



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

RUI DUARTE RAMALHO BARRETO

***CARACTERÍSTICAS DA DISFUNÇÃO COGNITIVA
NA DOENÇA DE HUNTINGTON***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DRA. CRISTINA JANUÁRIO**

MARÇO/2009

Título: Características da disfunção cognitiva na doença de Huntington

Autor: Rui Duarte Ramalho Barreto

Afiliação: Estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina da

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua 15 de Agosto, 59, 3045-423 Ribeira de Frades, Coimbra, Portugal

Correio electrónico: ruibarreto@iol.pt

Orientador: Dr.^a Cristina Januário

Afiliação: Chefe do *Serviço de Neurologia – Doenças do movimento* dos Hospitais da
Universidade de Coimbra / Assistente convidada da cadeira de Neurologia da FMUC

O autor e orientador negam qualquer conflito de interesse.

“Canst thou not minister to a mind diseased;

Pluck from the memory a rooted sorrow;

Raze out the written troubles of the brain;

And, with some sweet oblivious antidote,

Cleanse the stuffed bosom of that perilous stuff

Which weighs upon the heart?”

Macbeth - Acto V Cena 3

~~ William Shakespeare (1564-1616) ~~

Aos meus pais, irmã e família, por tudo.

À Sofia, pelo amor.

À Dra. Cristina Januário, minha mentora.

Aos Professores Doutores Luís Cunha e António Freire, Dra. Filipa,
Dr. Nuno Mendonça e restante serviço de Neurologia dos HUC, pela
inestimável orientação.

À Dra. Ana Vaz, por inculcar a Medicina em mim.

A V, sua zeladora Z, e todos os pacientes
com Doença de Huntington e seus familiares.

ÍNDICE

Abreviações e Acrónimos.....	2
Resumo/Abstract	3
Objectivos	7
Material e Métodos.....	7
Introdução.....	9
O caso de V.....	19
Aspectos da disfunção cognitiva na Doença de Huntington	
Aprendizagem e memória.....	25
Atenção.....	27
Linguagem.....	29
Percepção.....	32
Função executiva.....	38
Neuroanatomia da disfunção cognitiva na Doença de Huntington.....	41
Correlações imagiológicas com a disfunção cognitiva.....	45
Evolução cognitiva: estudos da fase pré-sintomática.....	49
Discussão e Conclusões.....	55
Anexos	
Anexo 1- UHDRS.....	63
Anexo 2- Classificação etiológica de coreias.....	66
Anexo 3- Equação de Langbehn.....	68
Bibliografia remissiva.....	69
Bibliografia por ordem alfabética.....	77

ABREVIACÕES E ACRÓNIMOS

AB - Área de Broadman

CPFDL – Córtex pré-frontal dorsolateral

DA – Doença de Alzheimer

DH - Doença de Huntington

DP – Doença de Parkinson

DW – Doença de Wilson

EHDN – European Huntington’s Disease Network

FSL – Fluxo sanguíneo local

GP - Globo pálido

MMSE – Mini Mental State Examination

MTV – Memória de trabalho visual

PET- Tomografia de emissão de positrões

Pré-DH – Fase anterior à possibilidade de diagnóstico por sintomas motores

QDV – Qualidade de vida

RM - Ressonância magnética

RMf - Ressonância magnética funcional

SPECT – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fotão Único

TC - Tomografia computadorizada

UHDRS – United Huntington’s Disease Rating Scale

WAIS-R – Weschler Adult Intelligence Scale - Revised

WCTS – Wisconsin Card Sorting Test

ABSTRACT

A Doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa de transmissão autossómica dominante, caracterizada pelo aparecimento de sintomas motores, comportamentais e cognitivos. O objectivo deste artigo é, de acordo com o estado de arte actual, estabelecer uma descrição dos mais importantes padrões de disfunção cognitiva presentes e identificados nas distintas fases da doença. Partindo da observação de um paciente com DH, concluímos pela existência de um paradigma de demência frontoestriatal com inflexibilidade mental e perseveração, causando deterioração de áreas como a memória e aprendizagem, linguagem, atenção, percepção e função executiva. Os sintomas cognitivos têm início insidioso e podem anteceder em décadas os sintomas motores. Testes cognitivos aplicáveis a estes doentes apresentam sensibilidade e especificidade superior à avaliação da fenomenologia motora e permitem não só a detecção precoce mas também um estadiamento da progressão da doença. A qualidade de vida na DH é influenciada essencialmente pelo nível de disfunção cognitiva. A realização de maior investigação na vertente cognitiva, em fases sintomáticas e pré-sintomáticas permitirá a longo prazo a introdução precoce e a monitorização de terapêuticas neuroprotectoras.

Palavras-chave: doença de Huntington; demência frontoestriatal; avaliação cognitiva; fase pré-sintomática; qualidade de vida.

ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is a dominant autosomic neurodegenerative disease, expressed by motor, behavioral and cognitive symptoms. The objective of this article is, in accordance to the current state of art, to establish a description of the most important cognitive dysfunction patterns existent and described in separate phases of the disease. Using the observation of a patient as a starting point, we conclude that the disease is defined by a paradigm of frontostriatal dementia, with mental rigidity and perseveration, leading to damage in areas such as memory and learning, language, attention, perception and executive function. The cognitive symptoms are insidious and may precede the motor symptoms in decades. Applicable cognitive tests for these patients have higher sensibility and specificity than the evaluation of motor signals and enable not only a more precocious diagnosis but also a staging for the progression of the illness. The quality of life in HD is essentially influenced by the level of cognitive dysfunction. Upcoming studies involving cognitive aspects, both in symptomatic and pre-symptomatic stages, will eventually allow, in the long term, an early institution and monitoring of neuroprotective therapies.

Keywords: *Huntington's disease; frontostriatal dementia; cognitive evaluation; pre-symptomatic stage; quality of life.*

OBJECTIVOS

Revisão bibliográfica das características da disfunção cognitiva na Doença de Huntington, nos campos da linguagem, memória, emoções, atenção, raciocínio e percepção nos vários períodos da doença e no período pré-sintomático

Caracterização da função cognitiva de um doente, sua inclusão e compreensão nos padrões actualmente descritos.

Reflexão sobre a sua relevância na clínica e no tratamento desta enfermidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Consulta da literatura médica actual disponível (artigos de revisão e originais, meta-análises) em bases de dados creditadas de publicações médicas. Consultadas a MEDLINE, PUBMED, COCHRANE. Avaliação cognitiva de um caso clínico real inscrito na base de dados europeia (EHDN) como paradigma, aplicando baterias internacionais de avaliação cognitiva (UHDRS) e usando dados recolhidos em entrevista clínica como métodos de quantificação.

INTRODUÇÃO

"In the history of medicine, there are few instances in which a disease has been more accurately, more graphically or more briefly described."

William Osler (1849-1919) referindo-se ao trabalho de G. Huntington

A Doença de Huntington (DH) é a expressão fenotípica da repetição anormal da sequência de trinucleotídeos CAG[•] no braço curto do cromossoma 4 (4p16.3), num gene (IT15) codificador de uma proteína assim baptizada de *huntingtina* [1,2]. A função desta proteína e a forma pela qual causa doença são ainda desconhecidas. Contudo, existem teorias de ganho ou perda de função com o aumento do número de aminoácidos [3]. Para que a doença se manifeste a repetição tem de envolver mais de 39 cópias de CAG[♦] [4]. A transmissão é autossómica dominante e de penetrância completa. O aumento de repetições CAG de pais para filhos é mais frequente por via paterna do que materna. A DH manifesta-se mais frequentemente na quarta ou quinta década de vida, contudo os sintomas iniciais poderão surgir desde a infância até idades mais avançadas [5]. À DH surgida antes dos 20 anos denomina-se de *Variante Juvenil da DH*. Se surgida depois dos 50 anos, considera-se *DH de início tardio*. A idade de aparecimento está inversamente relacionada (em 50 a 65%) com a

• Corresponde ao aminoácido glutamina.

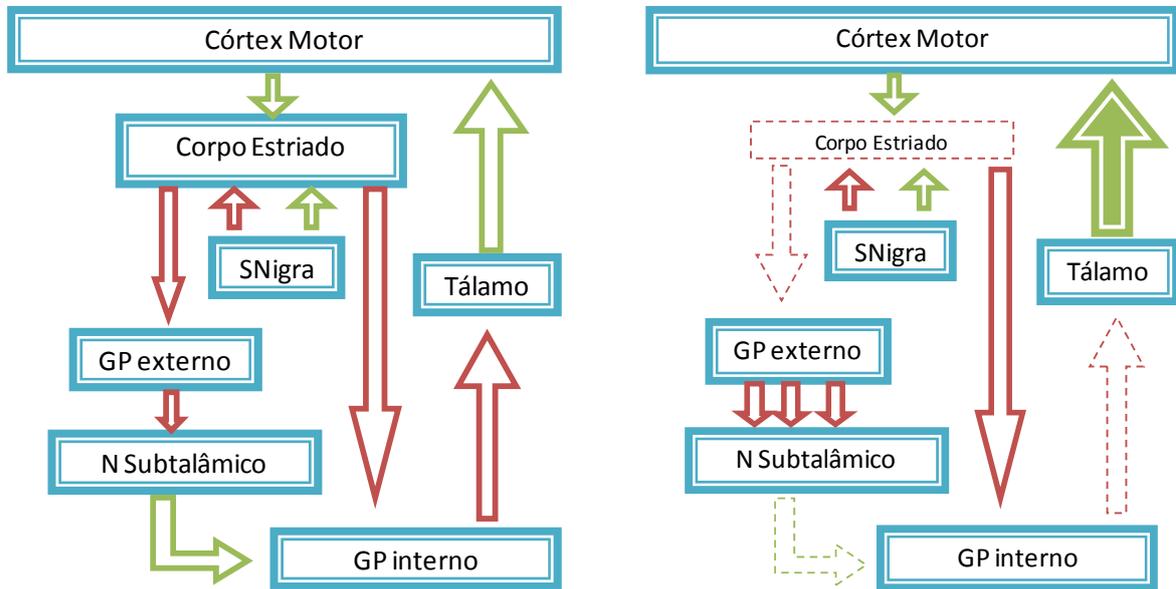
♦ O normal varia entre os 11 a 34 repetições. Entre 34 a 39 repetições a doença parece apresentar penetrância incompleta. O número máximo de repetições documentadas é de 250 cópias.

extensão da repetição CAG, o que explica o fenómeno de *antecipação*, ou seja, que de pais para filhos o aparecimento de sintomas é cada vez mais precoce (a variante juvenil associa-se a mais de 60 repetições [6]). A progressão da DH é inexorável e conduz à morte em 15 a 20 anos* [7].

Epidemiologicamente, a prevalência da doença ronda os 4 a 8 casos por 100.000 habitantes [8]. Afecta igualmente homens e mulheres. Ocorre em todas as raças, é mais prevalente em caucasianos e é menos frequente no Japão, China, Finlândia e África. A DH juvenil representa 10% dos casos [5].

Fisiopatologicamente, é possível descrevê-la como a destruição progressiva dos neurónios encefalinérgicos/GABAérgicos espinhosos de médio tamanho presentes no estriado e que se projectam na porção externa do globo pálido [8]. Atrofia e gliose das regiões palidais (globo pálido lateral e medial e parte reticulada da substância nigra) também são visíveis mas não há perda neuronal evidente [2]. No caudado reduz-se o metabolismo da glicose e a capacidade de ligação em receptores D₂ [1]. Tal leva à interrupção da estimulação da *via indirecta* dos gânglios da base no seu início [8]. O reforço da inibição do núcleo subtalâmico traduz-se na desinibição dos neurónios glutamatérgicos talâmicos e subsequente activação aumentada dos neurónios motores corticais o que origina o movimento hiperkinético (vide Esquemas 1 e 2). Em fases mais avançadas, atrofia cortical difusa também é observada. Teorias da disfunção do estriado são apresentadas mais adiante. Contudo, já foi demonstrado em modelos animais de DH que as alterações comportamentais antecedem os marcadores neuropatológicos, seja atrofia do estriado ou as inclusões celulares de agregados poliglutamínicos [9].

* A forma juvenil apresenta sobrevida menor.



Esquema 1 – Circuito motores normais

Esquema 2- Circuitos motores na Doença Huntington

Setas verdes representam vias estimulantes, as setas vermelhas representam inibição.

Estudos recentes apontam também para um papel importante de estruturas como o tálamo na determinação da idade dos primeiros sintomas, possuindo este mecanismos compensatórios [10].

A clínica é demarcada classicamente em três aspectos cardinais: a perturbação motora, o distúrbio comportamental e a disfunção cognitiva. Esta última serve de tema a este trabalho, as duas primeiras mencionaremos sucintamente. Os sinais motores reconhecidos afectam a motricidade involuntária e voluntária. Na primeira inclui-se a coreia (a doença ficou conhecida como Coreia de Huntington ou Coreia hereditária, em particular oposição à Coreia de Sydenham) que consiste em abalos não rítmicos, sem periodicidade, afectando as extremidades, a face e o tronco. Hiperreflexia poderá surgir, além de respostas plantares anormais. A motricidade voluntária engloba alterações óptico-cinéticas (difícil iniciação de

sacadas, fixação do olhar comprometida, sacadas “aquém” do alvo visual), dificuldades na marcha e instabilidade postural que se vão manifestando paulatinamente com o avançar do distúrbio [5,6,8]. Com o decorrer da doença surge disartria ou até a anartria. A escrita torna-se macrográfica e lenta devido à maior dificuldade em imprimir e manter velocidade constante no objecto de escrita e não necessariamente devido aos movimentos de coreia [11]. Em fases tardias a hiperkinésia dá lugar a uma elevação do tónus muscular com rigidez. Na *Variante de Westphal* não surge coreia, mas antes um quadro de rigidez e hipocinésia desde o início da doença. Esta variante é mais comum nos jovens, mas não é sobreponível à variante juvenil. Ataxia cerebelosa e epilepsia são comuns na forma juvenil mas não na adulta [6].

A vertente comportamental/psiquiátrica, dividido por Rosenblatt [12] em três categorias, é universal à DH (mais que a própria coreia, daí o desuso deste termo para referir esta doença). Numa primeira categoria estão as *condições semelhantes à patologia idiopática* como a depressão, a mania, fobia, psicose (esquizofrenia, por ex.) e a neurose obsessivo-compulsiva. Na segunda colocam-se as *condições psiquiátricas específicas à DH ou outras doenças fronto-subcorticais*, englobando a síndrome de disfunção executiva e dentro desta as suas várias facetas (apatia, irritabilidade, perseveração, desinibição, ausência de cuidado pessoal e bloqueio emocional). Por último as *condições psiquiátricas inespecíficas na DH* sejam o delirium, transtornos do foro sexual e perturbações do sono. A toxicodependência é comum nestes doentes. O suicídio ocorre em cerca de 13% dos casos [13]. A ideação suicida ocorre 7 a 200 vezes mais que na população geral, em alguns estudos, sendo os períodos críticos para pessoas com risco de desenvolver DH o período sintomático inicial (em que a pessoa sente ou pensa que sente os primeiros sintomas) e a fase secundária da doença (UHDRS-M = 7-10 itens normais) [13]. Quanto mais avançada a condição menor parece a propensão para ideias

de suicídio[•]. Quanto ao sono, poucos estudos foram realizados mas a sintomatologia mais frequente engloba insónias, movimentos periódicos dos membros inferiores, perturbações motoras no sono REM e fase REM reduzida, mas não narcolepsia ou alucinações hipnagógicas. A redução da duração de sono REM pode ser um sinal precoce da DH [14].

Em 1996, vários investigadores formaram um grupo de estudo, o *Huntington's Disease Study Group*[♦] que elaborou uma bateria de escalas de uso comum e de fidedignidade comprovada: a Unified Huntington's Disease Rating Scale[≡] (UHDRS) [15]. Trata-se de uma colecção de escalas, testes e questionários a cujos resultados se atribui um valor clínico de degradação motora (M), cognitiva (P), de comportamento (B) e avaliação funcional (F) [envolvendo esta independência (I) e capacidades (C)]. Devido à sua divulgação e provada adaptabilidade a várias subpopulações (apesar das críticas à sua extensão e inabilidade em medir actividade motora voluntária, disfagia, perda de peso, problemas sexuais ou abuso de drogas nem fornecer informações sobre a terapêutica [16]), vamos utilizá-la como avaliação padrão neste trabalho. A tradução portuguesa da UDHRS está descrita em Anexo 1 e é a utilizada pelos grupos de investigação nacionais.

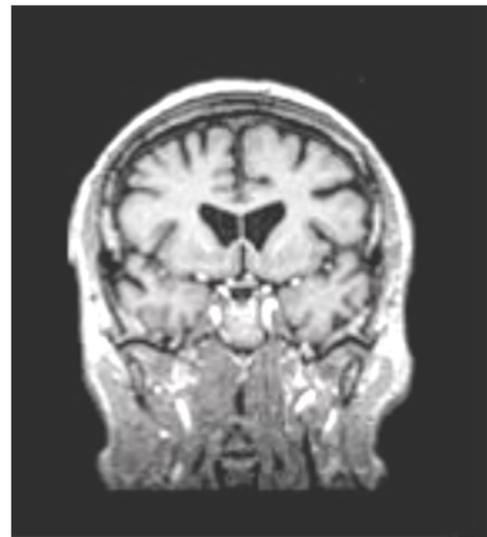
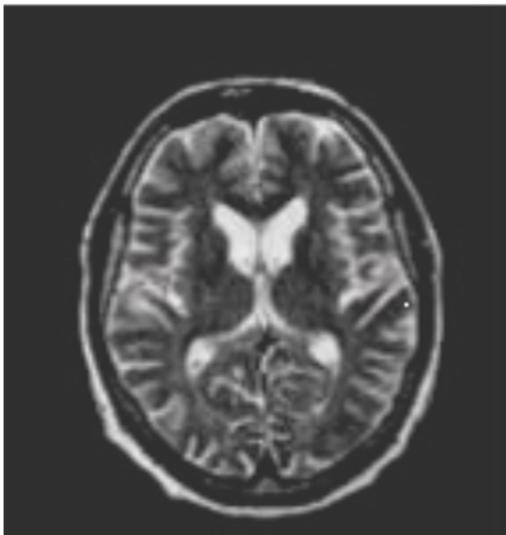
O diagnóstico faz-se pela história familiar e clínica [17-18]. Anormalidades difusas serão evidentes ao electroencefalograma [5]. Os estudos electrofisiológicos [19], particularmente potenciais evocados somatossensoriais corticais e o reflexo do pestanejo, parecem revestir-se de importância e sensibilidade na detecção e acompanhamento da doença. Além destes serem testes não invasivos e fáceis de executar e repetir, estão correlacionados com vários parâmetros clínicos. Imagiologicamente, quer a Tomografia Computadorizada (TC) quer a

[•] Esta afirmação é algo discutível pois quanto mais avançada a doença menor será a possibilidade de avaliar correctamente este tipo de pensamentos em doentes.

