece ingresada hasta alcanzar la mayoría de edad. Recibe los diagnósticos de "Otros Trastornos Psicóticos No Orgánicos", "Trastorno Mixto de la Personalidad", "Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de múltiples drogas" y "Trastorno Disociativo (y de conversión)", recibiendo como tratamiento al alta haloperidol gotas 30-30-30, clorpromazina 25mg 1-1-1, levomepromazina 25mg 0-0-1, diacepam 10mg 1-1-1, flunitrazepam 1mg 0-0-1 y oxcarbacepina 300mg 1-1-1. Durante su internamiento protagoniza dos fugas del centro, un gesto suicida por sobreingesta medicamentosa con oxcarbacepina y una agresión con un cuchillo a otra paciente, sin causarle heridas graves. A los seis días del alta del hospital edad ingresa de nuevo en UCI de hospital por una nueva sobreingesta medicamentosa.

Personalidad previa: siempre fue una niña muy inquieta, con tendencia a la irritabilidad. Desde los 12 años se exacerbó la irascibilidad, mostrándose excitable, muy impulsiva y con muy baja tolerancia a la frustración. A los 16 años comienza con comportamientos explosivos, con accesos de violencia y numerosas amenazas de autolisis. Relación cronológica con el inicio de las crisis convulsivas. Gran promiscuidad sexual y fugas frecuentes del domicilio. No obstante, su madre le define como sociable y extravertida, muy cariñosa y dócil cuando está tranquila; complaciente, aunque con escasa sensibilidad social. Presumida. Tendencia a la fabulación.

Historia personal: natural de Brasil. Nace de una gestación no deseada debido a la precaria situación económica de su familia. Durante el embarazo su madre sufre complicaciones obstétricas derivadas de la malnutrición que presentaba. El parto fue por vía vaginal y sin complicaciones. Recibe lactancia materna. Un año tras el parto su madre comienza a tener alteraciones de conducta, siendo atada frecuentemente por su padre, hasta ingresar finalmente en un hospital psiquiátrico cuando la paciente cuenta con tres años de edad, momento en el cual es adoptada por una conocida de la familia, soltera, ante la negativa del padre a responsabilizarse de ella.

Presenta un desarrollo psicomotor normal. Padece infecciones respiratorias de repetición hasta los 5 años. Múltiples tics durante su infancia.

Vive en España desde los 7 años. Durante su escolarización es expulsada en varias ocasiones por trastornos de conducta.

A los 10 años la paciente regresa a Brasil, viviendo en la marginalidad y la exclusión social, iniciando el consumo de tóxicos. Queda embarazada a los 15 años de edad; tras el parto comienza a sufrir crisis convulsivas y a presentar importantes alteraciones conductuales, con un intento autolítico que precisa ingreso.

Al alta regresa a España junto a su hija, y meses después se produce un ingreso hospitalario por sobreingesta de oxcarbacepina que requiere ingreso en UCI; dos días tras su alta repite la tentativa suicida, reingresando en la UCI y posteriormente en Psiquiatría. Desde allí es trasladada a una clínica psiquiátrica, donde recibe formación académica hasta un nivel equiparable a 2º de Educación Secundaria Obligatoria.

En el momento actual vive con su madre adoptiva. Madre de una niña de dos años de edad, a cargo de sus tíos adoptivos. Tutelada por la Comunidad Autónoma hasta que cumple los 18 años por inadecuado soporte familiar. Actualmente en trámites para regularizar su situación legal en nuestro país.

Enfermedad actual: paciente mujer de 18 años que es trasladada a urgencias de madrugada tras ser recogida por

los servicios de emergencias en una estación de metro, donde se halla con disminución del nivel de conciencia (con un Glasgow de 10 puntos) secundaria a sobreingesta de oxcabacepina e intoxicación enólica.

Ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos. A las tres horas presenta dos episodios de crisis generalizada tónica, que ceden tras la administración de 13 mg de diazepam intramuscular. Posteriormente presenta una crisis parcial en hemisferio izquierdo, por lo que realizan carga de fenitoína (5 ampollas), pasando posteriormente perfusión de ácido valproico. Le realizan un TAC craneal, que resulta normal, y un EEG, informado con actividad focal lesiva en zona fronto-temporal izquierda.

La mañana siguiente es valorada por Interconsulta de Psiquiatría, refiriendo la paciente que el día anterior, tras una discusión con un chico desconocido con quien acababa de mantener relaciones sexuales, consume una elevada cantidad de alcohol (hasta 10 botellines de cerveza) y comienza con alucinaciones auditivas imperativas que le ordenan que se suicide, a las que obedece e ingiere los comprimidos de oxcabacepina en la cocina de su domicilio, en el cual se encuentran sus tíos; a continuación se dirige al metro, donde es atendida por los servicios de emergencia. Expresa posibles ideas sobrevaloradas de perjuicio centradas en sus tíos, acusándoles de que quieren quitarle a su hija, motivo por el cual ya presentaba ideación autolítica, aunque vagamente estructurada. Ingresa en la Planta de Agudos del Psiquiatría. Esa misma noche presenta un episodio de pérdida de conocimiento y convulsión generalizada con movimientos tónico-clónicos, junto con supravversión ocular, sin pérdida del control de esfínteres, que cede con una ampolla de diazepam intramuscular.

Se entrevista a su madre, refiriendo que desde el alta de la clínica psiquiátrica seis días antes, la paciente se encuentra muy activa, entrando y saliendo continuamente de casa, muy maquillada, con ropa provocativa y con gran desinhibición sexual. Informa que desde hace unos 2 años, poco después del nacimiento de su hija, presenta gran irritabilidad, con innumerables episodios de auto y heteroagresividad, tanto física como verbal. Niega haber presenciado soliloquios, risas inmotivadas o perplejidad, pero sí comenta que en alguna ha observado conductas de escucha, y al ser preguntada la paciente respondía que su abuela le hablaba.