[♦] Grupo de Estudo da Doença de Huntington.

[≡] Escala Unificada para Avaliação da Doença de Huntington.

Ressonância Magnética (RM) apontarão para a degenerescência do núcleo caudado (especialmente da cabeça) através de um aspecto em “borboleta” dos ventrículos laterais [8] (vide Imagens 1 e 2). A atrofia do caudado começa insidiosamente e antes do aparecimento dos sintomas (estima-se que até 12 anos antes). Pacientes da variante de Westphal poderão mostrar hiperintensidade do estriado em RM (T2). Em estados avançados o córtex, o putamen e o globo pálido sofrerão alterações visíveis de atrofia. A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) com marcação por fluorodeoxiglicose demonstra hipometabolismo no caudado e putamen [20].



Imagens 1 e 2: RM craniana axial (1) e coronal (2) de doente com DH. Note-se a marcada atrofia do caudado com alargamento dos ventrículos laterais. (Imagens retiradas de sítio não restrito e não sujeitas a *copyright*)

A PET também revelou a diminuição de receptores dopaminérgicos e do metabolismo nos gânglios da base de portadores pré-clínicos. A ligação entre estudos imagiológicos e disfunções cognitivas será detalhada mais adiante. O exame necrópsico revelará um cérebro de dimensões reduzidas, com as características já descritas para a RM, intensa destruição cortical, em especial do lobo frontal e por vezes parietal, ou na totalidade do encéfalo, com aumento das cisuras com dilatação dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo [2]. Microscopicamente, as lesões no estriado são mais significativas na cauda e porção justa-

ventricular do caudado, progredindo no sentido medial-lateral. No globo pálido a destruição será no sentido dorsal-ventral. Parece haver relação directa entre o grau de destruição histológica e a severidade dos sintomas, mas não com o número de cópias CAG [2].

O teste genético por PCR especifica o número exacto de CAG no gene IT15 e permite de imediato identificar doentes ou futuros doentes (mais de 39 repetições), portadores (entre 34-39 repetições) e saudáveis (abaixo de 34 repetições) através de uma simples colheita de sangue. Surgem, também agora, baterias para definir factores preditivos da DH. Aplicando vários campos simultaneamente, o *Huntington Study Group* em cooperação com a *European Huntington Disease Network* (EHDN)[♦] avaliou portadores assintomáticos num estudo conhecido como Predict-HD [21], que engloba UHDRS-M, avaliação clínica especializada, medição de número de CAG, avaliação de 4 índices cognitivos (velocidade motora, *timing*, memória e processos sensoriais), medições de volume do estriado por RM e análise estatística*. Esta bateria de avaliação propõe-se identificar sinais precoces de doença antes dos óbvios sinais motores. Da mesma maneira, o projecto PHAROS estuda um grupo de 1001 indivíduos em risco de apresentar doença [22]. O objectivo é definir qual ou quais os sinais emergentes na fase precoce que sejam inequívocos para diagnóstico da DH. O futuro trabalho em investigação de tratamentos preventivos ou retardadores baseado nestas informações, embora amplo e fascinante, será obviamente árduo.

No diagnóstico diferencial [1,5,6,8] os sintomas podem não ser evidentes para indicar DH até ao aparecimento de envolvimento motor franco, salvo se existir um passado familiar suspeito. Devido ao enorme número de condições que apresentam ou simulam coreia, estas estão sumariadas no Anexo 2. Referindo os mais importantes diferenciais da DH

[♦] Rede Europeia da Doença de Huntington.

* Não se pode ainda avaliar ou afirmar o valor de qualquer destes elementos *per se*.

começaremos pelo mais frequente, a *discinésia tardia*, ocorrendo em doentes psiquiátricos consumidores a longo prazo de neurolépticos, pode ser despistada pela história clínica, movimentos estereotipados especialmente orais e manutenção do equilíbrio. A *coreia hereditária benigna*[♦] é uma doença reconhecida recentemente, que difere da DH na transmissão genética[#], por surgir na infância precoce, não progredir na idade adulta e não estar associada a demência. A *neuroacantocitose* está ligada à presença de acantócitos (hemácias de aspecto espinhoso), discinésia orolingual, vocalizações, declínio mental apenas ligeiro, convulsões, neuropatia periférica, atrofia muscular e auto-mutilações. *Coreoatetose paroxismal*, mesmo tendo base familiar, assenta em sintomas intermitentes com relação íntima ao movimento ou ao stress. *Outras coreoatetoses* raras afectam faixas etárias díspares à DH. A *Doença de Wilson* não só é transmitida de forma diferente como apresenta sinais patognomónicos como os anéis de Kayser-Fleischer e os níveis elevados de cobre e ceruloplasmina no soro. A *atrofia dentatorubro pálido-luisiana (ADRPL)*, também ligada a repetições de CAG é clinicamente similar (apesar de alguns mioclónus, ataxias e convulsões), mas distinguível por testes genéticos e é bastante mais comum na população japonesa. A *coreia de Sydenham* ocorre em crianças, é auto-limitada e não provoca distúrbios mentais. Coreia e perturbações mentais que ocorrem como manifestações de *lúpus eritematoso sistémico* são agudas e coexistem sinais clínicos e laboratoriais claros. *Drogas* tais como contraceptivos orais, levodopa, psicoestimulantes, fenitoína, carbamazepina e etossuximida já provaram causar movimentos coreicos. Actualmente foram identificadas situações *DH-like*, das quais surgiram alguns casos um pouco por todo o mundo [23]. Estas fenocópias apresentam uma sintomatologia semelhante à DH com pequenas diferenças como a maior frequência de rigidez e ataques epilépticos. Outro diagnóstico diferencial são as situações de

[♦] Também denominada de Coreia hereditária não progressiva.

[#] Pode ser tanto autossómica dominante como autossómica recessiva.

demência pré-senil fronto-temporal (Pick, por ex.) e *outras demências* (Alzheimer, Parkinson, corpos Lewy, vascular, etc.) e *pseudo-demência* (síndrome confusional, ...) que sendo similares certos aspectos não apresentam sinais motores característicos, apresentam outros sinais distintos e/ou a linguagem está geralmente mais afectada.

Não há tratamento curativo para a DH, mas os sintomas motores podem responder a fármacos [1,5,6,8] que interfiram com a inibição dopaminérgica do estriado, seja bloqueadores de receptores D₂ (haloperidol ou clorpromazina, por exemplo) ou por drogas depletoras de dopamina das terminações nervosas (reserpina ou tetrabenazina), mas todos estas acarretam efeitos secundários (tonturas, depressão, acatísia e discinésia tardia) e por isso só devem ser usados se os movimentos forem perturbadores da qualidade de vida do paciente. Fármacos de efeito GABAérgico ou colinérgico são geralmente ineficazes. Inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS's) reduzem por vezes a agressividade e a agitação. Antipsicóticos típicos ou atípicos são muito utilizados para controlar psicoses nestes doentes. Muitas substâncias têm sido testadas recentemente para controlo dos sintomas. Por exemplo, ensaios com a rivastigmina [24] pareceram melhorar a função cognitiva mas o grupo de estudo era demasiado reduzido para ilações seguras. O uso de “ampaquinas”, substâncias capazes de aumentar a transcrição de uma neurotrofina (BDNF) [25] a nível das células do hipocampo já provou a sua utilidade no aumento da plasticidade neuronal em modelos animais de DH, mas ainda é precoce afirmar certezas no campo do cérebro humano. Muito recentemente, ensaios usando medições de atrofia cerebral com o uso de ácido etil-eicosapentaenóico revelaram potenciais efeitos benéficos (Puri *et al*, 2008). Tratamentos cirúrgicos como o uso da estimulação cerebral profunda (DBS) são muito recentes e carecem de *follow-up* apropriado. Transplantes neuronais de células fetais (*stem-cells*) têm sido testados mas com resultados ambíguos e poucos conclusivos.

O CASO DE V

“La maladie est le plus écouté des médecins.”

Marcel Proust (1871-1922)

Debrucemo-nos agora sobre o caso de V, seguido no âmbito do estudo português da EHDN, que servirá de suporte para a explanação dos traços de disfunção cognitiva na DH.

V, de 61 anos de idade, sexo masculino, residente no distrito de Coimbra, foi diagnosticado com DH há 3 anos. O número de cópias de CAG é 41 num alelo e 17 no outro. Z é sua esposa há 38 anos e sua zeladora principal.

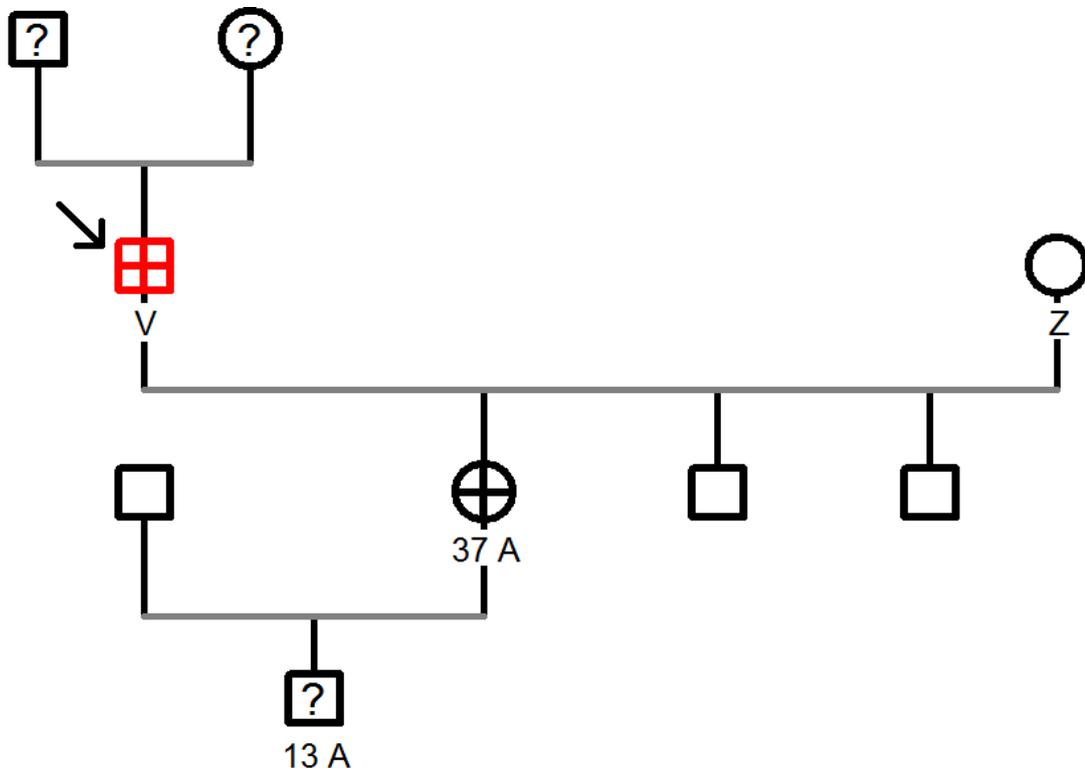


Figura 3- Genograma de V.

Não existem antecedentes familiares claros de DH (ambos os pais faleceram com mais de 80 anos, sem sinais de demência), avós ou em tios, pelo que parece tratar-se de uma mutação *de novo*. Todos os seus 3 filhos se submeteram ao teste genético, sendo que só a sua filha mais velha (37 anos) é portadora da mutação, ainda assintomática. O status genético do seu neto (13 anos) é desconhecido.

O seu grau de escolaridade é a quarta classe. Foi maquinista até 2004, sendo que a partir daí foi considerado inapto para o trabalho, sendo então reformado por invalidez. Não apresenta outras co-morbilidades além das referidas.

V refere que a doença se iniciou só em 2006, com o aparecimento de movimentos involuntários no membro inferior direito, o que dificultava a condução. Notou que o aparecimento destes movimentos foi gradual, e que com o tempo também afectaram a face e o tronco. O diagnóstico de DH foi realizado nessa altura pelo Professor Dr. Luís Cunha. Além destes sinais também refere que se sentia mais “quieto e sem iniciativa” e que não lhe apetecia tanto sair de casa. Nega outras alterações de comportamento.

Z tem uma visão diferente do início da doença. Ela acredita que se iniciou em 2003, quando o marido se tornou mais “esquecido” e “despistado”. Refere que ele se tornou mais irritável, medroso e paranóico. Acreditava que se dormisse não acordaria a tempo do emprego e por isso tinha de se manter acordado. Já não mantinha o mesmo nível de contacto social, isolando-se e mostrando-se apático. Esta alteração de personalidade conduziu então à sua reforma, com base num diagnóstico de doença mental.

Esta segunda versão aproxima-se mais da realidade descrita nos registos clínicos. V foi diagnosticado com DA em 2003 devido a alterações mnésicas. Foi medicado então com rivastigmina e mais tarde com memantina. V sofreu depressão de humor em 2005, sendo

medicado com antidepressivos. O sono tornou-se fragmentado e apresentava insónias terminais. Sofria de disfunção erétil desde os 40 anos, o que agravava a sua distímia. Foi prescrito haloperidol para controlo emocional. Esteve internado em 2006 para avaliação dos movimentos involuntários, sendo então diagnosticado com DH. Em 2009, passou a sofrer de disfagia. Não existe história de abuso de álcool ou drogas. O seu peso não se alterou. Análises sanguíneas e urinárias apresentam resultados normais e as serologias excluem sífilis e VIH.

V é independente para a maior parte das tarefas da vida diária (tratando de si financeiramente). Contudo, não pode trabalhar na sua área nem noutras. Passeia uma vez por dia. Apesar disso, tem de ser muitas vezes encorajado a realizar acções ao longo do dia, sendo que se mostra e sente apático.

Neste momento V diz que é a sua apatia que o entristece mais e que mais o impossibilita de realizar uma vida normal. Para Z, é a sua falta de memória que mais perturba o marido.

O exame MMSE (definido por Folstein) foi utilizado, na sua versão validada para a população portuguesa. Em 2006 e 2008 o valor era de 28/30. Na consulta realizada em Fevereiro de 2009, o valor decresceu para os 27/30. Um teste do relógio realizado em 2006 era normal.

A UHDRS* foi aplicada várias vezes a este doente desde o diagnóstico. Em 2006, o valor da UHDRS-M era de 13/60. Em Julho de 2008, a UHDRS-M tinha o valor de 28/60. A 15 de Fevereiro de 2009, o valor era de 23/60. O uso do haloperidol reduziu o *score* motor.

Nesta data, toda a UHDRS foi utilizada. A avaliação cognitiva consistiu em três testes. O Teste de Fluência Verbal pede ao doente que crie o maior número de palavras em 60 segundos iniciadas por uma dada letra, contanto que não sejam morfologicamente

* Vide anexo 1. Refira-se que a UHDRS não se encontra validada para a população portuguesa. De facto, de todos os testes referidos neste trabalho só o MMSE se encontra devidamente validado.

semelhantes nem nomes próprios. As letras utilizadas foram o “P”, o “M” e o “R” por serem as mais relevantes na língua portuguesa. V conseguiu produzir para cada letra 3 palavras, uma delas sempre errada (Palestina, Restelo). Não houve perseveração. No Teste de Símbolo-Dígito (SDMT, na versão inglesa) são pedidas associações entre símbolos e os dígitos correspondentes, usando uma chave. Não é permitido omitir respostas nem “saltar” associações. Em 90 segundos, V conseguiu 15 associações correctas. No Teste Stroop, o doente conseguiu ler 40 palavras (nomes de cores) em 45 segundos, identificar a cor de 30 rectângulos em 45 segundos e reconhecer a cor de 19 palavras (nomes de cores, nunca iguais à cor em que estavam escritas) em 45 segundos.

Na avaliação comportamental, o coeficiente total é de 8/88, sendo que a depressão, apatia e ansiedade são os pontos referidos. Nega pensamentos suicidas. O observador (Dr. Nuno) reconheceu sinais de demência presentes na entrevista.

A avaliação funcional engloba 25 pontos, reconhecendo V a incapacidade de realizar 5 destes (trabalhar em qualquer ramo, remunerado ou não; tratar das suas roupas e preparar as suas refeições). Importa dizer que V realizava habitualmente todas estas funções antes do início da doença.

A capacidade funcional é avaliada em 5 itens gerais. Sendo incapaz de manter uma ocupação profissional, precisando de auxílio nas suas actividades da vida diária (AVD) e tarefas no domicílio, o total é de 7 pontos em 13 possíveis.

Após o atrás definido, consideramos situar a escala de independência nos 85%. V parece independente na grande maioria das suas actividades, contanto que não envolvam graus de dificuldade superior. É ainda capaz de gerir as suas finanças e não necessita de acompanhamento familiar suplementar. V encontra-se no **estádio inicial** da doença.

PONTOS A REFLECTIR:

- Serão, tal como em V, os primeiros sinais/sintomas de DH cognitivos? Quanto tempo precedem os sintomas motores?
- É comum o erro diagnóstico na avaliação de doentes com DH?
- Porquê a disparidade de avaliação da doença entre V e Z? Qual o mais válido?
- Porque são tão notórios e específicos certos défices cognitivos de V?
- Em que medida reflectem estes resultados a disfunção cognitiva e qual a sua correlação neuroanatómica? Existirá uma progressão definida?
- Quais os aspectos cognitivos mais relevantes para avaliação clínica? É possível estabelecer o diagnóstico/prognóstico através deles?
- Existe correlação entre severidade na lesão cognitiva e nas funções motoras?
- Qual o factor que mais prejudica a qualidade de vida de V e noutros doentes?

Estas questões e outras actuais são abordadas nos capítulos seguintes.

ASPECTOS DA DISFUNÇÃO COGNITIVA NA DOENÇA DE HUNTINGTON

“He may be mad, but there’s method in his madness.

There nearly always is method in madness.”

G. K. Chesterton (1874 - 1936)

As alterações cognitivas enquadram-se globalmente naquilo que Alberts, em 1974, definiu como uma demência subcortical, caracterizada por esquecimento, lentificação geral do intelecto, alterações da personalidade e dificuldade para manipular conhecimento adquirido. À luz do estado de arte actual, abordamos agora profundamente os vários tipos de disfunção cognitiva descritos na DH e a sua relação com o conhecimento neuroanatômico e imagiológico actual.

APRENDIZAGEM E MEMÓRIA

A ligação entre aprendizagem e memória é crucial, daí a sua abordagem conjunta não só neste trabalho como em vários realizados. Verifica-se por inúmeras ocasiões que alterações deste tipo surgem ainda em fase pré-diagnóstica, vários anos antes de alterações motoras. A base neuropatológica destes défices tem sido discutida largamente nestes últimos anos, muito devido ao surgimento de transtornos semelhantes em pacientes com lesões do córtex frontal. Isto evidencia uma disrupção de circuitos caudado-frontais como causadora de disfunção de memória na DH [26].

Memória a longo prazo: O deficit na **memória explícita**, assim descrito como a dificuldade de recuperação de informação também afecta reflexamente a capacidade de aprendizagem nestes doentes. A memória **episódica** refere-se a eventos decorridos ou

experiências pessoais que provêm de um contexto espaço-temporal [8]. É avaliada por testes tais como o California Verbal Learning Test e os pares associados da Weschler Memory Scale.

Um ponto de discussão é qual dos processos está danificado: o da codificação de informação ou o de recuperação. A posição científica actual é que seja a estratégia de recuperação de informação que é inadequada em vez da consolidação e armazenamento de informação [26]. Os doentes com DH, por exemplo, respondem bem a perguntas sim/não de reconhecimento. Tal difere claramente da Doença de Alzheimer e do Síndrome de Korsakoff. Isto parecia explicar como o **reconhecimento** (que envolve menor grau de recuperação) se encontra globalmente intacto em alguns estudos [27]. Contudo, Montoya *et al* [26] referem, usando de meta-análise, que o reconhecimento também está afectado (particularmente em estados mais avançados) embora de menor modo que a recordação. O viés está no facto de que a primeira está mais dificultada que a segunda nos testes normalmente utilizados. Testes tais como o Teste de Nomeação de Boston mostram que a **memória semântica** está também afectada de modo moderado [28]. A fluência verbal e de categorias e vocabulário são abordados no capítulo da linguagem.

O deficit na **memória implícita** afecta a aprendizagem processual (leitura em espelho, seguimento rotacional e aprendizagem sequencial) [29]. Testes que o revelam concisamente são o paradigma das Torres (Londres, Hanói...). O *priming* (capacidade de processar informação colhida numa situação noutra, de modo mais eficiente, de forma inconsciente) não apresenta alterações. Esta dissociação funcional é surpreendente e desperta várias especulações sobre substratos anatómicos e qual o papel do estriado no processo.

Memória a Curto Prazo: Estão descritas anomalias precoces no reconhecimento de padrões aos quais os pacientes são recentemente expostos e memória visual global [27]. Esta

disfunção clara da memória está intrinsecamente ligada à disfunção executiva, ao défice atencional e à fraca percepção visual, por isso será mais discutida nos capítulos seguintes.

Aprendizagem: Apesar de performance motora normal os pacientes revelam dificuldade na **aprendizagem sequencial motora**. A aprendizagem motora sequencial foi avaliada por Feigin *et al* [30] através de PET simultânea com tarefas de aprendizagem sequencial motora. Foi descrito uma actividade aumentada no tálamo mediodorsal esquerdo e córtex orbitofrontal além da área do precuneus (AB 18/31) nos doentes. Por tal sugere-se que exista compensação cerebral por sobre-activação das vias talamocorticais ventrais[♦].

Outro estudo, por Brown *et al* [31], aponta um papel importante de vias estriado-talamo-corticais na aprendizagem intencional (conscientemente adquirida) contudo menos relevante na acidental (empírica) mais dependente de uma via putaminal. Esta teoria de dissociação entre tipos de aprendizagem ficou provada parcialmente nos doentes de DH. Tal também se pode dever a uma diminuição da capacidade de memória de trabalho, mais do qualquer outro processo específico. Contudo, não existem outros estudos relevantes sobre esta matéria e os dados são escassos demais para retirar conclusões sustentadas.

ATENÇÃO

É frequente que doentes com DH apresentem várias dificuldades no que concerne à atenção e capacidade de concentração. Isto relaciona-se, como dito anteriormente, com a memória a curto prazo e com um traço dominante desta doença: a inflexibilidade mental. Trabalhos iniciais de Lawrence *et al* [27] avaliando um grupo de 18 pacientes em itens tais como abrangência espacial (*spatial span*), memória de trabalho espacial, planificação (prova de Torre de Londres) e esquemas de **discriminação visual/shift atencional** levaram à

[♦] Recorde-se que a degeneração neuronal ocorre no sentido dorso-ventral. As ligações estabelecidas entre o caudado dorsal e o córtex são substituídas pelas do caudado ventral, levando a activação de outras áreas.

formulação da teoria que estes pacientes são particularmente incapazes de mudar o foco de atenção de um dado sistema perceptual para outro simultaneamente apresentado. De facto, apresentavam défices muito superiores nesta prova aos de doentes de idade similar com lesões corticais frontais e doentes com DP. Estes défices apresentam ainda carácter perseverativo, pois os pacientes continuavam a seleccionar estímulos previamente reforçados como correctos. Esta forte tendência para a **perseveração** é um ponto fulcral da DH e uma das mais evidentes provas de inflexibilidade atencional, se bem que aquela varie com o grau de progressão da doença.

Outro dado importante é presença de **simultanagnosia** [♦] na DH [32]. Como os estímulos são apresentados simultaneamente, o *shift* atencional não está directamente relacionado com este défice. A teoria da atenção visual (TAV- Bundesen, Habekost, & Kyllingsbæk, 2005), considera dois aspectos-chave: a velocidade de processamento visual e a capacidade de armazenamento da memória de trabalho visual (MTV). Na DH, ambos os factores estão diminuídos. A discussão sobre qual o é mais preponderante continua. Finke *et al* [32] mostraram que a distinção de símbolos num grupo de 10 doentes de DH é maior quando estão adjacentes ou dispostos de forma concêntrica e muito menor se estiverem sobrepostos concenticamente, e que não há relação directa com o aumento de símbolos simultâneos. Por isso, conclui-se que a) a simultanagnosia está presente e b) está mais dependente da velocidade de processamento do que do volume de informação a processar (só os itens mais salientes passam à MTV, como se houvesse competição entre estímulos). Neste estudo, a simultanagnosia foi menos marcada na DH do que nos casos comuns de Síndrome de Ballint.

A base neuroanatômica destes erros está relacionada com a progressão dorsoventral da DH. Dias *et al* (1996) descobriram défices de *shift* extra-dimensional nas lesões corticais pré-

[♦] Incapacidade de interpretar a totalidade de um dado cenário apesar de haver percepção isolada das partes que o compõem (Wolpert 1924).

frontais dorsolaterais, zona que se projecta na porção dorsal do núcleo caudado, a mais precocemente atingida na DH. À medida que a doença evolve no sentido caudal, é a zona cortical orbitofrontal que se projecta grandemente na zona afectada, acarretando novos défices*. A perda de receptores D2 no estriado (Bäckman & Farde, 2001) e lesões nigroestriatais dopaminérgicas estão fortemente relacionadas com a simultanagnosia.

As provas mais sensíveis na avaliação de capacidade de atenção e concentração são o *trail making test* (partes A e B) e principalmente o teste de leitura de Stroop (incluído na UHDRS) entre outros testes similares [28].

LINGUAGEM

As funções de linguagem na DH têm sido muito estudadas e analisadas como modelo representativo de circuitos cerebrais envolvidos na DH e noutras doenças. Os distúrbios mais descritos são **alterações da linguagem espontânea, perda da iniciativa de linguagem, disartria** [3], **problemas de leitura** (lentidão, substituições, dificuldade de orientação no papel) e de **escrita** (omissão de letras e palavras♦ e mais tardiamente na evolução da doença disgrafia construtiva com omissões, perseverações e substituições, défice nas provas de **nomeação por confrontação visual** (mais relacionada com estratégias erradas de busca de informação do que verdadeiro prejuízo semântico) [3], diminuição da **complexidade léxico-semântica da linguagem** até às fases mais avançadas, onde o discurso se torne muito pobre e sem ideias, mas perceptível (Podoll, 1988). Mesmo em doentes pré-sintomáticos (portadores da doença) foram relatados distúrbios incipientes (presentes também mais tarde) tais como **menor produção de palavras, menor complexidade sintáctica e melódica, encurtamento**

* Entre outros, o distúrbio na aprendizagem reversa (*reversal learning*). Dias et al (1996)

♦ Relacionado também com os movimentos coreiformes.

das frases, inflexibilidade na articulação de palavras e erros parafrásicos [28]. Estudos que avaliam **tarefas de complexidade** maior como ambiguidades, metáforas e frases intrincadas, indicam dificuldades de compreensão mesmo em fases precoces (Hanes *et al* 1995) e problemas em interpretar detalhes e informações implícitas (Murray e Stout, 1999). Na variante juvenil é muitas vezes descrito um atraso no início da linguagem e dificuldade acentuada na formação de frases [33].

A **fluência verbal** (formação de palavras por letra e por categoria) foi avaliada longitudinalmente em 21 doentes com DH durante 3 anos e meio [34]. Quantitativamente, observou-se um aumento progressivo de erros na formação de palavras e mais repetições, o que sugere provável alteração relacionada com o lobo frontal. Os pacientes são assim incapazes de gerar palavras (iniciadas por uma letra ou dentro de uma dada categoria), desde que tal envolva mudança de esquema fonético. A mudança semântica está contudo preservada de certa forma. Do ponto de vista do substrato neuroanatômico, sendo que um *switch* fonético é menos automático e mais elaborado, logo mais dependente do córtex frontal podemos traçar um comparativo com o *switch* semântico teoricamente mais ligado ao lobo temporal. Concluiu-se então que a degeneração frontoestriatal e a inibição de resposta cognitiva adequada estão subjacentes a grande parte deste distúrbio.

Outro corolário da degeneração frontoestriatal é a **formação de verbos** na DH. Damásio e Tranel (1993) postularam que, no hemisfério esquerdo, a recuperação de nomes acontece em regiões temporais ao passo que a recuperação de verbos envolve uma grande rede neuronal incluindo o córtex pré-frontal. Péran *et al* [35] partiram deste princípio e pesquisaram a formação de nomes e verbos a partir de outros nomes e verbos (NN, NV, VN, VV) e comparando 26 pacientes com um grupo controlo. Olhando para o estudo anterior, seria de prever que as funções envolvendo maior mudança de direcção (*switch*) estivessem mais

prejudicadas (NV e VN). Contudo, as tarefas de formação de verbos (NV e VV) estavam largamente mais afectadas que as de nomes (NN e VN), em doentes demenciados. Em doentes não demenciados, a disfunção estava presente mas sem particular preferência. Uma provável explicação para este facto prende-se com a lesão dos circuitos motores e gânglios da base que ocorre na DH (e na doença de Parkinson), particularmente no circuito putaminal. Em fases iniciais da doença, a lesão dos circuitos dorsolaterais pré-frontais justifica o envolvimento mais discreto. À medida que a doença progride caudalmente, lesões em circuitos putaminais levam a uma maior dificuldade na formação de verbos. A correlação positiva entre os valores de UHDRS e o deficit verbal também apoia esta teoria.

Foi cedo proposto por Ullman (1997) que os gânglios da base estão associados a uma rede com ligações pré-frontais responsável pelo uso de fonemas de formação de palavras e aplicação de regras necessárias à prefixação e sufixação e inversamente para decompor palavras. Longworth *et al* [36] puseram esta teoria à prova em doentes de língua inglesa, usando a regra de formação de tempos regulares verbais no pretérito perfeito partindo da forma no tempo verbal presente *versus* os verbos irregulares (produzidos idiossincraticamente). O previsto por Ullman seria a sobreutilização do sufixo “-ed” e que a formação de verbos irregulares seria mais fácil do que a de regulares. Longworth não encontrou nenhuma evidência de tal disparidade em doentes de DH (nem em doentes com DP). Pelo contrário, reforçou a teoria de importância do estriado como inibidor não específico nas fases avançadas de processamento de linguagem. Na realidade, o erro mais comum neste estudo foi a formação de um verbo existente quando pedido o pretérito numa forma verbal não existente (exemplo: scash - scratched em vez de scashed), o que aponta para uma incapacidade de suprimir respostas inadequadas semelhantes.

Para avaliação da linguagem, os instrumentos mais usados são o Teste Token (De Renzi e Faglioni, 1978), sensível às alterações da compreensão auditiva e entendimento de mensagens verbais; o teste de Boston para diagnóstico da afasia (Goodglass *et al*, 2001) além de testes menos específicos como o de nomeação de Boston, fluência verbal de Benton, o uso de automatismos, descodificação de provérbios, etc. O desempenho nestas tarefas também está dependente do funcionamento cognitivo global, atenção e capacidades perceptivas visuais e executivas [3].

PERCEPÇÃO

Trata-se de um grupo abrangente de capacidades, envolvendo aferentes sensoriais e a noção de *insight*.

Dos sentidos, a visão e dentro desta, a **função visuoespacial** é a mais estudada. Já referimos as dificuldades em movimentos oculares voluntários (sacadas) no que se refere a amplitude, harmonia, latência, velocidade, acerto e nistagmus optocinético [37], contudo os movimentos de perseguição ocular e a atenção visual permanecem intactas [28]. Contrariamente à doença de Alzheimer, na DH as alterações estão mais relacionada com tarefas de manipulação do espaço pessoal do que com as habilidades visuoconstrutivas e espaço extra-pessoal. A prova do relógio, utilizada largamente na DA, apresenta resultados quantitativos semelhantes na DH, se a prova for realizada por ordem oral (Rouleau, 1992). Qualitativamente, existem diferenças, com os pacientes de DH com maior número de erros de dificuldade gráfica em contraste com os erros conceptuais frequentes na DA, além de melhores resultados quando a prova é realizada por cópia em doentes com DA. Gomez-Tortosa e colegas (1996) relataram fracas performances de pacientes com DH em testes de

integração da percepção visual mas normais provas de *scanning* visual, bissecção de linhas, e visuoconstrução. Mais recentemente, O'Donnell *et al* [37] avaliaram a função visual em doentes pré-sintomáticos e sintomáticos. Os processos visuais permanecem relativamente intactos em portadores assintomáticos, mas em doentes recém-diagnosticados existe já uma significativa perturbação na discriminação de trajectória [38]. A presença destes défices poderá apontar para lesões precoces na junção cortical temporo-occipital responsável em primatas pela percepção do movimento. O envolvimento retiniano ou do gânglio geniculado lateral foi excluído. O estreitamento e destruição de regiões corticais visuais posteriores foram reconhecidos por imagiologia e por potenciais evocados. Lesões nestas áreas também podem causar distúrbios oculomotores, uma vez que os olhos se antecipam de forma automática a objectos em movimento de forma a mantê-los dentro do campo visual. Esta capacidade é gerada principalmente em regiões occipitais, que uma vez lesadas causariam uma limitação na amplitude das sacadas, movimentos de perseguição sacádicos além de alterações na percepção de movimento.

Jacobs *et al* (1995) encontraram transtornos de percepção afectiva e de reconhecimento de faces de pessoas não familiares num estudo com 5 doentes. Diversos estudos subsequentes fundamentaram aquilo que parece ser uma característica frequente na DH: a incapacidade de reconhecer a expressão facial de repulsa[^] em terceiros. Hayes *et al* [39] levaram esta ideia adiante e procuraram saber se essa incapacidade de reconhecimento se estendia em concepções, formas verbais e não verbais, em imagens, em questionário sobre situações e por estímulos olfactivos e gustativos. Comparativamente com um grupo controlo, os pacientes referiram menor número de situações indutoras de repulsa (sem diferença para outras emoções), menor reconhecimento de sons relacionados com repulsa e medo (vómito e grito

[^] A repulsa é considerada uma emoção inata, uma resposta emocional a gostos desagradáveis, e apresenta grande valor comunicativo em sociedade. (Phillips *et al*, 2007)

por exemplo), igual emparelhamento de palavras com as emoções correspondentes (cemitério com medo, imundície com nojo), inferior capacidade de reconhecer nojo em imagens indutoras (baratas em cima de comida), sensibilidade aumentada no questionário sobre situações indutoras, muito menor indução de nojo com odores desagradáveis (estrupe) e menor distinção dos sabores básicos (particularmente salgado e doce). De forma geral, todas as outras emoções estavam poupadas (tristeza, ira, alegria e surpresa). Assim, **o próprio conceito de repulsa está diminuído em vários aspectos** e não só no reconhecimento facial. Outro dado a reter é que os pacientes descreveram situações que expõem repulsa a um nível essencialmente moral (por exemplo, “a injustiça social enjoja-me”) ao invés do grupo controlo que apontou situações de repulsa mais visceral (“uma mosca na sopa”). Assim a repulsa de carácter moral parece intacto e dependente de outras estruturas poupadas. Um padrão observado é o de predomínio de disfunção essencialmente não-verbal, ao passo que tarefas que envolvam palavras (ou objectos muito concretos facilmente exprimíveis[⊗]) não apresentam diferença para o grupo controlo. Imagens, faces, sons, sabores e odores não despertam verdadeira sensação de repulsa nestes doentes. A sensibilidade aumentada para situações descritas em questionário é explicada pela permanência da concepção teórica do que é a repulsa e pelo facto da Disgust Scale (Haidt *et al*, 1994) frequentemente utilizada avaliar essa concepção e não a emoção em si.