Cursamos interconsulta a Neurología para el control de las crisis, y con Citogenética para descartar la Enfermedad de Huntington como origen de su patología.

Desde el inicio la paciente mantiene una actitud regresiva, pueril, con gran desinhibición sexual. Imprevisible, con numerosos episodios de auto y heteroagresividad. Múltiples agitaciones psicomotrices que han precisado contención mecánica y farmacológica, alguna tan violenta que ha re-

querido la intervención de seguridad y la atención en Urgencias de varios miembros del personal.

Autoinducción de vómitos tras las comidas, argumentando que quiere adelgazar. Explica que esta conducta lleva practicándola desde hace años, añadiendo que cada vez le sienta peor la comida. Por otro lado, presenta avidez por el alimento, realizando la ingesta compulsiva y muy rápidamente, con varios atragantamientos, en alguno de los cuales ha tenido que practicarse la maniobra de Heimlich para evitar la asfixia.

Durante su ingreso ha presentado más de 120 episodios convulsivos, contabilizándose hasta 54 crisis epilépticas, descritas con pérdida súbita de conocimiento y brusca caída al suelo, con algún traumatismo craneoencefálico leve; alguna precedida de sensación de mareo; duración de entre 1 y 2 minutos, con violentos movimientos tónico – clónicos generalizados, aunque en algunas sólo ha presentado gran tonicidad; importante encajamiento mandibular, supravversión ocular y opistótonos; relajación de esfínteres, disminución de la saturación de oxígeno y sialorrea en alguna de ellas. La práctica totalidad de las anteriormente descritas se han controlado farmacológicamente con 1 o 2 ampollas de diazepam de 10 mg intravenosas. En el período postcrítico se muestra perpleja, con disminución de la respuesta a estímulos externos. En una ocasión presenta una arritmia sinusal, oscilando entre los 84 y 116 latidos por minuto.

Presenta episodios convulsivos de otras características, la mayoría precedidas de vivencias de contrariedad por parte de la paciente, sin aura aparente; desconexión del medio, mayor duración (entre 2 y 4 minutos); movimientos tónico – clónicos de menor intensidad; no relajación de esfínteres y constantes estables; período postcrítico muy recortado en el tiempo, incluso inexistente. La mayoría han cedido sin medicación.

Tras la recuperación del período postcrítico la paciente tiende a mostrarse con gran inquietud y con accesos de auto y heteroagresividad.

Ha presentado episodios de perplejidad de horas de evolución, con nulo contacto visual y mutismo, impresionando de actividad alucinatorio – delirante; al ceder la paciente expresa intensa angustia, refiriendo ver y escuchar a su hija. Según la paciente no es la primera vez, sino que le ocurre cuando se siente gran ansiedad.

Ha protagonizado múltiples intentos autolíticos durante su internamiento, varios por ahorcamiento, venoclisis en región cervical y por sobreingesta medicamentosa, muchos de los cuales han precisado ingreso en UCI. La paciente arguye que el desencadenante ha sido comprender que no va poder ejercer de madre debido a su enfermedad. También ha presentado innumerables gestos autolesivos, tales como la ingesta de plásticos y cristales.

Se le ha sorprendido en varias ocasiones escondiendo cuchillos con amenazas de heteroagresividad hacia otros pacientes.

A la exploración psicopatológica la paciente se muestra vigil, consciente, orientada en tiempo, espacio y auto y alopsíquicamente. Atenta. Abordable, parcialmente colaboradora. Aspecto cuidado. Actitud regresiva, complaciente en ocasiones. Discreta inhibición psicomotriz, con ligera rigidez y bradicinesia. Disminución del contacto visual. Ansiedad referida y objetivada, demandando medicación para contener ideas de autoagresividad. Lenguaje espontáneo, con habla lenta y aumento en el tiempo de respuesta; discurso coherente, empobrecido. Ánimo bajo, con labilidad emocional, aunque resonancia afectiva conservada. Tendencia a la irritabilidad. No apatía, astenia, anergia, abulia o anhedonia. No ideas patológicas de culpa, ruina o hipocondría. Deseos de muerte de carácter crónico, con vaga planificación autolítica, en relación con angustia derivada del conocimiento de su deterioro. Ritmos crono – biológicos conservados. Bradipsíquica. Posibles ideas sobrevaloradas de perjuicio centradas en su familia adoptiva y en algunos miembros del personal de la planta. No fenómenos de influencia. Alucinaciones visuales complejas y auditivas, casi siempre en forma del llanto de su hija, generando gran angustia a la paciente. Marcada autoagresividad e incontrolable heteroagresividad. No fenómenos de desrealización ni despersonalización.

Para intentar el control de las alteraciones conductuales se han ido prescribiendo diferentes medicaciones (olanzapina, aripiprazol, haloperidol, quetiapina, risperidona oral y depot, sales de litio) con escasa respuesta terapéutica. La única medicación que ha conseguido cierta contención ha sido 100mg de pipotiazina intramuscular cada dos semanas, además de medicación para control de crisis convulsivas (ácido valproico 1.500 mg al día, lamotrigina 125 mg al día). Se ha iniciado tratamiento con acetato de ciproterona a dosis de 200 mg.

Pruebas Complementarias

Analítica, incluyendo perfil básico, hemograma, proteínograma, ionograma, VSG, PCR, bioquímica, perfil lipídico, perfil hepático, perfil tiroideo; amilasa-lipasa; función renal y niveles de cobre, con parámetros dentro de la normalidad salvo CK 209 y L55,1%. Uroanálisis y sedimento de orina: sin hallazgos patológicos. Urocultivo: negativo. Niveles de ácido valproico (con 1500mg diarios): 91 ug/mL. Serología para VHB, VHC, VIH y lúes: negativos. ECG normal. EEG: actividad focal lesiva en zona fronto-temporal izquierda. TAC cerebro sin contraste: no hallazgos patológicos. RMN cerebral: no se observan alteraciones de la intensidad de señal de la sustancia blanca ni gris. Los ganglios basales no presentan alteraciones significativas. No se observan alteraciones de las estructuras de la línea media. SPECT: en las proyecciones transversas, sagitales y coro-

nales se observan captación irregular en corteza. Hipoperfusión en el putamen derecho y cabeza del caudado izquierdo. Magnetoencefalografía: signos de afectación de estructuras centro-temporales de hemisferio izquierdo. El ritmo de fondo está dentro de la normalidad.