A explicação para esta incapacidade de reconhecer uma emoção está no substrato anatómico da repulsa: a ínsula. A ínsula funciona como córtex somatossensorial visceral (o córtex insular anterior é há muito reconhecido como o córtex primário para o paladar, tal como é documentado o seu papel na resposta a paladares ofensivos [Yaxley, 1990]), com importância crítica na criação da sensação de repulsa, quer pessoal quer no seu

[⊗] Imagens de imundícies despertaram repulsa mais frequentemente pois é mais fácil colocar uma “etiqueta” verbal na imagem, transformando o não-verbal em verbal.

reconhecimento em terceiros. A activação da ínsula durante expressões e experiências de repulsa está documentada por neuroimagem (Wicker *et al*, 2003).. Hennenlotter e colegas [40] encontraram activação reduzida na ínsula anterior dorsal esquerda em pacientes que observavam expressões faciais de repulsa. O papel dos gânglios da base também está estudado no reconhecimento global de expressões faciais (Cancelliere e Kertesz, 1990), o estriado direito ventral é activado por odores repulsivos (Heining *et al*, 2003) e expressões faciais de repulsa activam regiões do putamen, globo pálido direito e núcleo caudado direito (Sprengelmeyer *et al*, 1998). Outro forte indicador é a presença de distúrbios semelhantes em outras doenças que envolvam gânglios da base como DP e a Doença de Wilson (DW) [41].

No sentido inverso, num estudo realizado com uma amostra de 475 indivíduos com DH *versus* um grupo saudável, houve um forte declínio no reconhecimento não só da repulsa mas de **todas as emoções negativas** (ira, medo e tristeza) [42]. Mais ainda, tal acontece numa fase precoce da doença (incluindo a fase pré-diagnóstica) e baixos índices de reconhecimento estão correlacionados com a idade previsível de aparecimento de sintomas motores (baseada na expansão CAG). De facto, esta correlação aconteceu sem preponderância de reconhecimento de nenhuma emoção facial sobre outra, à excepção da “felicidade”. Estudos de volumetria do estriado por RM não mostraram qualquer relação entre o volume deste e o grau de disfunção. Isso não exclui a função do estriado nas emoções, mas antes aponta para alterações funcionais e perda de conexões sinápticas. Apesar de certas emoções despertarem maior activação em regiões específicas do cérebro (activação da amígdala em resposta ao medo), a RM funcional revelou padrões de activação neuronal sobrepostos nas emoções negativas [42]. Haverá uma disfunção na DH mais abrangente num sistema neuronal que relacione as 4 emoções negativas? Johnson (2001) relatou que lesões parciais numa rede

neuronal teoricamente responsável pelo reconhecimento emocional mostraram um quadro semelhante a este, mas os dados não são conclusivos.

Outro sentido afectado na DH é o **olfacto** (Moberg *et al*, 1987). A detecção de odores está prejudicada em fases pré-sintomáticas e sintomáticas (detecção, intensidade, discriminação e identificação) além da capacidade de aprender e memorizar odores [43]. Comparando a aprendizagem e a capacidade de relembrar odores com a de palavras num grupo de pacientes com o mesmo grau de escolaridade, a performance é claramente pior na primeira [44]. A lesão de circuitos corticoestriatais que interliguem o córtex orbitofrontal lateral, núcleo caudado, globo pálido dorsomedial, substância nigra e tálamo medial como causadora de disfunções olfactivas foi proposta por Alexander *et al* (1986).

Não é só a percepção exterior que diminui em pacientes de DH, mas também a **auto-percepção** (o *insight*). No geral, esta parece ser uma função dos circuitos frontais-subcorticais (Gontkovsky, 1998). Quando se questiona um paciente sobre a sua própria conduta existe uma tendência clara para uma desvalorização dos seus défices (**anosognosia**). Um estudo de Ho *et al* [45] contrapôs a auto-avaliação dos pacientes com uma avaliação feita pelos seus zeladores através de um questionário de 20 perguntas (DEX[♦]). Os resultados mostraram uma diferença persistente e selectiva na capacidade de auto-avaliação dos pacientes, que atingiu os 26% relativamente aos dados fornecidos pelos zeladores. Este número é inferior ao encontrado em traumatizados craneo-encefálicos mas duas vezes superior ao de idosos institucionalizados sem patologia cerebral, confirmando-se assim uma incapacidade de integrar o próprio comportamento. Contudo, a avaliação de terceiros revelou-se apropriada e fidedigna. Outro dado interessante é o de que os pacientes também são capazes de ordenar correctamente as suas dificuldades consoante a sua extensão relativa, ou seja, mantém uma

[♦] Dysexecutive Questionnaire, retirado da Bateria de Avaliação Comportamental do Síndrome Disexecutivo (BADS). Wilson *et al*, 1996

eficiente auto-avaliação *relativa* oposta à deficiente auto-avaliação *absoluta*. Assim, apercebem-se mais intensamente dos sintomas cognitivos dos que das dificuldades de auto-regulação comportamental, o que vai de acordo com o descrito pelos zeladores. As implicações particulares desta deficiência no cuidado de doentes de DH serão abordadas mais adiante.

Posteriormente, Hoth e colegas [46] demonstraram que a) os pacientes sobrestimam as suas capacidades, especialmente no que toca ao controlo emocional; b) os pacientes afirmam-se menos capazes que os seus zeladores (manutenção de um dado grau de auto-conhecimento); c) parece existir relação positiva entre o défice e baixos índices na UHDRS e d) doentes deprimidos relatam maiores dificuldades do que os não deprimidos, aproximando-se de valores normais[⊕].

Por último, importa salientar um estudo sobre a **interpretação de situações sociais** na DH [47]. Snowden e colegas apresentaram *cartoons* humorísticos (concebidos por Happé *et al*, 1999) a doentes com DH. Estes diferiam no tipo de humor: uns dependem da interpretação de estados de espírito de personagens, sendo designados “mentais”, outros mostram um humor criado por propriedades ou anomalias físicas, logo denominados “físicos”. Numa tarefa perguntava-se ao doente qual a curiosidade no desenho, noutra confronta-se com um desenho semelhante não humorístico e numa outra utilizam-se pequenos textos “físicos” e “mentais” em vez de *cartoons*. Nas três tarefas, os sujeitos com DH tiveram pior performance que o grupo-controlo, semelhantes para humor “físico” e “mental”. Os erros apresentados eram sobretudo de má construção e de inferências erradas, bizarras ou inconventionais dos *cartoons* e nas histórias. A ideação fixa e a intransigência que são características de certos pacientes derivam em parte destes erros de inferência. A falta de empatia e de simpatia nos

[⊕] Há autores que defendem que a falta de auto-avaliação é uma estratégia de *coping* contra depressão. (Weinstein e Kahn, 1955)

doentes vem antes de distúrbios de processamento de emoções e não de erros na apreensão de informação afectiva sobre terceiros. Este dado separa claramente a DH da Demência Fronto-Temporal (DFT). Nesta os doentes apresentaram performances muito inferiores em todas as provas e erros de integração de elementos, limitando-se a descrever o que vêem nunca chegando a uma inferência. A diferença *major* entre as patologias que explica este facto é que, embora de certa forma anatomicamente sobrepostas, a DFT envolve primariamente o neocórtex frontal e aferentes cortico-corticais enquanto a DH atinge o estriado e as suas ligações cortico-subcorticais.

FUNÇÃO EXECUTIVA

A função executiva é um grupo de mecanismos e processos cognitivos através dos quais é possível organizar respostas comportamentais, conduzir habilidades verbais para resolver problemas, utilizar a memória operacional e estabelecer e mudar cenários mentais (Rauch e Savage, 1997). A função executiva engloba a planificação ou a tomada de decisões, o tempo e sequência de acções e inibição de respostas inadequadas, apoiados na atenção, memória e na percepção. Apesar da condução e optimização destas tarefas complexas envolverem várias regiões cerebrais e vários sub-processos, é uma função intrinsecamente ligada ao córtex pré-frontal: o córtex ventral relaciona-se com processos de selecção, comparação e juízo de estímulos e o córtex dorsolateral com a manipulação da informação [29].

Sendo a sua complexidade elevada, perturbações executivas podem surgir da degradação de funções acessórias. A memória de trabalho é uma condição *sine qua non* da função executiva [29] logo lesão na primeira acarreta o mau funcionamento da segunda. A capacidade de mudança atencional extra-dimensional é parte integrante da função executiva,

daí que o distúrbio da atenção na DH seja um obstáculo *major* da realização de tarefas complexas.

Assim a **disfunção executiva** reflecte-se em dificuldades de planeamento, organização e programação de comportamento, flexibilidade mental, raciocínio, abstracção, fluência verbal e memória operacional. A apatia, irritabilidade, perseveração, desinibição, ausência de cuidado pessoal e bloqueio emocional são traços comuns nestes doentes.

Recentemente, uma tarefa de simulação de jogo de cartas foi utilizada para quantificar a tomada de decisões de risco em pacientes com DH [48]. O grupo de indivíduos com DH optou mais frequentemente por selecções não vantajosas do que doentes de DP e indivíduos saudáveis. Também se pôde correlacionar esta disparidade com índices de memória mas não de desinibição. Duas teorias foram apresentadas: ou existe um impedimento de relembrar as contingências de vitória/derrota ou falha na consideração destes dados na escolha de cartas. Os modelos actuais de ruptura nas ligações entre córtex frontal e regiões subcorticais justificam o **mau desempenho dos doentes em provas de jogos de azar** (*gambling*).

O **processamento aritmético** é uma vertente da disfunção executiva. Envolve a coordenação de estratégias correctamente ordenadas para chegar a uma solução, com a memória de trabalho como elemento fundamental. Num estudo de Allain *et al* [49] apresentaram-se a 10 doentes com DH recém-sintomática problemas aritméticos escritos com solução possível de exigência crescente e problemas aberrantes sem solução possível. Comparados com um grupo controlo, os sujeitos com DH revelaram muitas dificuldades em resolver os problemas aritméticos, mas não em descartar problemas insolúveis. Tal está de acordo com muitos ensaios anteriores (Watkins *et al*, 2004; Aubin, 1997) que relacionam a incapacidade de encadear correctamente acções (logo, afectando o uso da razão aritmética) com lesão cortical pré-frontal dorsolateral e a incapacidade de eliminar opções desfavoráveis

com lesão cortical pré-frontal ventromedial. Tendo em conta a progressão da degradação neuronal na DH e as conexões corticoestriatais, parece crível que ocorram défices menores de planeamento em fases iniciais (talvez pré-sintomáticas) e fases tardias da doença cursem com improficiência em tarefas simples de eliminação de hipóteses.

O *timing* em doentes com DH está afectado em tarefas de estimativa de tempo, onde a exigência motora é superior [50]. Nestas tarefas requer-se a execução de uma dada acção decorrido x tempo (1 segundo, por exemplo) após um estímulo oferecido. Este défice foi encontrado também em portadores pré-sintomáticos da mutação em comparação com grupos controlo. Contudo, tarefas de discriminação de tempo (reconhecer e distinguir dois estímulos iguais de duração diferente), de reacção contínua e de movimentos repetitivos mostraram resultados diferentes, estando significativamente alteradas em doentes sintomáticos mas não em pré-DH. Esta discrepância de resultados sugere que o *timing* não está deteriorado *per se* em doentes pré-DH, mas que está perturbado quando relacionado com processos motores e tão maior será a disfunção quanto menor é o tempo de intervalo entre o estímulo apresentado e a acção a desempenhar. Os mecanismos neuronais responsáveis pelo *timing* motor localizam-se no sistema dopaminérgico, principalmente nos neurónios espinhosos médios no estriado e na área motora suplementar (Kendall *et al*, 2000). Os primeiros presumivelmente têm a função de “medir” *inputs* corticais e talâmicos com informação relativa aos tempos de acção (Matell, 2004). Cria-se assim um filtro que transforma impulsos corticais simultâneos em *outputs* estriatais que ocorrem em tempos específicos e apropriados. Talvez a sobrecarga de processos (quer de *timing* quer de preparação de acção motora) a ser considerados no *timing* motor cause uma disfunção observável mesmo na pré-DH, o que não sucede se apenas houver exigência pura de *timing*. Na fase diagnóstica da DH a degradação neuronal torna-se aparente até em tarefas não-motoras. Por último, a performance de indivíduos pré-DH nas

tarefas de *timing* está inversamente relacionada com a proximidade da idade estimada de aparecimento de sintomas.

Os testes mais específicos para avaliar a função executiva são a Torre de Londres (e variantes como a Torre de Hanói) o Winsconsin Card Sorting Test (WCST) e o teste de nomeação Stroop (Goel e Grafman, 1995).

NEUROANATOMIA DA DISFUNÇÃO COGNITIVA NA DH

Estando definidas as disfunções *major* descritas para a DH, importa agora englobá-las num enquadramento patofisiológico. Embora as funções descritas não possam ser inscritas num único substrato cerebral simples, várias teorias estão bem documentadas e comprovadas em estudos imagiológicos e/ou funcionais em modelos humanos e não-humanos.

O estriado (núcleo caudado e putamen) funciona como mecanismo de selecção da resposta em relação com o contexto em que esta se desenrola (Beiser *et al*, 1997). As conexões com o córtex dispõem-se de forma paralela e separada, cada uma apresentando diversas variáveis. A informação veiculada sofre triagem a nível das células espinhosas, as quais determinam que informação é relevante e a transmite adiante, geralmente ao córtex pré-frontal que define um plano de acção. O estriado “informa” as estruturas corticais de qual é a percepção importante ou que padrão motor é adequado numa dada circunstância. Este modelo é justificativo da falta de flexibilidade mental que conduz ao défice de *shift* extra-dimensional e de planificação, à perseveração e degradação da memória de trabalho.

A base da patologia da DH define-se na lesão progressiva dos neurónios (em particular os médios espinhosos GABAérgicos[∞]) no estriado. A lesão inicia-se na porção dorsolateral e progride ventralmente e caudo-rostralmente (Vonsattel, 1985). Como já vimos, existe uma

[∞] Correspondem a cerca de 90% da população celular do estriado.

preferência (inexplicada) para o atingimento dos neurónios que se projectam no globo pálido (via indirecta) em detrimento dos que projectam na substância nigra (via directa). Contudo, importa salientar que muitas outras estruturas cerebrais também sofrem degeneração. Por exemplo, a huntingtina acumula-se a nível cortical em quantidades superiores ao estriado (Gutekunst *et al*, 1999). Está bem estabelecido que existe disfunção celular muito antes de haver degeneração e que a primeira é capaz de induzir sintomas por si só (Tobin e Signer, 2000).

Assim, a disfunção cognitiva prende-se fundamentalmente com a degradação funcional dos longos circuitos corticais que se interligam com *outputs* do estriado. A alteração da memória do trabalho espacial e a planificação atribuem-se aos danos no circuito pré-frontal. O défice no deslocamento atencional prende-se ao circuito visual e à região frontopolar [29].

A **disfunção frontoestriatal** é de longe a mais estudada e é a causa de grande parte da degradação cognitiva a que se assiste na DH. Os défices cognitivos relacionados com a disfunção frontoestriatal envolvem a memória [26], a aprendizagem [30], a linguagem [35], a percepção olfactiva (Alexander *et al*) e social [46], a auto-percepção [45] e a função executiva no seu global [29].

A região do córtex pré-frontal mais envolvida em défices cognitivos é a região dorsolateral esquerda (CPF DL) (Feigin *et al*, 2006). Nem só as vias transmissoras estão afectadas. Existe também danificação cortical pré-frontal (DiProspero *et al*, 2004) antes de atrofia cerebral reconhecível. Cepeda e colaboradores (2007), entre outros, defendem que anomalias da via glutaminérgica corticoestriatal despoletam a DH por indução de excitotoxicidade nos neurónios estriatais geneticamente predispostos. Esta nova visão pode relegar o estriado para uma posição mais passiva no desencadear da DH, iniciando-se esse processo na região do CPF DL. Está documentada a alteração de redes neuronais pré-frontais na pré-DH e a

degradação de conexões CPFDL-temporais não relacionadas com o estriado [51]. Ensaios com RMf [51] em doentes no estado pré-DH indicaram hipofunção (quando expostos a tarefas de uso de memória de trabalho) em conexões do CPFDL com regiões temporais (AB 7), com o córtex pré-frontal ventromedial (AB 44) e com o cerebelo direito, zonas também afectadas localmente em fases avançadas. Assim, quer a alteração primária da neurotransmissão glutaminérgica quer a disrupção conectiva neuronal conduziriam a transformações da rede neuronal pré-frontal, prévia à atrofia cerebral.

Devido ao padrão evolutivo da doença, os circuitos que integram porções dorsais do estriado apresentam degradação mais precoce que os circuitos de conexões mais ventrais, daí que as vias relacionadas com localizações mais dorsais no estriado sofram comprometimento em fases mais precoces enquanto vias localizadas mais ventralmente permanecem poupadas. Como consequência desta progressão, a plasticidade neuronal das porções ventrais do estriado permite-lhes adquirir as funções normalmente desempenhadas pelas fracções dorsais. Este fenómeno está na base de problemas da aprendizagem, simultanagnosia, formação de verbos e processamento aritmético. Esta plasticidade explica de igual modo o agravamento progressivo e variação de sintomas e a sua sequência de aparecimento (particularmente nas funções de aprendizagem e processamento aritmético).

Outra área cerebral afectada é a **ínsula**. Como já foi referido, esta zona cortical é fundamental no processamento da emoção da repulsa e sofre degeneração precoce na DH [39]. A ínsula estabelece conexões eferentes com diversas estruturas como a amígdala, estriado ventral e córtex orbitofrontal. Para além disto, também o papel dos gânglios da base no processamento das emoções deve ser tido em consideração.

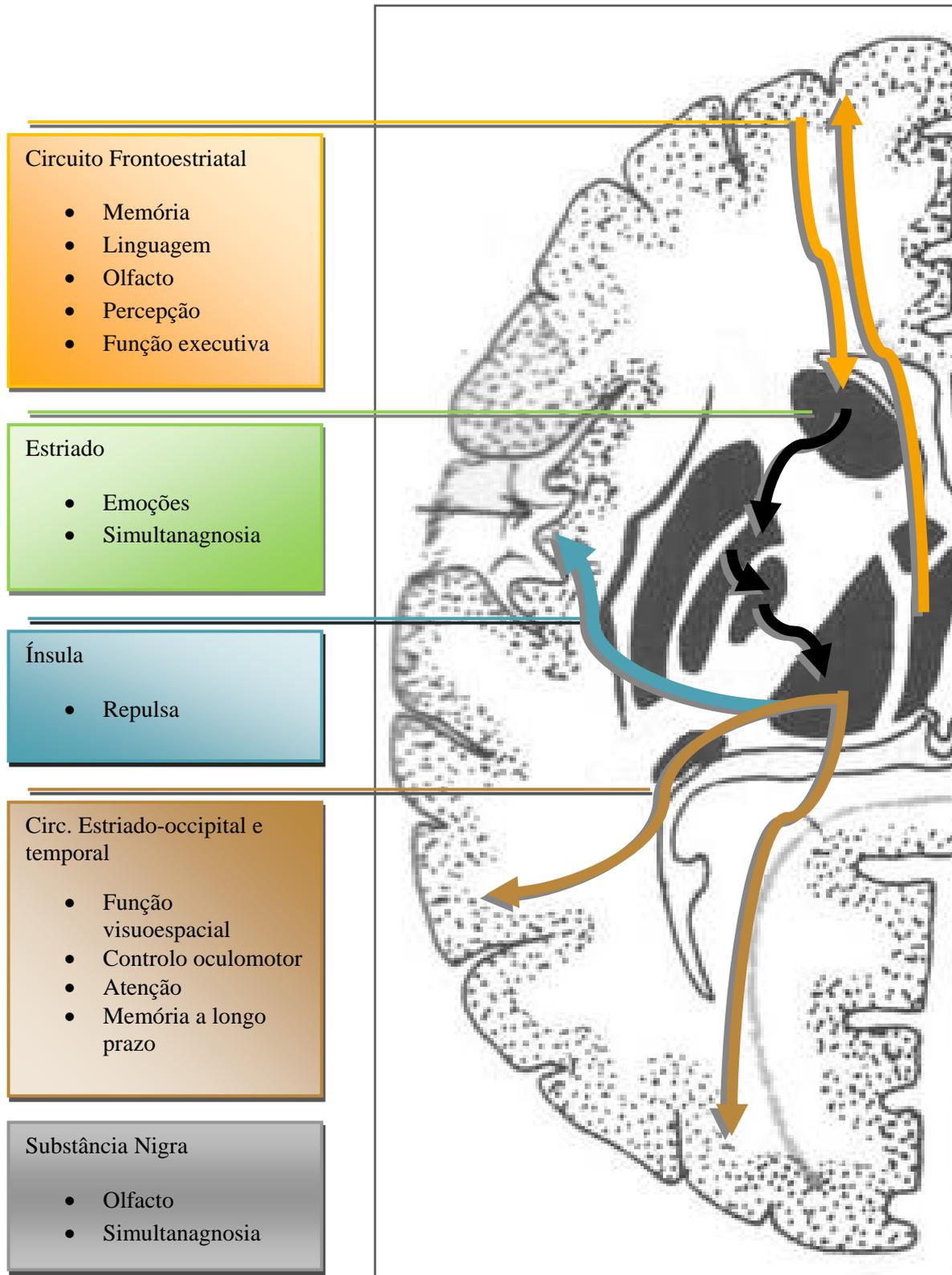


Figura 4 – Substratos neuronais de disfunção cognitiva actualmente propostos na DH. Por simplificação omitimos as vias eferentes da substância nigra, ínsula e temporais. As setas negras representam o circuito caudado-talâmico.

O processamento da informação visual está fortemente associado ao **córtex occipital**. A disfunção visuoespacial na DH origina-se pela degeneração de vias estriado-occipitais e também por dano cortical directo. Estas vias são também responsáveis pela atenção e pelos movimentos oculares.

Danos no **córtex temporal** foram relatados em alguns casos de DH, em especial nas localizações mais posteriores ligadas ao córtex occipital.

A Figura 4 pretende ilustrar os locais afectados e quais as disfunções mais fortemente associadas a cada ponto.

CORRELAÇÕES IMAGIOLÓGICAS COM A DISFUNÇÃO COGNITIVA

As novas técnicas de aquisição de imagem no Sistema Nervoso Central permitem estabelecer, mais do que a presença da doença, relações com a sintomatologia cognitiva. O surgimento da RMf e aperfeiçoamento de outros meios de imagem *in vivo* veio contribuir decisivamente para o conhecimento da DH. Abordamos agora as ligações entre os dados obtidos por estas técnicas e a função cognitiva dos pacientes nos vários estádios da doença. O uso de técnicas de imagem para documentar a presença de DH já foi atrás discutido.

Imagiologia Estrutural: As alterações morfológicas que ocorrem na DH são massivas e ocorrem por todo o encéfalo. À data da morte, o cérebro pode ter perdido até 25% do seu volume (Andrews e Brooks, 1998). Análises volumétricas com uso de Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) mostram progressiva atrofia bilateral do estriado anos antes do aparecimento dos sintomas motores [52]. As alterações mais precoces ocorrem aparentemente no núcleo caudado, sobrevivendo posteriormente atrofia no putamen e no globo pálido e adicionalmente no tálamo. Neste último, a performance em

provas de fluência verbal, Stroop e Simbolo-Dígito variaram positivamente com atrofia dos subnúcleos que se projectam para o córtex pré-frontal (núcleo dorsomedial) e com o estriado [53]. Além disso, grupos em estudos longitudinais mostraram atrofia talâmica até 6,3% ao ano, que se iniciam antes do início clínico da doença [54]. Este *ratio* permanece constante e está directamente relacionado com parâmetros cognitivos, sugerindo a medição do volume talâmico como índice de estadiamento da doença e avaliação de possíveis terapêuticas [55]. Redução do volume do lobo frontal e temporal foi observado em alguns estudos mas tal pode representar perda de matéria branca. Áreas como o hipocampo, córtex entorrinal e cerebelo também foram descritas como atroficas em ensaios na DH.

A atrofia no estriado mostrou correlação positiva com défices de atenção, memória de trabalho e funções executivas (Bamford *et al*, 1995). Especificamente, a diminuição volumétrica no putamen está relacionada com avaliações neurológicas motoras e mudanças no núcleo caudado relacionadas com piores performances em testes como o Mini-Mental State Examination (MMSE), teste Stroop e testes de processamento visuoespacial [52]. Harris *et al* (1996) identificaram que apesar do putamen ser a região de maior atrofia, o caudado é a região com maior redução de fluxo sanguíneo cerebral em doentes de DH, comparando imagens obtidas por SPECT com as de um grupo controlo. Redução do volume lobar frontal e volume total cerebral co-ocorrem em fases avançadas de incapacidades verbais e espaciais. Estes estudos sugerem que o decrescimento em tarefas cognitivas globais e específicas está ligado a alterações estruturais mensuráveis, sendo os gânglios da base a localização primária de atrofia.

Imagiologia Funcional: Os ensaios funcionais são baseados na premissa que a actividade cerebral focal está relacionada com alterações no fluxo sanguíneo focal (FSL), com o nível de metabolismo de glicose ou com modificações na afinidade de receptores. Existem duas

classes principais de estudos: padrões da actividade cerebral em repouso e padrões da actividade durante execução de tarefas. Sendo que as alterações funcionais precedem as estruturais, estes afiguram-se mais sensíveis que os anteriores.

1) Padrões de repouso

Estão descritas anomalias metabólicas em regiões estriatas e não-estriatas. A redução do FSL ocorre no estriado (relacionada com disfunção executiva), córtex pré-frontal e regiões frontotemporais (relacionadas com a memória e função cognitiva global). O uso de PET revelou hipometabolismo no caudado, ligado dificuldade de aprendizagem de associações verbais e funções executivas. Kuwert e colegas (1990) documentaram baixa utilização de glicose nos córtexes frontoparietal e temporo-occipital. Além disso, também correlacionaram o alcance da disfunção cognitiva com esta alteração e a gravidade da coreia com reduções no núcleo lentiforme.

A progressão destas alterações também foi avaliada longitudinalmente. Um estudo de 5 anos verificou que a deterioração metabólica ocorre no tálamo e córtexes frontal e parietal mas é mais pronunciada nos gânglios da base, com um declínio mais acentuado nos últimos 6 meses do estudo até um nível anual de 7% (Kremer *et al*, 1999). Estabeleceu-se ligação com perda de capacidades funcionais, não necessariamente cognitivas. Outro dado importante resultou dos transplantes neuronais fetais, que por aumento metabólico no estriado conduziu a melhorias cognitivas (atenção e função executiva).

Noutro aspecto, o uso de PET também permitiu estudos de sistemas de neurotransmissão. A alteração dominante prende-se com os receptores dopaminérgicos no estriado. A redução da ligação (*binding*) em receptores D₂ no caudado associa-se a disfunções de coordenação rápida e alternância de cenários. Bäckman e colaboradores [20] estenderam esta redução a outros parâmetros como à densidade de receptores D₁ e D₂ e de transportadores de dopamina no

estriado. Também aí foi evidente uma contribuição destas modificações em funções como a função visuospatial, memória episódica, fluência verbal, velocidade perceptiva e raciocínio.

O agravamento destas alterações ao longo do tempo de doença está descrito e ocorre no estriado e no córtex. Há uma relação assinalável entre os parâmetros dopaminérgicos estriatais e a diminuição de performance na prova da Torre de Londres. Mesmo em fases pré-clínicas da DH, existe redução de *binding* em receptores D₁ e D₂ estriatais directamente relacionada com disfunção na fluência verbal, sequenciação e planeamento.

Por último, Sanchez-Pernaute *et al* (1999) utilizaram espectroscopia por RM em pacientes de DH. O decréscimo dos níveis de creatinina e N-acetilaspártato em neurónios do estriado reflecte baixa densidade celular e energia metabólica, com os níveis de creatinina directamente ligados a défices visuomotores e de atenção.

2) Padrões surgidos na activação neurocognitiva

Infelizmente, poucos estudos estão disponíveis neste contexto. Até Dezembro de 2004 só 6 estudos apresentaram dados concretos. Técnicas de RMf e SPECT são as mais sensíveis neste tipo de estudo. Goldberg e colaboradores (1990) verificaram, durante a execução do WCST, aumento do fluxo sanguíneo local no lobo frontal. Este aumento era tão evidente quanto maior a atrofia sincrónica do caudado. O uso de RMf em doentes de DH durante um teste de reconhecimento de rotas de navegação assinalou que, ao invés do grupo controlo, a activação neuronal ocorria no hipocampo direito e não no caudado direito. O hipocampo parece ganhar assim uma função compensadora na DH. Por fim, estruturas corticais diversas como o córtex frontal médio direito, occipital médio esquerdo, precuneus esquerdo e girus frontal médio esquerdo revelaram activação diminuída durante uma tarefa de tempo de reacção em série.

Concluindo, estes padrões indicam um papel significativo do córtex na realização de exercícios cognitivos e efectiva degradação funcional cortical na DH.

Tomada em conjunto toda a informação disponível, reforça-se a visão dos gânglios da base como componentes de um circuito organizado em paralelo [52]. Funções mediadas pelo estriado podem ser afectadas por lesão estriatal directa e decorrer antes de sintomatologia motora e insidiosamente ao longo da doença, enquanto que disfunções dependentes do córtex surgem por lesão das projecções corticoestriatais* (Snowden *et al*, 2002).

EVOLUÇÃO COGNITIVA: ESTUDOS DA FASE PRÉ-SINTOMÁTICA

Para melhor compreensão da evolução da DH interessa dividir a sua progressão em 2 fases principais, que sendo contínuas são de certa forma definíveis. Uma primeira fase decorre até à possibilidade de detecção clínica de sinais motores coreiformes, inequívocos de DH, por um especialista*. A esta fase denomina-se geralmente **pré-diagnóstica, pré-sintomática ou assintomática**. Por facilidade usamos o termo internacional corrente “pré-DH” neste estudo para denominar esta fase. Nenhum destes termos é preciso, uma vez que a doença nesta fase já existe, pode estar já diagnosticada e existem sintomas não motores precoces. Muita pesquisa tem sido dirigida a portadores da mutação antes que esta se manifeste, com o fito de diagnóstico precoce, estimativa de início de sintomas motores e aplicação de terapêuticas. Então, qual o papel da função cognitiva nestes objectivos?

Num dos primeiros estudos em pré-sintomáticos após a descoberta do gene, Lawrence *et al*, em 1998, compararam sujeitos portadores da mutação com não portadores, com idade e escolaridades semelhantes [55]. Detectou-se uma degradação clara em testes de fluência verbal semântica e no *shift* atencional extra-dimensional. Estudos subsequentes detectaram défices subtis na realização da WAIS-R, nas subescalas aritmética, símbolo-dígito e arranjo de figuras [57]. Numa abordagem longitudinal de dois anos e meio [58], uma amostra de

* Como já referido, certos autores argumentam que projecções não ligadas ao estriado poderão causar disfunção.
* Pode ser estimada em função do número de cópias de CAG do paciente. A equação encontra-se em ANEXO 3.

doentes *versus* grupo controlo mostrou não só que existe disfunção cognitiva precoce (atenção, memória de trabalho e a longo-prazo verbal, aprendizagem verbal e de associações aleatórias), mas também um agravamento progressivo na execução de testes específicos de símbolo-dígito, teste Stroop, teste de nomeação de Boston, percepção espacial e Trail-Making Test-B. As tarefas de avaliação da atenção, percepção espacial e de objectos e função executiva são os melhores indicadores da progressão da doença (o teste mais correlacionado foi o SDMT[®]).

Mas quais os sintomas que mais precocemente (e acuradamente) prevêm o início da fase sintomática? Os sintomas cognitivos são os mais sensíveis e específicos nesta abordagem [59]. De facto, ensaios já demonstraram que é comum a presença de défices cognitivos sem qualquer outro sintoma, e que maiores défices indicam uma maior proximidade da idade diagnóstica [59]. Recentemente, um grupo de estudo [60] observou 218 doentes num período de 4 anos e meio. Foram avaliados nas funções cognitivas, motoras e comportamentais. Foi-lhes também pedido que reportassem qualquer sintoma. Ficou provado que o uso conjunto de testes cognitivos e de auto-avaliação subjectiva dos doentes contribui não-redundantemente para o diagnóstico da DH. Os sintomas mais relacionados com o diagnóstico foram os motores (o que decorre do facto do diagnóstico ser feito através destes). O maior passo foi (será) dado por estudos longitudinais com largas coortes, como o PHAROS [22] e o Predict-HD [21].

No primeiro, 1001 indivíduos com 50% de hipóteses de possuir mutação foram seguidos durante 4 anos e meio. Por agora, só há divulgação dos aspectos demográficos e “linhas de partida” da coorte. A prolongação do estudo deve permitir a comunicação de dados concretos no ano de 2009.

[®] O uso repetido de SDMT, em vez de um viés, pode também ser um medidor do efeito de prática esperado de realizar o mesmo teste repetidamente. Melhores prognósticos estão ligados a melhores índices de melhoria com a prática [61].

No segundo, 499 portadores confirmados são seguidos por um período de sete anos. O seguimento consistiu de análise sanguíneas, exames neurológicos (incluindo reconhecimento de odores), avaliação cognitiva (*timing* motor e memorização de listas de palavras), questionários psiquiátricos e ressonâncias magnéticas cerebrais. Resultados parciais (aos 2 anos) são conhecidos, e correlacionam positivamente os *scores* motores, volume do estriado, reconhecimento de odores e medidas cognitivas com a idade estimada (por extensão de CAG) de aparecimento de diagnóstico. Anomalias cognitivas reconhecíveis foram identificadas 10 a 20 anos antes do diagnóstico por sintomas motores. Mais ainda, a progressão ocorre de forma não-linear, mas sim curvilínea, com maior degradação à medida que o doente se aproxima a idade diagnóstica. A disfunção frontoestriatal é a mais reconhecida nos défices precoces.

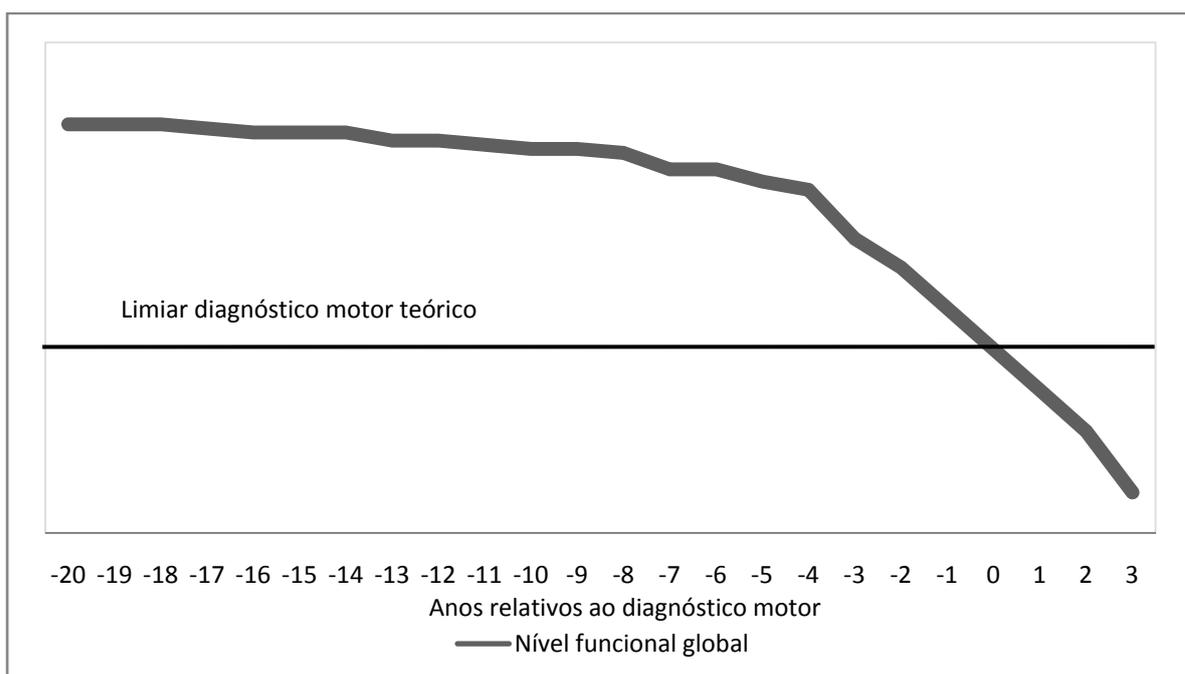


Figura 5- Gráfico teórico da disfunção em função dos anos relativamente ao diagnóstico por fenomenologia motora, sendo 0 a data de diagnóstico.