Evaluación Neuropsicológica: se realiza exploración neuropsicológica mediante un protocolo de evaluación que constan de las siguientes pruebas: Inventario de Edimburgo (lateralidad), Test de Buscke (memoria), Test Symbol-Digit (atención y velocidad de procesamiento), Subtest del Pien puño-palma-mano (praxias melocinéticas), COWAT (evocación categorial), Stroop Test y Pruebas de Luria Go-No Go (control de inhibición), Torre de Londres (planificación y secuenciación), PASAT y Tareas Brown-Peterson (memoria de trabajo), Trail Making Test (flexibilidad cognitiva), semejanzas y refranes del Wais (abstracción), subtest del Pien de resolución de problemas (razonamiento matemático). Paciente zurda, colaboradora y desorientada temporalmente. Conclusiones: la paciente presenta un cuadro de déficits cognitivos de tipo focal, caracterizado por alteraciones en los procesos de fijación de la memoria inmediata. Alteraciones importantes en la atención sostenida, memoria de trabajo, planificación, control de impulsos, resolución de problemas, abstracción, praxias melocinéticas y evocación categorial reducida. Este cuadro de alteraciones neuropsicológicas se correspondería con un retraso madurativo de zonas prefrontales dorsolaterales focal, córtico- subcortical en grado moderado y afectación cortical de zonas temporales. De forma paralela presenta un cuadro de alteraciones conductuales caracterizado por: irritabilidad, bajo control de impulsos, desinhibición e inestabilidad emocional y que se correspondería con una afectación de zonas subcorticales orbitofrontales y área cingulada anterior en grado moderado-grave y que están perjudicando en la vida social y personal del paciente. Juicio Clínico: síndrome deficitario de zonas prefrontales dorsolateral, orbitaria y cingulada anterior de tipo córtico-subcortical en grado moderado-grave, así como afectación cortical de zonas temporales.

Interconsulta a Citogenética: la paciente presenta un alelo normal (15) y otro alelo expandido (52) del gen IT15, asociado a Enfermedad de Huntington, lo que confirma el diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Huntington (EH) se caracteriza por alteraciones motrices, cognitivas y psiquiátricas.

Se trata de la enfermedad neurodegenerativas más frecuente, con una prevalencia en la población caucásica de 5 a 7 por cada 100.000 habitantes, mayor que en el resto de razas debido a un número de tripletes CAG más elevado de

forma caracterial^{2,3}; también es frecuente en regiones centrales de Asia, siendo excepcional en Finlandia y Japón, pudiendo estar infraestimada la prevalencia en la raza negra⁴.

La edad típica de aparición es entre los 35 y 40 años, aunque es posible el debut a cualquier edad. En el 10% se produce antes de la segunda década de la vida, y de éstos un 10% antes de los 20 años, un 5% antes de los 14 años y un 1% antes de los 10 años. En este subtipo juvenil se ha visto que en el 70-80% de los casos la transmisión es por vía paterna⁵, y se caracteriza por bradicinesia, rigidez e importantes alteraciones cognitivas, presentando epilepsia el 50%. Cuando se inicia después de los 65 años predomina la clínica coreica, encontrándose la función cognitiva relativamente conservada⁶.

La duración media de la enfermedad es de 17 años, con variantes de evolución de 2 a 40 años.

La espermiogénesis es más inestable que la ovogénesis, por lo que los pacientes afectados con mayor número de tripletes pertenecen al género masculino, también asociado a inicios precoces de la enfermedad y con fenómenos de anticipación genética⁷.

En un 8% de los pacientes no encontramos antecedentes familiares⁸, siendo en la mayoría de los casos de transmisión paterna.

Se ha descrito la posibilidad de una menor incidencia de cáncer en los pacientes afectados de EH, posiblemente en relación con una regulación positiva de TP53⁹.

ETIOPATOGENIA

La EH es un trastorno hereditario, con un patrón dominante y fenómenos de anticipación genética. Su origen se localiza en 1983¹⁰, en el gen IT15 en el cromosoma 4p16.3, cuya mutación expande la repetición de poliglutamina, (CAG)_n, situado en el exón 1. En la población general las repeticiones de este triplete oscilan entre 6 y 35, y en los afectados de EH entre 40 y 121¹¹, aunque existe riesgo de transmisión a la herencia de entre 27 a 35 repeticiones, y entre 35 y 39 existe penetrancia incompleta.

La huntingtina, la proteína codificada, de función desconocida, se acumula en el citoplasma y el núcleo neuronal¹², lo que conduce a su apoptosis¹³. Es una proteína muy ubicua¹⁴, ya que se observa pérdida de neuronas en el estriado (particularmente en caudado y putamen), en el córtex cerebral (sobre todo en lóbulos frontal y temporal), hipocampo y núcleo subtalámico, pudiendo disminuir un 25% el volumen cerebral¹⁵. En casos de variantes juveniles, se ha encontrado degeneración cerebelosa¹⁶, así como alteraciones del metabolismo energético¹⁷ en tejidos periféricos, no observado en el adulto.

Se han descrito alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, encontrando una disminución de la densidad de los receptores de dopamina¹⁸, lo que guarda estrecha relación con el deterioro cognitivo¹⁹, especialmente las funciones ejecutivas y mnésicas.

Se ha hipotetizado con la posibilidad de que los mecanismos patogénicos difieran según la edad de aparición de la enfermedad, sugiriendo que el debut de la variante juvenil es mucho más dependiente del número de repeticiones de tripletes CAG que en la variante adulta, aunque cuando se trata de un número muy elevado (por encima de 80 repeticiones), se pierde dicha correlación entre el número de tripletes y la edad de inicio, lo que evidencia que otros mecanismos epigenéticos²⁰⁻²² contribuyen a la variabilidad fenotípica⁵.