A atrofia do caudado parece ser o item preditivo mais fiável. Apesar de provisórios, estes resultados fundamentam a ideia de que existem sinais de DH muito prévios à disfunção

motora. Os resultados finais serão essenciais para futuros trabalhos, nomeadamente para introdução de agentes farmacológicos retardantes de doença em fases incipientes da DH.

A fase seguinte é a **fase sintomática**. Com base na UHDRS, a fase sintomática pode-se subdividir em três[♦]. A fase que se segue ao diagnóstico clínico é a **fase de DH inicial** (*early HD*). Esta fase decorre desde o diagnóstico (baseado em sinais motores inequívocos) até que o doente obtenha valores inferiores a 70% na tabela de independência da UHDRS. Nesta fase a deterioração cognitiva atinge preferencialmente a função executiva e a atenção [62]. Os testes com piores performances são Trail Making-B, Trail Making-A, Stroop e modalidades de símbolo-dígito, por ordem decrescente. Estes resultados revelam sobretudo a incapacidade de transferir e manter *sets* cognitivos, em particular o Trail Making-B. Longitudinalmente, a resolução do teste da Torre de Londres é o que maior défice sofre na sua execução. A memória imediata está lesada num grau inferior. As áreas poupadas são a memória a longo-prazo e o conhecimento semântico.

As disfunções nesta fase relacionam-se com o atingimento de circuitos frontoestriatais. Outras áreas parecem menos atingidas nesta fase. Relevantemente, a capacidade funcional nestes doentes está mais relacionada com défices cognitivos do que motores.

A fase seguinte é denominada como **fase média**. Decorre de para avaliações entre os 70 e os 30% na tabela de independência da UHDRS. Nesta fase surgem défices cognitivos novos e adensam-se os precedentes por alastramento a zonas mais ventrais do caudado e outras zonas corticais. A linguagem deteriora-se assim como a função executiva (perda de iniciativa), a atenção e a memória. Os défices visuoespaciais tornam-se proeminentes. O pensamento torna-se inflexível e comportamentos bizarros sobrevêm.

[♦] Escolhemos esta por ser utilizada internacionalmente (proposta pela Huntington Disease Society of America). Contudo existem inúmeras propostas de estratificação.

A fase final da DH é a **fase tardia**. Os doentes apresentam dependência total (abaixo do 30% na escala funcional na UHDRS). Estão frequentemente acamados, não falam e a apatia predomina. A causa de morte resulta geralmente de engasgamento, défices nutricionais e infecções respiratórias [62]. A sobrevida depende grandemente dos serviços de acompanhamento prestados a estes doentes. A progressão da DH é variável de doente para doente e de família para família.

Existem variações, no que respeita às funções cognitivas, entre a DH juvenil, a DH de início na idade adulta e DH de início tardio? A contribuição de Gómez-Tortosa *et al* [63] neste campo trouxe conclusões de certa forma inesperadas. Apesar de maior número de cópias CAG, a DH juvenil origina menor défice cognitivo que os outros dois grupos, em particular na memória e função visual. As diferenças são também qualitativas, sendo que doentes de DH de início tardio revelam também muito pior percepção visuoespacial que doentes de DH de início adulto. As capacidades funcionais estão mais prejudicadas por causas motoras na DH juvenil e mais prejudicadas por causas cognitivas na DH de início tardio. Não existe correlação (positiva ou negativa) entre o número de expansões CAG e a severidade da disfunção cognitiva.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

*“I have drawn your attention to this form of chorea gentlemen,
not that I considered it of any great practical importance
to you, but merely as a medical curiosity, and
as such it may have some interest.”*

George Huntington, 1872

Finda a apresentação do tema que subjaz esta tese, é imprescindível reflectir sobre os pontos de importância atrás levantados no caso clínico.

1. A importância diagnóstica da disfunção cognitiva na DH. O caso de V é um caso paradigmático, em que sintomas cognitivos (mnésicos, comportamentais) precederam em anos o aparecimento de sintomas motores. Ainda hoje a vertente cognitiva da DH é secundarizada [64]. Contudo os sintomas cognitivos têm um valor superior aos demais no que toca ao diagnóstico precoce, por serem os mais iniciais e reveladores de patologia. A sua especificidade também está bem revista em vários casos na pré-DH [58-60]. Está claramente demonstrado que alterações comportamentais [9] e cognitivas [65] antecedem inclusive marcadores neuropatológicos em modelos animais de DH.

A simples avaliação de sinais motores é errónea e pouco específica, pelo menos em fases iniciais da doença [66]. Os dados recolhidos até a actualidade excluem associações temporais rígidas ou correlações clínicas entre a cognição e a motricidade.

A maior parte das vezes os sintomas iniciais são pleiotrópicos, subtis e sem “exuberância motora”. Podem surgir sob a forma de desatenções, faltas de memória, comportamentos irracionais, anti-sociais ou criminosos, conflitos familiares, etc.

Na variante juvenil, a DH pode revelar-se por atraso da fala e dificuldades de linguagem [33], insucesso escolar ou comportamentos rebeldes. Tentativas de suicídio, uso de drogas e comportamentos psicóticos são manifestações que, mesmo na ausência de história familiar positiva, devem levantar suspeita e não dispensam despiste de DH [67]. Na variante tardia, é um dado certo que esta doença está sub-diagnosticada [68]. Atente-se que V foi diagnosticado com DA 3 anos antes do diagnóstico de DH e sofreu de sintomas depressivos e ideação paranóide, para as quais precisou de terapêutica medicamentosa.

Sendo fundamental estabelecer um genograma nestes casos, pode não ser suficiente. A história familiar é fundamental. No entanto nem sempre é conclusiva, pois podemos estar perante uma mutação *de novo* ou o doente pode ignorar antecedentes ou desconhecer progenitores. Teremos de considerar suspeitos todos os casos em que, mesmo não existindo indícios explicitamente *directos* da doença, se infiram indícios *indirectos*, tais como história de suicídio na família, mortes inexplicadas, internamentos psiquiátricos, entre outros. No caso descrito, V não apresentava antecedentes familiares suspeitos.

Actualmente existem baterias sofisticadas para avaliação dos doentes e portadores assintomáticos da DH que visam à detecção precoce de disfunção cognitiva. A bateria utilizada neste trabalho é a padronizada pelos grupos europeus de investigação da doença (EHDN). A avaliação de domínios cognitivos não requer recursos dispendiosos mas exige treino e interpretação por especialistas familiarizados com as doenças cognitivas.

No caso observado, V atravessou alterações neuropsiquiátricas (sobretudo mnésicas e comportamentais), degradação visível da sua vida laboral, social e familiar, com diagnósticos vários durante 3 anos até chegar ao de DH, sendo que só nesta data se revelaram os primeiros sinais de coreia. Contudo, sinais cognitivos estavam presentes desde 2003. Cite-se Tost [69] na necessidade de uma abordagem abrangente quando olhamos para estes indivíduos daí que a DH seja uma doença que “desafia os conceitos tradicionais da neurologia”.

2. A importância da disfunção cognitiva no diagnóstico diferencial. Já discutimos alguns diagnósticos diferenciais da DH, que se distinguem exactamente por apresentarem diferentes padrões de disfunção cognitiva. Como exemplos, a demência de corpos Lewy e a doença de Alzheimer, com componentes mnésicas mais acentuadas. Outras doenças do movimento que cursam com coreia (Ex. Coreia hereditária benigna, coreia de Sydenham) e os distúrbios psiquiátricos primários (esquizofrenia, p.ex.) não causam degradação cognitiva.

3. O papel dos conviventes e prestadores de cuidados. É essencial salientar um dos componentes mais esquecidos da DH: os conviventes e parceiros dos doentes com DH. Z aparentou possuir um discernimento maior sobre o início da doença e foi mais objectiva no reconhecimento de sinais subtis e mudanças de personalidade. Atrás referimos que um traço nos pacientes com DH é a anosognosia [45]. Os doentes muitas vezes omitem as suas dificuldades levando o clínico ao erro e algumas alterações são só visíveis no lar, como a instabilidade matrimonial. A recolha de informações através de uma terceira pessoa cobre essa lacuna, permitindo uma vista mais objectiva sobre as dificuldades funcionais do doente e por conseguinte sobre a evolução da doença. Os pontos de vista de doente e zelador são únicos e complementares [70]. Se um paciente não referir nada de conclusivo, vários dados podem surgir ao entrevistar alguém que conviva com ele diariamente e perguntar por capacidades mantidas e perdidas, mudanças súbitas de personalidade ou por actos bizarros

que serão indicadores de patologia. Os dados recolhidos na entrevista a Z esclareceram dados de outra forma não revelados pelo paciente.

Há também um notório facto a contemplar. Os parceiros destes doentes sofrem tanto ou mais stress que os próprios pacientes, e tal é pior se o casal tiver filhos [71]. A DH deve ser entendida como uma doença da família e como tal o seu seguimento deve ser também ele abrangente ao agregado familiar.

4. A (dis)função cognitiva e a qualidade de vida. Os sintomas cognitivos representam grave impacto na qualidade de vida dos doentes com DH. V referia a sua apatia como o sintoma mais prejudicial no seu dia-a-dia. Na verdade, os doentes referem estes sintomas como os mais prejudiciais à sua qualidade de vida [72]. Usando tabelas de avaliação funcional e correlacionando com o espectro de défices presentes, o binómio função executiva/apatia é o que mais contribui para as incapacidades do dia-a-dia [73]. Isto leva o doente a não utilizar capacidades motoras de que ainda dispõe, agravando a sua dependência sob outrem.

Estudos sobre a qualidade de vida* (QDV) na DH utilizam questionários dirigidos a aspectos quotidianos. Os doentes apresentam redução moderada a severa da sua QDV, sendo que dos aspectos pesquisados, os mais referidos como degradados foram o trabalho e a atitude de acção (tornando-se mais inactivos, esquecidos e desatentos) [74]. Metade dos doentes estudados está retirada do emprego por incapacidade [74].

Na avaliação da QDV dos zeladores, verifica-se que esta está afectada pelos mesmos factores que os pacientes [75]. Aqui o índice de sintomas neuropsiquiátricos apresenta relevância inferior aos índices cognitivos na determinação da QDV. Um doente apático é fácil de acompanhar mas sente-se mais incapacitado. Um doente agressivo pode referir melhor

* “Percepção individual da sua posição na vida dentro do sistema de cultura e de valores em que vivem e em relação com os seus objectivos, expectativas, padrões e preocupações.” OMS

QDV para si próprio mas é mais difícil de lidar para o zelador. A consideração de ambas as partes na aplicação de terapêuticas destinadas a melhorar a QDV é fundamental.

A avaliação longitudinal da QDV é escassa, mas revelou que os doentes tendem a subestimar a sua QDV anterior, após intervalos de 6 meses (uma estratégia de *coping*). Poderemos estar perante um viés até aqui desconhecido nos estudos longitudinais. Esta distorção poderá ser importante na concepção de estudos vindouros.

5. A disfunção cognitiva no acompanhamento quotidiano dos doentes. Compreender as mudanças por que passam os pacientes de DH e lidar com elas é importante para clínicos e familiares, e envolve um esforço constante. O uso de terapia cognitiva-comportamental está comprovado num caso de DH [76]. Bourne *et al* apontam algumas estratégias para os zeladores [72]: transformar pensamentos e ideias fixas em acções apropriadas e controláveis (exemplo: levar o doente a fazer exercício em ginásio ou no lar e não andando na estrada); usar frases curtas e concisas e questões fechadas para facilitar a resposta dos pacientes; o uso de pistas e lembranças (calendários, listas e diários) para combater a perda da memória; não expor o doente a demasiados estímulos simultâneos (ruído, por exemplo) para que mantenha a atenção focada; estabelecer rotinas diárias com horário estabelecido impedindo apatia e sequenciado actividades; o chão deve ser nivelado, de cor igual e sem obstáculos (disfunções visuais podem levar a acidentes) e as pessoas deverão afastar-se se o doente comunicar demasiado perto invadindo o seu espaço pessoal. Transmitir e fazer ver a importância destas estratégias aos conviventes é uma obrigação do médico assistente.

6. Correlações genótipo-cognitivas. De acordo com a literatura actual, parece claro que não existe relação linear entre o número de CAG alélicas e a severidade na disfunção cognitiva.

V tem um neto potencialmente portador, e todos os seus filhos se submeteram voluntariamente ao teste genético. O impacto da realização de testes preditivos é enorme para doentes e familiares. Os doentes enfrentam uma angustiante questão: saber ou não saber? A razão pela qual os doentes recusam o teste é o medo do resultado positivo, contudo nem só este resultado pode ser nefasto[♦] [77]. O que geralmente leva a realizá-lo é a necessidade de planeamento de futuro. Quando questionados, os doentes consideram que foi uma boa decisão, independentemente do resultado [78]. Sentimentos de tristeza, ansiedade e isolamento podem sobrevir. Se o doente tem filhos, o medo de ter transmitido a mutação (ou um resultado positivo) pode levar a sentimentos de culpa. No caso de jovens[⊕], a realização do teste pareceu “libertar” de alguma forma os jovens de medos incapacitantes e nenhum se arrependeu da sua decisão [79]. De facto, o que mais influencia o impacto do teste é a capacidade do indivíduo em si de assimilar a informação, boa ou má.

O correcto aconselhamento genético prévio ao teste é absolutamente crucial e o conselheiro deve-se abster de promover ou forçar o teste genético, deixando o doente tomar a decisão por si. Depressão, desespero, ansiedade, stress, tendências suicidas e disfunção social devem ser quantificadas o mais acuradamente possível.

Além das implicações éticas, novos desafios surgem como o aparecimento de discriminação (laboral, familiar e social) contra portadores de DH [80].

Qual então a importância central destes estudos sobre a disfunção cognitiva? Os sintomas cognitivos são sensíveis, específicos e precoces o suficiente para permitir um diagnóstico antecipado, estadiamento fidedigno e localização das áreas cerebrais envolvidas. O uso antecipado, aperfeiçoamento e avaliação de terapêuticas neuroprotectoras e neuroestimulantes

[♦] A “culpa de sobrevivente” acontece com frequência nos não-portadores.

[⊕] As *guidelines* aconselham o adiar do teste genético para além dos 18 anos (maioridade).

só será possível através de baterias de testes cognitivos e reconhecimento dos sinais incipientes e possíveis melhorias na função cognitiva. Consideramos a caracterização precisa dos padrões de disfunção e a sua avaliação ao longo da progressão da doença como essencial no caminho para a compreensão e tratamento da DH.

O que há ainda para descobrir sobre o funcionamento de uma doença que deixa os corpos irrequietos e as mentes rígidas?

Qual a base da dissociação entre genótipo e fenótipo cognitivo [81], apesar da aparente ligação genotípica com os sintomas motores? Que factores específicos é que promovem/retardam a disfunção cognitiva? Será possível combater a disfunção cognitiva e, em último caso, o avanço da DH?

Questões ainda sem respostas claras mas cuja resolução será encontrada pelo mesmo mecanismo que as encerra: o cérebro humano.

ANEXOS

ANEXO 1- A UNIFIED HUNTINGTON'S DISEASE RATING SCALE (UHDRS)

AVALIAÇÃO MOTORA

<p>1- PERSEGUIÇÃO OCULAR 0=completo 1=com abalos 2=interrupções/ amplitude completa 3=amplitude incompleta 4=incapaz</p> <p>2- INÍCIO DO MOVIMENTO SACÁDICO 0=normal 1=aumento na latência 2=piscar ou movimentos cefálicos suprimíveis 3=movimentos não suprimíveis 4=não consegue iniciar</p> <p>3- VELOCIDADE DO MOVIMENTO SACÁDICO 0= normal 1=leve atraso 2=moderado atraso 3=grave atraso, amplitude normal 4=amplitude afectada</p> <p>4- DISARTRIA 0= ausente 1=fala pouco clara, sem repetir 2=precisa repetir 3=incompreensível 4=mudo</p> <p>5- PROTUSÃO COMPLETA DA LÍNGUA 0= normal (10s) 1=não protrui 10s 2= não protrui 5s 3=não protrui completamente 4=não protrui além dos lábios</p> <p>6- BATIDA DE DEDOS (MSD E MSE) 0=normal ($\geq 15/5s$) 1=redução de amplitude/velocidade 2=lenta, fadiga precoce, interrupções ocasionais 3=muito lenta, hesitações ou interrupções 4=muita dificuldade (0-2/5s)</p> <p>7- PRONAÇÃO E SUPINAÇÃO (MSD E MSE) 0= normal 1=leve lentificação ou irregularidade 2=moderada lentificação e irregularidade 3=acentuada lentificação e irregularidade 4=não executa</p>	<p>8- MANOBRA DE LURIA 0= $\geq 4/10$ seg, sem dica 1= $<4/10$ seg, sem dica 2= $\geq 4/10$ seg, com dica 3= $<4/10$ seg, com dica 4=não consegue executar</p> <p>9- RIGIDEZ MS 0=ausente 1=leve/ presente após movimento 2=leve a moderada 3=acentuada, amplitude normal 4=grave, limitação de amplitude</p> <p>10- BRADICINÉSIA CORPORAL 0= ausente 1=leve lentidão 2=leve lentidão, claramente anormal 3=moderada lentidão, hesitação 4=acentuada lentidão, atrasos iniciação</p> <p>11- DISTONIA TRONCO E MEMBROS 0= ausente 1= leve/intermitente 2= leve/constante ou moderada/intermitente 3= moderada/comum 4= acentuada/prolongada</p> <p>12- COREIA 0= ausente 1=leve/intermitente 2=leve/constante ou moderada/intermitente 3=moderada/comum 4=acentuada/prolongada</p> <p>13- MARCHA 0= normal 1=base alargada e/ou lenta 2=base alargada e com dificuldade 3=anda com auxílio 4=não consegue andar</p> <p>14- MARCHA PÉ-ANTE-PÉ 0= normal em 10 passos 1=1 a 3 desvios 2= > 3 desvios 3=não consegue completar o percurso 4=não inicia o percurso</p> <p>15- ESTABILIDADE POSTURAL 0= normal 1=recupera espontaneamente 2=pode cair se sem amparo 3=cai espontaneamente 4=não permanece de pé</p>
---	---

AVALIAÇÃO COGNITIVA

Teste de fluência verbal (Benton, 1978)

Teste de modalidade de dígitos (Smith, 1973)

Teste de interferência de Stroop : nomeação de cores, leitura de palavras e interferência (Stroop, 1935)

AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL

Gravidade (G)	Frequência (F)
0=ausente	0=nunca
1=leve, questionável	1=raramente
2=leve, inquestionável	2=às vezes
3=moderada	3=frequentemente
4=acentuada	4=quase sempre

- Tristeza/humor (sente-se triste? chora?)
- Apatia (perdeu interesse nas coisas?)
- Baixa auto-estima/culpa (tem sensação de culpa ou fracasso?)
- Ansiedade (espera o pior? Sente medo?)
- Pensamentos suicidas (pensa ou planeia o suicídio?)
- Comportamento agressivo (tem explosões verbais ou físicas? Fala em tom agressivo?)
- Comportamento intolerante (é exigente e inflexível?)
- Obsessões (tem ideias ou imagens recorrentes?)
- Compulsões (faz as mesmas coisas vezes sem conta?)
- Delírios (tem pensamentos irreais?)
- Alucinações (vê, ouve, sente, cheira ou saboreia sensações que não existem?)

AVALIAÇÃO FUNCIONAL

O paciente pode, sem ajuda:

- Trabalhar no seu ramo habitual de emprego?
- Trabalhar normalmente num serviço remunerado?
- Trabalhar em qualquer tipo de serviço remunerado ou não?
- Cuidar do seu pecúlio financeiro?
- Comprar mantimentos?
- Lidar com o troco numa compra?
- Cuidar de crianças por si só?
- Conduzir em segurança?
- Realizar as lides domésticas?
- Tratar das suas roupas (lavar/secar/passar)?
- Preparar as suas refeições?
- Usar o telefone?
- Tomar a sua medicação?
- Alimentar-se sozinho?
- Vestir-se?
- Tomar banho?
- Andar de transportes públicos?
- Caminhar até lugares próximos de sua casa?
- Anda sem cair?
- Anda sem auxiliares de marcha?
- Pentear-se?
- Trocar de cadeira?
- Deitar e levantar da sua cama?
- Usar a casa de banho?
- Ser cuidado em casa?

CAPACIDADE FUNCIONAL

OCUPAÇÃO 0=incapaz 1=serviços auxiliares 2=habitual reduzida 3=norma	A.V.D. 0=ajuda total 1=actividades simples 2=leve afecção 3=normal	FINANÇAS 0=incapaz 1=muita ajuda 2=pouca ajuda 3=normal	CUIDADOS 0=cuidados 24 horas 1=cuidados especiais 2=em casa	TAREFAS LAR 0=incapaz 1=comprometido 2=normal
---	---	--	---	---

ESCALA DE INDEPENDÊNCIA

100% - não precisa de cuidados especiais
90% - não precisa de ajuda excepto em actividades física difíceis
80% - não pode trabalhar como dantes; pode precisar de ajuda com as finanças
70% - independente para o banho, limitação das tarefas domésticas; não conduz; não lida com as finanças
60% - necessita de auxílio para vestir-se, higiene e banho. A comida tem de ser cortada
50% - necessita de total supervisão; precisa de auxílio para o banho, higiene e alimentação
40% - necessita de cuidados especializados; alimentação limitada; dieta liquidificada
30% - pouco colabora na alimentação, banho ou higiene.
20% - não fala, precisa ser alimentado.
10% - alimentado por sonda, acamado.

ANEXO 2- CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DE COREIAS

1-Coreias de desenvolvimento ou envelhecimento

- a. Fisiológica da infância
- b. Paralisia cerebral anóxica, kernicterus
- c. Disfunção cerebral mínima
- d. Discinésia bucal-oral-lingual e orodiscinésia em idosos edêntulos
- e. Coreia senil (causas múltiplas)

2- Coreias hereditárias

- a. Doença de Huntington
- b. Coreia hereditária benigna
- c. Neuroacantocitose e Síndrome de McLeod
- d. Outras doenças degenerativas do SNC: Atrofia olivopontocerebelosa, doença de Azorean, ataxia telangiectasia, esclerose tuberosa, doença de Hallervorden-Spatz, atrofia dentato-rubro-palido-luisiana (ADRPL), calcificação familiar dos gânglios da base, esclerose múltipla, doença de Fahr, abetalipoproteinémia, condições DH-like, etc.
- e. Condições neurometabólicas: doença de Wilson, doença de Lesch-Nyhan, doenças de acumulação lisossômica, doenças do metabolismo de aminoácidos, doença de Leigh, porfirias

3-Coreias iatrogénicas: neurolépticos (discinesia tardia), antiparkinsonianos, anfetaminas, antidepressivos tricíclicos, contraceptivos orais, anticonvulsivantes, anticolinérgicos, etc.

4-Coreias induzidas por tóxicos: intoxicação por álcool e síndrome de abstinência, anóxia, monóxido de carbono, Mn, Hg, tálio, tolueno

5- Coreias metabólicas

- a. Hipertireoidismo e Hipoparatiroidismo (vários subtipos)
- b. Gravidez (coreia *gravidarum*)
- c. Hiper ou hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia
- d. Hipo e hiperglicemia (esta pode trazer hemicoreia, hemibalismo)
- e. Degeneração hepatocerebral adquirida
- f. Nutricional (beribéri, pelagra, deficiência infantil de vitamina B 12)

6-Causas Infecciosas ou Inflamatórias

- a. Coreia de Sydenham
- b. Encefalites (Doença de Lyme, por exemplo)
- c. Lúpus eritematoso sistémico, vasculites em vasos cerebrais (Behçet, Sjögren...)
- d. Outras infecções ou estados pós-infecciosos, incluindo doença de Creutzfeldt-Jakob, VIH e neurosífilis.

7-Causas Vasculares: enfarte dos gânglios da base, malformações AV

ANEXO 3 - EQUAÇÃO QUE DEFINE A IDADE DE DIAGNÓSTICO EM FUNÇÃO DO
NÚMERO DE REPETIÇÕES DE CAG (definida por Langbehn *et al* (2004))

$$f(Idade | CAG) = \frac{\pi}{\sqrt{3}} \frac{\exp\left[\frac{\pi[Idade - 21.54 - \exp(9.56 - 0.146 CAG)]}{\sqrt{3}\sqrt{35.55 + \exp(17.72 - 0.327 CAG)}}\right]}{\sqrt{3}\sqrt{35.55 + \exp(17.72 - 0.327 CAG)} \left[1 + \exp\left[\frac{\pi[Idade - 21.54 - \exp(9.56 - 0.146 CAG)]}{\sqrt{3}\sqrt{35.55 + \exp(17.72 - 0.327 CAG)}}\right]^2\right]}$$

BIBLIOGRAFIA REMISSIVA

- [1]. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP *Huntington's disease in Clinical Neurology 5th edition* McGraw-Hill/Appleton & Lange, 2002 pp 157-159
- [2]. Kumar V, Abbas A, Fausto N (2005) *Chapter 28: The CNS - Huntington disease* In *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 7th edition* Elsevier Saunders pp 1393-1394
- [3]. Azambuja MJ (2006) *Contribuição ao estudo da linguagem em indivíduos com doença de Huntington - dissertação* Faculdade Medicina de São Paulo
- [4]. Kaplan S, Itzkovitz S, Shapiro E (2007) *A universal mechanism ties genotype to phenotype in trinucleotide diseases.* PLoS Comput Biol 3(11): e235
- [5]. Goetz CG (1999) *Hiperkinetic movement disorders – Huntington's disease* In *Textbook of clinical neurology* W.B. Saunders Company pp 638-639
- [6]. Lippincott, Houston H (Editor), Rowland LP (Editor), Rowland R (2000) *Chapter 108: Huntington disease* In *Merritt's Neurology 10th Edition* Williams & Wilkins Publishers pp497-499
- [7]. Santana I, Cunha L (2005) *Demências nas doenças do movimento: Doença de Huntington* In *Demência(s) Manual para Médicos* Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra pp103-105
- [8]. Baehr M, Frotscher M (2005) *Function and Dysfunction of the basal ganglia: Chorea – Huntington Disease* In *Duus' Topical Diagnosis in Neurology 4th edition* Thieme Stuttgart pp 343-345
- [9]. Nguyen HP, Kobbe1 P, Rahne1 H, Wörpel T, Jäger B, Stephan M, Pabst R, Holzmann C, Riess O, Korr H, Kántor O, Petrasch-Parwez E, Wetzel R, Osmand A, von Hörsten S (2006) *Behavioral abnormalities precedes neuropathological markers in rats transgenic for Huntington's disease.* Human Molecular Genetics, 15 (21): 3177–3194
- [10]. Feigin A, Tang C, Ma Y, Mattis P, Zgaljardic D, Guttman M, Paulsen JS, Dhawan V, Eidelberg D (2007) *Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease.* Brain 130: 2858-2867

- [11]. Pirogovsky E, Gilbert PE, Jacobson M, Peavy G, Wetter S, Goldstein J, Corey-Bloom J, Murphy C (2007) *Impairments in source memory for olfactory and visual stimuli in preclinical and clinical stages of Huntington's disease*. J Clin Exp Neuropsychol. 29 (4): 395-404
- [12]. Rosenblatt A (2007) *Neuropsychiatry of Huntington's disease*. Dialogues Clin Neurosci, 9: 191-197
- [13]. Paulsen JS, Hoth KF, Nehl C, Stierman L, The Huntington Study Group (2005) *Critical Periods of Suicide Risk in Huntington's Disease*. Am J Psychiatry; 162:725–731
- [14]. Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E *et al* (2008) *Rapid Eye Movement Sleep Disturbances in Huntington Disease*. Arch Neurology 65 (4):482-488
- [15]. Huntington Study Group (1996) *Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency*. Movement Disorders 11 (2): 136-142
- [16]. Klempír J, Klempírová O, Spacková N, Zidovská J, Roth J (2006) *Unified Huntington's Disease Rating Scale: clinical practice and a critical approach*. Functional Neurology 21(4): 217-221
- [17]. Ropper AH, Brown RH (2005) *Part 4: diseases in which dementia is a prominent feature with other neurologic abnormalities – Huntington chorea* In *Adams and Victor's Principles of Neurology - Eight edition* McGraw-Hill pp910-913
- [18]. Markianos M, Panas M, Kalfakis N, Vassilopoulos D (2005) *Plasma Testosterone in Male Patients with Huntington's Disease: Relations to Severity of Illness and Dementia*. Ann Neurol. 57: 520–525
- [19]. Lefaucheur JP, Bachoud-Levi AC, Bourdet C, Grandmougin T, Hantraye P, Cesaro P, Degos JD, Peschanski M, Lisovoski F (2002) *Clinical Relevance of Electrophysiological Tests in the Assessment of Patients with Huntington's Disease*. Movement Disorders 17 (6): 1294–1301
- [20]. Bäckman L, Robins-Wahlin T-B, Lundin A, Ginovart N, Farde L (1997). *Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes*. Brain, 120: 2207–2217
- [21]. Paulsen JS, Langbehn DR, Stout JC *et al* (2008) *Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: The Predict HD study*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 79:874–880

- [22]. Huntington Study Group PHAROS Investigators (2006) *At Risk for Huntington Disease: The PHAROS (Prospective Huntington At Risk Observational Study) Cohort Enrolled*. Arch Neurology 63: 991-996.
- [23]. Walker RH, Jankovic J, O'Hearn E, Margolis RL (2003) *Phenotypic Features of Huntington's Disease-Like 2*. Movement Disorders, 18 (12): 1527-1530
- [24]. de Tommaso M, Specchio N, Scirucchio V, Difruscolo O, Specchio LM (2004) *Effects of rivastigmine on motor and cognitive impairment in Huntington's disease*. Movement Disorder 19 (12): 1516-1518
- [25]. Lynch G, Kramar EA, Rex CS, Jia Y, Chappas D, Gall CM, Simmons DA (2007) *Brain-derived neurotrophic factor restores synaptic plasticity in a knock-in mouse model of Huntington disease*. The Journal of Neuroscience 27 (16): 4424-4434
- [26]. Montoya A, Pelletier M, Menear M, Duplessis E, Richer F, Lepage M (2006). *Episodic memory impairment in Huntington's disease: A meta-analysis*. Neuropsychologia 44: 1984–1994
- [27]. Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW (1996) *Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease*. Brain, 119: 1633-1645
- [28]. Arango-Lasprilla JC, Iglesias-Dorado J, Lopera F (2003) *Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión* Revista Neurología 37 (8): 758-765
- [29]. Redondo-Vergé L (2001) *Deterioro cognitivo en la enfermedad de Huntington*. Revista de Neurología 32 (1): 82-85
- [30]. Feigin A, Ghilardi MF, Huang C, Ma Y, Carbon M, Mark Guttman M, Paulsen JS, Ghez CP, Eidelberg D (2006) *Preclinical Huntington's Disease: Compensatory Brain Responses during Learning*. Ann Neurol 59 (1): 53–59
- [31]. Brown RG, Redondo-Vergé L, Chacon JR, Lucas ML, Channon S (2001) *Dissociation between intentional and incidental sequence learning in Huntington's disease*. Brain, 124: 2188-2202
- [32]. Finke K, Schneider WX, Redel P, Dose M, Kerkhoff G, Müller HJ, Bublak P (2007) *The capacity of attention and simultaneous perception of objects: A group study of Huntington's disease patients*. Neuropsychologia 45: 3272-3284

- [33]. Yoon G, Kramer J, Zanko A, Guzijan M, Lin S, Foster-Barber A, Boxer AL (2006) *Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease*. *Neurology*, 67 (7): 1265-1267
- [34]. Ho AK, Sahakian BJ, Robbins TW, Barker RA, Rosser AE, Hodges JR (2002) *Verbal fluency in Huntington's disease: a longitudinal analysis of phonemic and semantic clustering and switching*. *Neuropsychologia* 40: 1277-1284
- [35]. Péran P, Démonet J-F, Pernet C, Cardebat D (2003). *Verb and Noun generation tasks in Huntington's Disease*. *Movement Disorders* 19 (5): 565-571
- [36]. Longworth CE, Keenan E, Barker RA, Marslen-Wilson WD, Tyler LK. (2005) *The basal ganglia and rule-governed language use: evidence from vascular and degenerative conditions*. *Brain* 128: 584–596
- [37]. O'Donnell BF, Wilt MA, Hake AM, Stout JC, Kirkwood SC, Foroud T (2003) *Visual Function in Huntington's Disease Patients and Presymptomatic Gene Carriers*. *Movement Disorders*, 18 (9): 1027–1034
- [38]. Mohr E, Brouwers P, Claus JJ, Mann UM, Fedio P, Chase TN (1991) *Visuospatial Cognition in Huntington's Disease*. *Movement Disorders* 6 (2): 127-132
- [39]. Hayes CJ, Stevenson RJ, Coltheart M (2007) *Disgust and Huntington's disease*. *Neuropsychologia* 45: 1135–1151
- [40]. Hennenlotter A, et al (2004) *Neural correlates associated with impaired disgust processing in pre-symptomatic Huntington's disease*. *Brain* 127: 1446-1453
- [41]. Wang K, Hoosain R, Yang R-M, Menga Y, Wang C-Q (2003) *Impairment of recognition of disgust in Chinese with Huntington's or Wilson's disease*. *Neuropsychologia* 41: 527–537
- [42]. Johnson SA, Stout JC, Solomon AC et al (2007) *Beyond disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease*. *Brain* 130: 1732-1744
- [43]. Pirogovsky E, Gilbert PE, Jacobson M, Peavy G, Wetter S, Goldstein J, Corey-Bloom J, Murphy C (2007) *Impairments in source memory for olfactory and visual stimuli in preclinical and clinical stages of Huntington's disease*. *J Clin Exp Neuropsychol*. 29 (4): 395-404
- [44]. Hamilton JM, Murphy C, Paulsen JS (1999) *Odor detection, learning, and memory in Huntington's disease*. *J Int Neuropsychol Soc*. 5(7): 609-615

- [45]. Ho AK, Robbins AOG, Barker RA (2006) *Huntington's disease patients have selective problems with insight*. *Movement Disorders* 21(3): 385-389
- [46]. Hoth KF, Paulsen JS, Moser DJ, Tranel D, Clark LA, Bechara A (2007) *Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, emotional and functional abilities*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29 (4): 365-376
- [47]. Snowden JS, Gibbons ZC, Blackshaw A, Doubleday E, Thompson J, Crauford D, Foster J, Happé F, Neary D (2003) *Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease*. *Neuropsychologia* 41: 688-701
- [48]. Stout JC, Rodawalt WC, Siemers ER (2001) *Risky decision making in Huntington's disease*. *Journal Int Neuropsychol Soc.* 7 (1): 92-101
- [49]. Allain P, Verny C, Aubin G, Pinon K, Bonneau D, Dubas F, Le Gall D (2005) *Arithmetic word-problem-solving in Huntington's disease*. *Brain and Cognition* 57 1–3
- [50]. Beste C, Saft C, Andrich J, Müller T, Gold R, *et al* (2007) *Time Processing in Huntington's Disease: A Group-Control Study*. *PLoS ONE* 2(12):e1263
- [51]. Wolf RC, Sambataro F, Vasic N, Schönfeldt-Lecuona C, Ecker D, Landwehrmeyer (2007) *Aberrant connectivity of lateral prefrontal networks in presymptomatic Huntington's disease*. *Experimental Neurology* 213: 137-144
- [52]. Montoya A, Price BH, Menear M, Lepage M (2006) *Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease*. *J Psychiatry Neuroscience* 31 (1): 21-29
- [53]. Peinemann A, Schuller S, Pohl C, Jahn T, Weindl A and Kassubek J (2005) *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* 239: 11 – 19
- [54]. Kassubek J, Juengling FD, Ecker D, Landwehrmeyer GB (2005) *Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis*. *Cerebral Cortex* 15: 846-853
- [55]. Aylward EH, Codori AM, Rosenblatt A, Sherr M, Brandt J, Stine OC, Barta PE, Pearlson GD, Ross CA (2000) *Rate of Caudate Atrophy in Presymptomatic and Symptomatic Stages of Huntington's Disease*. *Movement Disorders* 15 (3): 552–560
- [56]. Lawrence AD, Hodges JR, Rosser AE, Kershaw A, French-Constant C, Rubinsztein DC, Robbins TW, Sahakian BJ (1998) *Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease*. *Brain* 121: 1329–1341