CLÍNICA

Las manifestaciones psiquiátricas²³ representan la mayor dificultad para el paciente y para sus cuidadores²⁴, siendo la primera en el 31 % de los casos²⁵. La progresión de los síntomas, sobretudo en etapas tempranas, es incierta²⁶.

En fases pre-diagnósticas son frecuentes los cambios en la personalidad, la irritabilidad y la desinhibición, así como la ansiedad y las dificultades asociadas a la multitarea. Se observan alteraciones en los movimientos oculares sacádicos²⁷.

Son síntomas frecuentes (20-50%) la depresión, la desinhibición, la euforia²⁸ y la agresión; entre un 5 y 12% presentan obsesiones y compulsiones²⁸ e ideas delirantes, siendo raro (en menos de un 5%) las alucinaciones y las alteraciones sexuales^{8, 28}, tanto la disminución de la libido e inhibición del orgasmo como la hipersexualidad, no siendo infrecuente el desarrollo de parafilias²⁹. La mayoría de la clínica psicótica concurre con deterioro cognitivo o demencia^{6,28}. Son típicas la apatía y la falta de iniciativa, la disforia, irritabilidad y el descontrol de impulsos, la agitación y la ansiedad, abandono del autocuidado³⁰ y la disminución de la capacidad de juicio.

La depresión se produce en el 50% de los pacientes, siendo frecuente la ideación suicida, con más del 25% de intentos autolíticos de repetición, siendo el suicidio consumado entre 5 y 10 veces más frecuente que en la población general³¹ (sobre un 5-10 % de los pacientes).

La disfunción cognitiva³² suele aparecer en la memoria a largo plazo, así como en las funciones ejecutivas, como organización, planificación, comprobación, flexibilidad y adquisición de nuevas habilidades motoras.

La gran variedad de síntomas, muchos reflejo de disfunción frontal, es congruente con la degeneración asincrónica del circuito fronto - subcortical³³, por ejemplo, el síndrome

dorsolateral traducido en ánimo depresivo y pérdida de flexibilidad, y como síndrome orbitofrontal la impulsividad, la euforia y cambios en la personalidad³⁴.

Suelen conservar el apetito, pero es típico la pérdida de peso³⁵, habiéndose relacionado dicha disminución ponderal con elevado número de repeticiones CAG³⁶, posiblemente como consecuencia de un estado hipermetabólico.

Conforme empeora la clínica motora y cognitiva, los pacientes fallecen por complicaciones de caídas, inanición, disfagia o aspiración⁸, siendo común el delirium^{28, 37}.

Existen presentaciones atípicas, más frecuentes en la variante juvenil, en las que no aparece corea pero sí bradicinesia, distonía y signos de alteración cerebelosa como la rigidez, con mayor asociación con crisis convulsivas y epilepsia mioclónica progresiva^{38, 39} y clínica psicótica. Cuando aparecen en la infancia es frecuente como manifestación el autismo, importantes alteraciones conductuales, problemas de aprendizaje⁴⁰ y espasticidad⁴¹.

Se habla de una forma con gran rigidez (variante Westphal), con una mayor atrofia cerebelosa, asociada con un curso rápidamente progresivo, en pacientes jóvenes con gran expansión de tripletes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando aparece una clínica típica y una historia familiar positiva, no es difícil la orientación diagnóstica. Sin embargo, existen enfermedades fenotípicamente indistinguibles de la EH⁸, como la enfermedad de Huntington-like 2 (frecuente en negros americanos y sudafricanos), la atrofia dentorubropalidoestriada y otras afecciones familiares; existen otras enfermedades con expansión de tripletes CAG¹² (como la atrofia dentorubropalidoestriada, la atrofia muscular espinobulbar y las ataxias espinocerebelosas tipo 1, 2, 3, 6 y 7), con las que comparte las características de la neurodegeneración, patrón de herencia dominante y fenómenos de anticipación genética. Es importante recordar la elevada incidencia de alteraciones psiquiátricas y cognitivas en pacientes con enfermedades cerebelosas degenerativas, lo que sugiere la participación del cerebelo en la modulación de las emociones y la cognición⁴². También es preciso hacer el diagnóstico diferencial con la neuroacantocitosis, la discinesia tardía, el corea gravidico, el corea hipertiroideo, la hemicorea vascular, el corea de Sydenham y el asociado a anticuerpos antifosfolípidos.

En la forma juvenil, deben descartarse la degeneración hepatolenticular y la panencefalitis esclerosante subaguda.

Se ha hablado de los "síndromes triada"²⁸ (discinesia, demencia y depresión) en referencia a las enfermedades de-

generativas de los ganglios basales, como la EH, el Parkinson y la enfermedad de Wilson, caracterizadas por manifestaciones motrices, cognitivas y psiquiátricas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza se realiza mediante el estudio genético de la mutación.

En la literatura encontramos numerosas publicaciones sobre técnicas de neuroimagen en la EH.

Los cambios estructurales son relativamente específicos en las fases tempranas de la enfermedad, afectando precozmente a caudado y putamen. El deterioro de las funciones psicomotrices y ejecutivas, así como el proceso visuoespacial y mnésico, aparece derivado de la patología en los ganglios basales, que interrumpe el proceso cognitivo normal mediante la alteración en los circuitos córtico-estriado-tálamo-corticales^{15, 43}.

En estudios de análisis morfométrico basado en voxels (VBM), presentado como la prueba más sensible para cuantificar la atrofia⁴⁴, se observa gran disminución de la densidad de la materia gris en el estriado, tanto en caudado como en putamen y globo pálido; se ha sugerido un gradiente de pérdida neuronal con un patrón caudo-rostral y dorso-ventral, ya que estadios con clínica menos evidente en el ámbito motor y cognitivo se asocian con menos cambios en la sustancia gris^{45, 46}. Las alteraciones son más pronunciadas con una mayor expansión de CAG⁴⁵, aunque existen discrepancias⁴⁴ en esta afirmación.

Estudios recientes encuentran una atrofia significativa en la sustancia negra, hipotálamo, tálamo⁴⁷, amígdala, córtex insular^{43, 44}, premotor y giros pre y post central, en contraste con los más antiguos donde los cambios extraestriales en la densidad de la materia gris son bastante reducidos en hipotálamo y la corteza cerebral⁴⁵.

En estudios en necropsias^{48, 49} de enfermos de Huntington se recogen como hallazgos importantes adelgazamientos corticales en córtex prefrontal dorsolateral y el lóbulo occipital; la pérdida de volumen en el globo pálido y en amígdala se observan sólo en estadios muy avanzados⁵⁰.

Se ha relacionado la atrofia del hipotálamo con la disminución de neuronas dopaminérgicas⁵¹, con alteraciones del ritmo nictameral, sexuales y con pérdida de peso³⁵; la atrofia de la amígdala con alteraciones emocionales, cambios en la personalidad y déficit en el reconocimiento facial de emociones desagradables (como miedo y ansiedad). La atrofia en la ínsula izquierda parece relacionarse con déficit en el reconocimiento de desagrado⁵², sobre todo facial. La atrofia en el área de Broca se ha visto en pacientes con

EH con limitaciones en el lenguaje, y la atrofia en el campo frontal ocular y en la pars reticulada de la sustancia negra parece guardar relación con las alteraciones oculomotoras observadas en estos enfermos⁵³.

Se ha hipotetizado que las neuronas en la EH pueden encontrarse en "riesgo" antes de su apoptosis, y que la clínica aparezca en esta fase, por lo que sería posible que las técnicas funcionales sean más sensibles a los cambios precoces que las estructurales¹⁵.

Se ha apuntado la existencia de posibles biomarcadores en fases subclínicas⁵⁴: como hallazgos en la *RM estructural* encontramos cambios en el volumen del estriado y otras regiones cerebrales⁵⁴ como tálamo, hipocampo, amígdala, hipotálamo, cerebelo, y córtex frontal e insular, detectándose la atrofia del caudado unos 11 años antes y del putamen 9 años antes del inicio de la clínica, afirmándose incluso que el volumen del caudado puede diagnosticar la EH 2 años antes del debut con una certeza del 100%⁵⁵. En la *RM funcional* vemos anomalías en la activación cerebral en respuesta a tareas específicas cognitivas y motrices, encontrándose⁵⁴ una disminución de la activación en el estriado (sobre todo el caudado), corteza occipital, parietal, frontal, somatomotora, insular, giro frontal medio y tálamo; así como un incremento en la activación en corteza premotora suplementaria, giro frontal superior, lóbulo parietal inferior y en cíngulo anterior⁵⁶. También se ha encontrado dicho incremento en hipocampo, posiblemente como compensación del caudado^{15,57}. En la *DTI* se evidencian anomalías microestructurales^{54,58,59} con aumento de la difusión sobre todo en putamen, pero también en caudado, sustancia blanca periventricular y en globo pálido, así como en cuerpo calloso, en márgenes anteriores y posteriores de la cápsula interna y en la sustancia blanca frontal subcortical, hallazgos que sugieren que estos cambios contribuyen a la disrupción de los circuitos piramidales y extrapiramidales, así como la implicación del compromiso del circuito cortical en las alteraciones cognitivas y motoras subclínicas en las fases presintomáticas⁶⁰. En *PET* y *SPECT*^{61, 58} vemos cambios en el metabolismo cerebral y disminución de la perfusión en los ganglios basales y en regiones extraestriales, sobre todo en córtex prefrontal y regiones frontoparietales y temporoccipitales, reforzando la teoría existente de la asociación causal entre patología de los ganglios basales, perfusión anormal en el córtex cerebral y disfunción cognitiva^{15, 62, 63}. Se ha relacionado la disminución del metabolismo de la glucosa y del flujo sanguíneo en el núcleo lenticular con la gravedad de la clínica motora, así como del déficit cognitivo (memoria episódica, atención y habilidades motoras) con el hipermetabolismo en córtex frontoparietal y temporoccipital. Recientemente se ha observado mediante PET una activación de la microglía en fases subclínicas o iniciales de la enfermedad, que sugiere la posible contribución en la disfunción y muerte neuronal, pudiendo propagar y favorecer la progresión del trastorno⁶⁴. En algunos estudios se correlaciona la de-

clinación neurológica con la atrofia subcortical medida con el radio bicaudado, pero apuntan a que el estado neuropsicológico se correlaciona mejor con el porcentaje de líquido cefalorraquídeo, una medida de atrofia global^{65, 66}. En un estudio con *RMN con espectroscopia*¹⁵ se encontraron señales de descenso de signos de metabolismo marcadores de "salud neuronal" y energía metabólica (como la creatinina) en el estriado en pacientes con EH, asociando la reducción de los niveles de creatinina con un empeoramiento de la atención, fluidez verbal y habilidades visuomotoras.

En estudios recientes con ERPs^{51, 67} y LORETAS se ha relacionado la EH con hipoactivación en córtex prefrontal, sobre todo en la corteza cingular anterior, lo que puede relacionarse con un déficit dopaminérgico^{18, 68}.

Se ha publicado poco sobre EEG en la EH, aunque un estudio reciente recoge alteraciones epileptoides hasta en un 74% de su muestra⁶⁹, señalando su mayor frecuencia en las formas juveniles, por lo que se debería considerar la EH como diagnóstico diferencial en jóvenes con crisis convulsivas⁵. Recientemente se ha observado que estimulando la memoria se revelan cambios en el funcionamiento cerebral incluso antes de la aparición de signos de la enfermedad⁷⁰.

No hemos encontrado referencias de hallazgos utilizando la Magnetoencefalografía en la EH.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe ningún tratamiento efectivo para la EH, aunque existen varias líneas de investigación^{71,72}.

El manejo sintomático se realiza a través de medicación, terapia ocupacional, fisioterapia y con el apoyo de los servicios sociales.

Se ha constatado que los antipsicóticos típicos (la mayoría de los estudios con haloperidol y pimocida) podrían mejorar la corea, a expensas de empeorar los movimientos voluntarios⁷³. Experimentalmente se han empleado para el tratamiento de las alteraciones motrices antagonistas del receptor NMDA⁷⁴, como el riluzol y la amantidina⁷⁵, con cierta mejoría.

También se ha visto que la combinación de haloperidol y carbonato de litio podría controlar la irritabilidad y la impulsividad, más que en monoterapia⁷⁶. Hay estudios utilizando beta-bloqueantes (propranolol)⁷⁷ que informan de su efectividad.

Dentro de los antipsicóticos atípicos, la risperidona ha demostrado mejora en los movimientos involuntarios anormales y en la clínica psicótica^{78, 79}. La olanzapina parece una buena alternativa, sobre todo en el control de la clínica psi-

quiátrica, con resultado moderado sobre los síntomas motores, posiblemente por su efecto tremorogénico⁸⁰.

Existen modelos animales que apuntan la sertralina a dosis elevadas como tratamiento con buen control de las alteraciones conductuales, detención de la atrofia cerebral, mejora de síntomas motores, estimulación de la neurogénesis y aumento de la esperanza de vida⁸¹.

El problema es que la efectividad ha sido evaluada en una pequeña muestra de pacientes, heterogéneas con respecto al estadio de su enfermedad y a la clínica.

Como terapias experimentales son destacables la búsqueda de fármacos que prevengan la agregación de la huntingtina (como la *Drosophila*⁸²), la terapia génica (anticuerpos intracelulares⁸³ y RNAi⁸⁴), los factores neurotróficos⁷⁴ y neuroprotectores como la coenzima Q10^{85, 86} y el trasplante de células fetales estriadas con la intención de retrasar o revertir la EH, con resultados que sugieren cierta mejoría sobre algunos síntomas cognitivos^{87, 88}, aunque su seguridad es cuestionada⁸⁹.

CONCLUSIONES

La Enfermedad de Huntington debuta con manifestaciones psiquiátricas en aproximadamente el 30% de los casos, siendo la sintomatología más frecuente cambios en la personalidad, depresión y graves alteraciones conductuales como desinhibición y agresividad.

Dado que numerosas enfermedades, tanto neurológicas como sistémicas, cursan con clínica psiquiátrica, la recogida de una buena historia clínica, incluyendo siempre los antecedentes familiares, así como la realización de las pruebas complementarias necesarias, reduce la probabilidad de errores diagnósticos como en el caso expuesto en nuestro artículo, demorando tanto la adopción de medidas terapéuticas adecuadas como la búsqueda de recursos intra y/o extrahospitalarios de apoyo psicosocioeconómico que precisen.

BIBLIOGRAFÍA

- Catálogo Mc Kusick. SIERE (Sistema de Información sobre Enfermedades Raras en Español)
- Rubinstein DC. Molecular biology of Huntington's Disease (HD) and HD-like disorders. Pulst S, ed. Genetics of movement disorders. Academic Press 2003;365-77.
- Harper PS, Jones L. Huntington's disease: genetic and molecular studies. In: Bates G, Harper P, Jones L, eds. Huntington's disease. New York: Oxford University Press, 2002; p. 113-58.
- Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. Hum Genet 1992;89(4):365-76.
- Squitieri F, Frati L, Ciarmiello A, Lastoria S, Quarrell O. Juvenile Huntington's disease: Does a dosage-effect pathogenic mechanism differ from the classical adult disease? Mechanisms of Ageing and Development 2006;127: 208-12.
- Naarding P, Kremer HPH, Zitzman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. Eur Psychiatry 2001;16:439-45.
- Harper PS, et al. The epidemiology of Huntington's disease. Huntington's disease. New York: Oxford University Press, 2002; p. 159-97.
- Walker FO. Huntington's disease. Lancet 2007;369:218-28.
- Sorensen SA, Fenker K, Olsen JH. Significantly lower incidence of cancer among patients with Huntington's disease: an apoptotic effect of an expanded polyglutamine tract?. Cancer 1999;86:1342-6.
- Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable in Huntington's disease chromosomes. Cell 1993;72:971-83.
- Reddy P.H. Genetic aberrancies and neurodegenerative disease. Jai Publications (in press).
- Hemachandra Reddy P, Williams M, Tagle D. Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. TINS 1999;6:22.
- Nakamura K, Aminoff MJ. Huntington's disease: clinical characteristics, pathogenesis and therapies. Drugs Today (Barc) 2007;43(2):97-116.
- Trottier Y, Devys D, Imbert G, Saudou F, An I, Lutz Y, et al. Cellular localization of the Huntington's disease protein and discrimination of the normal and mutated form. Nat Genet 1995;10:104-10.
- Montoya A, Price B, Menear M, Lepage M. Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. J Psychiatry Neurosci 2006;31:1.
- Adam G, Walker, Benjamin R, Miller, Jenna N, Fritsch, Scott J, Barton, and George V. Rebec. Altered information processing in the prefrontal cortex of Huntington's disease mouse models. J Neurol Sci 1976;28:401-25.
- Almeida S. Evidence of apoptosis and mitochondrial abnormalities in peripheral blood cells of Huntington's disease patients. Biochem Biophys Res Commun 2008;374(4):599-603.
- Beste C, Saft C, Andrich J, Gold R, Falkenstein M. Response inhibition in Huntington's disease-A study using ERPs and sLORETA. Neuropsychologia 2008;46:1290-7.
- Bäckman L, Farde L. Dopamine and cognitive functioning: brain imaging findings in Huntington's disease and normal aging. Scand J Psychol 2001;42(3):287-96.
- Genetic and environmental factors in the pathogenesis of Huntington's disease. Neurogenetics 2004;5(1):9-17.
- van Dellen A, Hannan AJ. Genetic and environmental factors in the pathogenesis of Huntington's disease. Neurogenetics 2004;5(1):9-17.
- van Dellen A, Grote HE, Hannan AJ. Gene-environment interactions, neuronal dysfunction and pathological plasticity in Huntington's disease. Clin Exp Pharmacol Physiol 2005;32(12):1007-19.
- Elisabeth M. Kingma. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. General Hospital Psychiatry 2008;30:155-61.
- Shoulson I. Huntington's disease: functional capacities in patients treated with neuroleptic and antidepressant drugs. Neurology 1981;31:1333-5.
- Shiwach R. Psychopathology in Huntington's disease patients. Acta Psychiatr Scand 1994;90:241-6.
- Close S, Su J, Connelly M, Foroud T. Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington disease. Arch Neurol 2001;58:273-8.
- Watts R, Koller W. Movement disorders: neurologic principles and practice. New York: McGraw-Hill, 1997.

28. Rosenblatt A, Leroi I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics* 2000;41:24-30.
29. Oliver JE. Huntington's chorea in Northamptonshire. *Br J Psychiatry* 1970;116:241-53.
30. Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14(4):219-26.
31. Baliko L, Csala B, Czopf J. Suicide in Hungarian Huntington's disease patients. *Neuroepidemiology* 2004;23:258-60.
32. Gómez-Tortosa E. Severity of cognitive impairment in juvenile and late-onset Huntington disease. *Arch Neurol* 1998;55:835-43.
33. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behaviour. *Arch Neurol* 1993;50:873-80.
34. Paulsen JS. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:310-4.
35. Politis M, Pavese N, Tai YF, Tabrizi SJ, Barker RA, Piccini P. Hypothalamic involvement in Huntington's disease: an in vivo PET study. *Brain* 2008;131(Pt 11):2860-9.
36. Aziz NA, van der Burg JM, Landwehrmeyer GB, Brundin P, Stijnen T, EHD Study Group, et al. Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. *Neurology* 2008;71:1506-13.
37. Rosenblatt A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(2):191-7.
38. Gambardella A, Muglia M, Labate A, Magariello A, Gabriele L, Mazzei R, et al. Juvenile Huntington's disease presenting as progressive myoclonic epilepsy. *Neurology* 2001;57:708-11.
39. Sato K, Abe K. Juvenile onset Huntington's disease: correlation with progressive myoclonus epilepsy. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 2002;37:198-200.
40. De Diego-Balaguer R, Couette M, Dolbeau G, Durr A, Youssov K, Bachoud-Levi AC. Striatal degeneration impairs language learning: evidence from Huntington's disease. *Brain* 2008;131(Pt 11):2870-81.
41. Rasmussen A, Macias R, Yescas P, Ochoa A, Davila G, Alonso E. Huntington disease in children: genotype-phenotype correlation. *Neuropediatrics* 2000;31(4):190-4.
42. Leroi I, O'Hearn E, Marsh L, Lyketsos C, Rosenblatt A, Ross C, et al. Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: a comparison to Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2002;159:1306-14.
43. Peinemann A, Schuller S, Pohl C, Jahn T, Weindl A, Kassubek J. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: A neuropsychological and voxel-based morphometric study. *Journal of the Neurological Sciences* 2005;239:11-9.
44. Douaud G, Gaura V, Ribeiro MJ, Lethimonnier F, Maroy R, Verny C, et al. Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: A combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *NeuroImage* 2006;32:1562-75.
45. J Kassubek, Juengling FD, Kioschies T, Henkel K, Karitzky J, Kramer B, et al. Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:213-20.
46. Thieben MJ, Duggins AJ, Good CD, Gomes L, Mahant N, Richards F, et al. The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain* 2002;125:1815-28.
47. Kassubek J. Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. *Cerebral Cortex* 2005;15:846-53.
48. Sotrel A, Paskevich PA, Kiely DK. Morphometric analysis of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *Neurology* 1991;41:1117-23.
49. Lange H, Thormer G, Hopf A, Schroeder KF. Morphometric studies of the neuropathological changes in choreatic diseases. *J Neurol Sci* 1976;28:401-25.
50. Halliday, McRitchie DA; MacDonald DA, Double KL, Trent RJ, McCusker E. Regional specificity of brain atrophy in Huntington's disease. *Exp Neurol* 1998;154:663-72.
51. Beste C, Saft C, Konrad C, Andrich J, Habbel A, Schepers I, et al. Levels of error processing in Huntington's disease: a combined study using event-related potentials and voxel-based morphometry. *Hum Brain Mapp* 2008;29(2):121-30.
52. Susie MD. Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia* 2008;46:2152-60.
53. Münte TF, Ridao-Alonso ME, Preinfalk J, Jung A, Wieriga BM, Matzke M, et al. An electrophysiological analysis of altered cognitive functions in Huntington disease. *Arch Neurol* 1997;54(9):1089-98.
54. Bohanna I, Georgiou-Karistianis N, Hannan A, Egan G. Magnetic resonance imaging as an approach towards identifying neuropathological biomarkers for Huntington's disease. *Brain Research Reviews* 2008;58:209-25.
55. Elizabeth H. Aylward. Change in MRI striatal volumes as a biomarker in preclinical Huntington's disease. *Brain Research Bulletin* 2007;72:152-8.
56. Wolf RC, Vasic N, Schonfeldt-Lecuona C, Ecker D, Landwehrmeyer GB. Functional imaging of cognitive processes in Huntington's disease and its presymptomatic mutation carriers. *Nervenarzt* 2008;79(4):408-20.
57. Wolf RC, Vasic N, Schonfeldt-Lecuona C, Landwehrmeyer GB, Ecker D. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in presymptomatic Huntington's disease: evidence from event-related fMRI. *Brain* 2007;130(Pt 11):2845-57.
58. Mascalchi M, Lolli F, Della Nave R, Tessa C, Petralli R, Gavazzi C, et al. Huntington disease: volumetric, diffusion-weighted, and magnetization transfer MR imaging of brain. *Radiology* 2004;232:867-73.
59. Seppi, K, Schocke MF, Mair KJ, Esterhammer R, Granata R, Boesch S, et al. Diffusion-weighted imaging in Huntington's disease. *Mov Disord* 2006;21:1043-7.
60. Rosas HD, Tuch DS, Hevelone ND, Zaleta AK, Vangel M, Hersch SM, et al. Diffusion tensor imaging in presymptomatic and early Huntington's disease: Selective white matter pathology and its relationship to clinical measures. *Mov Disord* 2006;21(9):1317-25.
61. Harris G, Codori A, Lewis R, Schmidt E, Bedi A, Brand J. Reduced basal ganglia blood flow and volume in pre-symptomatic, gene-tested persons at-risk for Huntington's disease. *Brain* 1999;122:1667-78.
62. Bartenstein P, Weindl A, Spiegel S. Central motor processing in Huntington's disease. A PET study. *Brain* 1997;120:1553-67.
63. Tanahashi N, Meyer JS, Ishikawa Y. Cerebral blood flow and cognitive testing correlate in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1985;42:1169-75.
64. Tai Y, Pavese N, Gerhard A, Tabrizi S, Barker R, Brooks D, et al. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Brain* 2007;130:1759-66.
65. Backman L, Robins-Wahlin TB, Lundin A, Ginovart N, Farde L. Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes. *Brain* 1997;120:2207-17.
66. Harris GJ, Aylward EH, Peyser CE, Pearson GD, Brandt J, Roberts-Willie JV, et al. Single photon emission computed tomographic blood flow and magnetic resonance volume imaging of basal ganglia in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1996;53(4):316-24.
67. de Tommaso M, Sciruicchio V, Specchio N, Difruscolo O, Vitale C, Specchio LM, et al. Early modifications of auditory event-

- related potentials in carriers of the Huntington's disease gene. *Acta Neurol Belg* 2003;103(4):192-8.
68. de Tommaso M, Difruscolo O, Sciruicchio V, Specchio N, Livrea P. Abnormalities of the contingent negative variation in Huntington's disease: Correlations with clinical features. *Journal of the Neurological Sciences* 2007;254:84-9.
 69. Landau ME, Cannard KR. EEG characteristics in juvenile Huntington's disease: a case report and review of the literature. *Epileptic Disord* 2003;5(3):145-8.
 70. van der Hiele K, Jurgens CK, Vein AA, Reijntjes RH, Witjes-Ané MN, Ross RA, *et al.* Memory activation reveals abnormal EEG in preclinical Huntington's disease. *Mov Disord* 2007;22(5):690-5.
 71. A review of the treatment options for Huntington's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(4):767-76.
 72. Novel therapeutic targets for Huntington's disease. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9(4):639-50.
 73. Girotti F, Carella F, Scigliano G, Grassi MP, Soliveri P, Giovannini P, *et al.* Effect of neuroleptic treatment on involuntary movements and motor performances in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:848-52.
 74. Qin ZH, g J, Gu ZL. Development of novel therapies for Huntington's disease: hope and challenge. *Acta Pharmacol Sin* 2005;26(2):129-42.
 75. Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, Gillespie M, Mosby K, Wu J, *et al.* Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002;59:694-9.
 76. Leonard DP, Kidson MA, Brown JG, Shannon PJ, Taryan S. A double blind trial of lithium carbonate and haloperidol in Huntington's chorea. *Aust N Z J Psychiatry* 1975;9:115-8.
 77. Stewart JT, Mounts ML, Clark RL jr. Aggressive behavior in Huntington's disease: treatment with propranolol. *J Clin Psychiatry* 1987;48:106-8.
 78. Erdemoglu AK, Boratavb C. Risperidone in chorea and psychosis of Huntington's disease. *Eur J Neurol* 2001;9:177-85.
 79. Duff K, Beglinger LJ, O'Rourke ME, Nopoulos P, Paulson HL, Paulsen JS. Risperidone and the treatment of psychiatric, motor, and cognitive symptoms in Huntington's disease. *Ann Clin Psychiatry* 2008;20(1):1-3.
 80. Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 2002;105:441-4.
 81. Wenzhen D, Peng Q, Masud N, Ford E, Tryggstad E, Ladenheim B, *et al.* Sertraline slows disease progression and increases neurogenesis in N171-82Q mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease* 2008;30:312-22.
 82. Hughes RE, Olson JM. Therapeutic opportunities in polyglutamine disease. *Nature Med* 2001;7:419-23.
 83. Alvarez RD, Barnes MN, Gomez-Navarro J, Wang M, Strong TV, Arafat W, *et al.* A cancer gene therapy approach utilizing an anti-erbB-2 single-chain antibody-encoding adenovirus (AD21): a phase I trial. *Clin Cancer Res* 2000;6:3081-7.
 84. Caplen NJ, Taylor JP, Statham VS, Tanaka F, Fire A, Morgan RA. Rescue of polyglutamine-mediated cytotoxicity by double-stranded RNA-mediated RNA interference. *Hum Mol Gen* 2002;11:175-84.
 85. Beal MF. Coenzyme Q10 administration and its potential for treatment of neurodegenerative diseases. *BioFactors* 1999;9:261-6.
 86. Ferrante RJ, Adreassen OA, Dedeoglu A, Ferrante AL, Jenkins BG, Hersch SM, *et al.* Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci* 2002;22:1592-9.
 87. Philpott LM, Kopyov OV, Lee AJ, Jacques S, Duma CM, Caine S, *et al.* Neuropsychological functioning following fetal striatal transplantation in Huntington's chorea: three case presentations. *Cell Transplant* 1997;6:203-12.
 88. Bachoud-Levi AC, Remy P, Nguyen JP. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet* 2000;356:1975-9.
 89. Albin RL. Fetal striatal transplantation in Huntington's disease: time for a pause. [editorial commentaries: huntington's disease]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:612.