- [57]. Kirkwood SC, Siemers E, Hodes ME, Conneally PM, Christian JC, Foroud T (2000) *Subtle changes among presymptomatic carriers of the Huntington's disease gene*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69: 773–779
- [58]. Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandebussche E, Dom R (2004) *Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation-a longitudinal follow-up study*. J Neurology 251 (8): 935-942
- [59]. Hahn-Barma V, Deweer B, Dürr A, Dodé C, Feingold J, Pillon B, Agid Y, Brice A, Dubois B. (1998) *Are cognitive changes the first symptoms of Huntington's disease? A study of gene carriers*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 64: 172-177
- [60]. Langbehn DR, Paulsen JS, The Huntington Study Group (2007) *Predictors of diagnosis in Huntington disease*. Neurology 68:1710-1717
- [61]. Duff K *et al* (2007) *Practice effects in the prediction of long-term cognitive outcome in three patient samples: A novel prognostic index*. Arch Clin Neuropsychol. 22(1): 15-24
- [62]. Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG *et al* (2003) *Profile of cognitive progression in early Huntington's disease*. Neurology, 61: 1702-1706
- [63]. Gómez-Tortosa E, *et al* (1998) *Severity of Cognitive Impairment in Juvenile and Late-Onset Huntington Disease*. Arch Neurol. 55: 835-843.
- [64]. Witjes-Ané MN, der Vlis MV *et al* (2003) *Cognitive and motor functioning in gene carriers for Huntington's disease: a baseline study*. Journal of Neuropsychiatry and Clin Neurosciences 15: 7-16
- [65]. Van Raamsdonk JM, Pearson J, Slow EJ, Hossain SM, Leavitt BR, Hayden MR (2005) *Cognitive Dysfunction Precedes Neuropathology and Motor Abnormalities in the YAC128 Mouse Model of Huntington's Disease*. The Journal of Neuroscience 25 (16): 4169–4180
- [66]. de Boo G, Tibben A, Hermans J, Maat A, Roos RAC (1998) *Subtle Involuntary Movements Are Not Reliable Indicators of Incipient Huntington's Disease*. Movement Disorders 13 (1): 96-99
- [67]. Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V, Gourfinkel-An I, Vidailhet M, Legout A, Dodé C, Brice A, Dürr A (2007) *Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients*. Arch Neurology, 64 (6): 813-819

- [68]. Teodorczuk A (2007) *Why is late-onset Huntington disease under-diagnosed?* Progress in Neurology and Psychiatry: 11 (2): 17-24
- [69]. Tost H, Wendt CS, Schmitt A, Heinz A, Braus DF (2004) *Huntington's Disease: Phenomenological Diversity of a Neuropsychiatric Condition That Challenges Traditional Concepts in Neurology and Psychiatry*. Am J Psychiatry 161 (1): 28-34
- [70]. Williams JK, Hamilton R, Nehl C, McGonigal-Kenney M, Schutte DL, Sparbel K, Birrer E, Tripp-Reimer T, Friedrich R, Penziner E, Jarmon L, Paulsen J (2007) "No One Else Sees the Difference": Family Members' Perceptions of Changes in Persons With Preclinical Huntington Disease. Am J Med Genet Part B 144B: 636–641.
- [71]. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Demyttenaere K, Dom R, Fryns J-P (2005). *Partners of mutation-carriers for Huntington's disease: forgotten persons?* European Journal of Human Genetics 13: 1077–1085
- [72]. Bourne C *et al* (2006) *Cognitive impairment and behavioural difficulties in patients with Huntington's disease*. Nursing Standard, 20 (35): 41-44
- [73]. Hamilton J *et al* (2003) *Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease*. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 74: 120-122
- [74]. Helder DI, Kaptein AA, van Kempen GMJ, van Houwelingen JC, Roos RAC (2001) *Impact of Huntington's Disease on Quality of Life – Brief report*. Movement Disorders 16 (2): 325–330
- [75]. Ready RE, Mathews M, Leserman A, Paulsen J (2008) *Patient and Caregiver Quality of Life in Huntington's Disease*. Movement Disorders 23 (5): 721-726
- [76]. Silver A (2003) *Cognitive-behavioural therapy with a Huntington's disease gene positive patient*. Patient Education and Counseling 49: 133-138
- [77]. Wahlin RT-B (2007) *To know or not to know: A review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease*. Patient Education and Counseling 65: 279–287
- [78]. Smith CO, Lipe HP, Bird TD (2004) *Impact of Presymptomatic Genetic Testing for Hereditary Ataxia and Neuromuscular Disorders*. Arch Neurol. 61: 875-880
- [79]. Duncan RE, Gillam L, Savulescu J, Williamson R, Rogers JG, Delatycki MB (2007) "Holding Your Breath": Interviews With Young People Who Have Undergone Predictive Genetic Testing for Huntington Disease. Am J Med Genet Part A 143A:1984–1989

[80]. Penziner E, Williams JK, Erwin C, Bombard Y, Wallis A, Beglinger LJ, Hayden MR, Paulsen JS (2008) *Perceptions of Discrimination Among Persons Who Have Undergone Predictive Testing for Huntington's Disease*. Am J Med Genet Part B 147B: 320–325

[81]. Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Zarranz JJ, Velasco F, Garamendi I, Pérez T, Tijero B (2007) *Monozygotic twins suffering from Huntington's disease show different cognitive and behavioural symptoms*. European Neurology; 57: 26-30

BIBLIOGRAFIA POR ORDEM ALFABÉTICA

Arango-Lasprilla JC, Iglesias-Dorado J, Lopera F (2003) *Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión* Revista Neurología 37 (8): 758-765

Arnulf I, Nielsen J, Lohmann E *et al* (2008) *Rapid Eye Movement Sleep Disturbances in Huntington Disease*. Arch Neurology 65 (4):482-488

Aylward EH, Codori AM, Rosenblatt A, Sherr, *et al* (2000) *Rate of Caudate Atrophy in Presymptomatic and Symptomatic Stages of Huntington's Disease*. Movement Disorders 15 (3): 552–560

Azambuja MJ (2006) *Contribuição ao estudo da linguagem em indivíduos com doença de Huntington - dissertação* Faculdade Medicina de São Paulo

Bäckman L, Robins-Wahlin T-B, Lundin A, Ginovart N, Farde L (1997). *Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes*. Brain, 120: 2207–2217

Baehr M, Frotscher M (2005) *Function and Dysfunction of the basal ganglia: Chorea – Huntington Disease* In Duus' *Topical Diagnosis in Neurology 4th edition* Thieme Stuttgart pp 343-345

Beste C, Saft C, *et al* (2007) *Time Processing in Huntington's Disease: A Group-Control Study*. PLoS ONE 2(12):e1263

de Boo G, Tibben A, *et al* (1998) *Subtle Involuntary Movements Are Not Reliable Indicators of Incipient Huntington's Disease*. Movement Disorders 13 (1): 96-99

Bourne C *et al* (2006) *Cognitive impairment and behavioural difficulties in patients with Huntington's disease*. Nursing Standard, 20 (35): 41-44

Brown RG, Redondo-Vergé L, *et al* (2001) *Dissociation between intentional and incidental sequence learning in Huntington's disease*. Brain, 124: 2188-2202

Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, *et al* (2005). *Partners of mutation-carriers for Huntington's disease: forgotten persons?* European Journal of Human Genetics 13: 1077–1085

Duff K *et al* (2007) *Practice effects in the prediction of long-term cognitive outcome in three patient samples: A novel prognostic index*. Arch Clin Neuropsychol. 22(1): 15-24

Duncan RE, Gillam L, *et al* (2007) *“Holding Your Breath”: Interviews With Young People Who Have Undergone Predictive Genetic Testing for Huntington Disease*. Am J Med Genet Part A 143A:1984–1989

Feigin A, Ghilardi MF, Huang C *et al* (2006) *Preclinical Huntington's Disease: Compensatory Brain Responses during Learning*. *Ann Neurol* 59 (1): 53–59

Feigin A, Tang C, Ma Y, *et al* (2007) *Thalamic metabolism and symptom onset in preclinical Huntington's disease*. *Brain* 130: 2858-2867

Finke K, Schneider WX, Redel P, Dose M, Kerkhoff G, Müller HJ, Bublak P (2007) *The capacity of attention and simultaneous perception of objects: A group study of Huntington's disease patients*. *Neuropsychologia* 45: 3272-3284

Goetz CG (1999) *Hiperkinetic movement disorders – Huntington's disease* In *Textbook of clinical neurology* W.B. Saunders Company pp 638-639

Gómez-Esteban JC, Lezcano E, *et al* (2007) *Monozygotic twins suffering from Huntington's disease show different cognitive and behavioural symptoms*. *European Neurology*; 57: 26-30

Gómez-Tortosa E, *et al* (1998) *Severity of Cognitive Impairment in Juvenile and Late-Onset Huntington Disease*. *Arch Neurol*. 55: 835-843.

Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP *Huntington's disease* in *Clinical Neurology 5th edition* McGraw-Hill/Appleton & Lange, 2002 pp 157-159

Hahn-Barma V, Deweer B, *et al* (1998) *Are cognitive changes the first symptoms of Huntington's disease? A study of gene carriers*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64: 172-177

Hamilton J *et al* (2003) *Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease*. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 74: 120-122

Hamilton JM, Murphy C, Paulsen JS (1999) *Odor detection, learning, and memory in Huntington's disease*. *J Int Neuropsychol Soc*. 5(7): 609-615

Hayes CJ, Stevenson RJ, Coltheart M (2007) *Disgust and Huntington's disease*. *Neuropsychologia* 45: 1135–1151

Helder DI, Kaptein AA, van Kempen GMJ, van Houwelingen JC, Roos RAC (2001) *Impact of Huntington's Disease on Quality of Life – Brief report*. *Movement Disorders* 16 (2): 325–330

Hennenlotter A, *et al* (2004) *Neural correlates associated with impaired disgust processing in pre-symptomatic Huntington's disease*. *Brain* 127: 1446-1453

Ho AK, Robbins AOG, Barker RA (2006) *Huntington's disease patients have selective problems with insight*. *Movement Disorders* 21(3): 385-389

Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG *et al* (2003) *Profile of cognitive progression in early Huntington's disease*. *Neurology*, 61: 1702-1706

Ho AK, Sahakian BJ, Robbins TW, Barker RA, Rosser AE, Hodges JR (2002) *Verbal fluency in Huntington's disease: a longitudinal analysis of phonemic and semantic clustering and switching*. *Neuropsychologia* 40: 1277-1284

Hoth KF, Paulsen JS, Moser DJ, Tranel D, Clark LA, Bechara A (2007) *Patients with Huntington's disease have impaired awareness of cognitive, emotional and functional abilities*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29 (4): 365-376

Huntington Study Group (1996) *Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency*. *Movement Disorders* 11 (2): 136-142

Huntington Study Group PHAROS Investigators (2006) *At Risk for Huntington Disease: The PHAROS (Prospective Huntington At Risk Observational Study) Cohort Enrolled*. *Arch Neurology* 63: 991-996.

Johnson SA, Stout JC, Solomon AC *et al* (2007) *Beyond disgust: impaired recognition of negative emotions prior to diagnosis in Huntington's disease*. *Brain* 130: 1732-1744

Kaplan S, Itzkovitz S, Shapiro E (2007) *A universal mechanism ties genotype to phenotype in trinucleotide diseases*. *PLoS Comput Biol* 3(11): e235

Kassubek J, Juengling FD, Ecker D, Landwehrmeyer GB (2005) *Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis*. *Cerebral Cortex* 15: 846-853

Kirkwood SC, Siemers E, *et al* (2000) *Subtle changes among presymptomatic carriers of the Huntington's disease gene*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 773-779

Klempír J, Klempírová O, Spacková N, *et al*(2006) *Unified Huntington's Disease Rating Scale: clinical practice and a critical approach*. *Functional Neurology* 21(4): 217-221

Kumar V, Abbas A, Fausto N (2005) *Chapter 28: The CNS - Huntington disease* In *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 7th edition* Elsevier Saunders pp 1393-1394

Langbehn DR, Paulsen JS, The Huntington Study Group (2007) *Predictors of diagnosis in Huntington disease*. *Neurology* 68:1710-1717

Lawrence AD, Hodges JR, Rosser AE, Kershaw A, *et al* (1998) *Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease*. *Brain* 121: 1329-1341

Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW (1996) *Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease*. *Brain*, 119: 1633-1645

Lefaucheur JP, Bachoud-Levi AC, *et al* (2002) *Clinical Relevance of Electrophysiological Tests in the Assessment of Patients with Huntington's Disease*. *Movement Disorders* 17 (6): 1294-1301

Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandebussche E, Dom R (2004) *Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation-a longitudinal follow-up study*. J Neurology 251 (8): 935-942

Lippincott (2000) *Chapter 108: Huntington disease* In *Merritt's Neurology 10th Edition* Williams & Wilkins Publishers pp497-499

Longworth CE, Keenan E, *et al* (2005) *The basal ganglia and rule-governed language use: evidence from vascular and degenerative conditions*. Brain 128: 584–596

Lynch G, Kramar EA, Rex CS, Jia Y, Chappas D, Gall CM, Simmons DA (2007) *Brain-derived neurotrophic factor restores synaptic plasticity in a knock-in mouse model of Huntington disease*. The Journal of Neuroscience 27 (16): 4424-4434

Markianos M, Panas M, Kalfakis N, Vassilopoulos D (2005) *Plasma Testosterone in Male Patients with Huntington's Disease: Relations to Severity of Illness and Dementia*. Ann Neurol. 57: 520–525

Mohr E, Brouwers P, Claus JJ, Mann UM, Fedio P, Chase TN (1991) *Visuospatial Cognition in Huntington's Disease*. Movement Disorders 6 (2): 127-132

Montoya A, Pelletier M, Menear M, Duplessis E, Richer F, Lepage M (2006). *Episodic memory impairment in Huntington's disease: A meta-analysis*. Neuropsychologia 44: 1984–1994

Montoya A, Price BH, Menear M, Lepage M (2006) *Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease*. J Psychiatry Neuroscience 31 (1): 21-29

Nguyen HP, Kobbel P, *et al* (2006) *Behavioral abnormalities precedes neuropathological markers in rats transgenic for Huntington's disease*. Human Molecular Genetics, 15 (21): 3177–3194

O'Donnell BF, Wilt MA, *et al* (2003) *Visual Function in Huntington's Disease Patients and Presymptomatic Gene Carriers*. Movement Disorders, 18 (9): 1027–1034

Paulsen JS, Hoth KF, Nehl C, Stierman L, The Huntington Study Group (2005) *Critical Periods of Suicide Risk in Huntington's Disease*. Am J Psychiatry; 162:725–731

Paulsen JS, Langbehn DR, *et al* (2008) *Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: The Predict HD study*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 79:874–880

Peinemann A, Schuller S, Pohl C, Jahn T, Weindl A and Kassubek J (2005) *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 239: 11 – 19

Penziner E, Williams JK, Erwin C, Bombard Y, Wallis A, Beglinger LJ, Hayden MR, Paulsen JS (2008) *Perceptions of Discrimination Among Persons Who Have Undergone Predictive Testing for Huntington's Disease*. Am J Med Genet Part B 147B: 320-325

Péran P, Démonet J-F, Pernet C, Cardebat D (2003). *Verb and Noun generation tasks in Huntington's Disease*. Movement Disorders 19 (5): 565-571

Phillips JG, Bradshaw JL, Chiu E, Bradshaw JA (1994) *Characteristics of Handwriting of Patients with Huntington's Disease*. Movement Disorders 9 (5): 521-530

Pirogovsky E, Gilbert PE, et al (2007) *Impairments in source memory for olfactory and visual stimuli in preclinical and clinical stages of Huntington's disease*. J Clin Exp Neuropsychol. 29 (4): 395-404

Ready RE, Mathews M, Leserman A, Paulsen J (2008) *Patient and Caregiver Quality of Life in Huntington's Disease*. Movement Disorders 23 (5): 721-726

Redondo-Vergé L (2001) *Deterioro cognitivo en la enfermedad de Huntington*. Revista de Neurología 32 (1): 82-85

Ribaï P, Nguyen K, et al (2007) *Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients*. Arch Neurology, 64 (6): 813-819

Ropper AH, Brown RH (2005) *Part 4: diseases in which dementia is a prominent feature with other neurologic abnormalities – Huntington chorea* In *Adams and Victor's Principles of Neurology - Eight edition* McGraw-Hill pp910-913

Rosenblatt A (2007) *Neuropsychiatry of Huntington's disease*. Dialogues Clin Neurosci, 9: 191-197

Santana I, Cunha L (2005) *Demências nas doenças do movimento: Doença de Huntington* In *Demência(s) Manual para Médicos* Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra pp103-105

Silver A (2003) *Cognitive-behavioural therapy with a Huntington's disease gene positive patient*. Patient Education and Counseling 49: 133-138

Smith CO, Lipe HP, Bird TD (2004) *Impact of Presymptomatic Genetic Testing for Hereditary Ataxia and Neuromuscular Disorders*. Arch Neurol. 61: 875-880

Snowden JS, Gibbons ZC, et al (2003) *Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease*. Neuropsychologia 41: 688-701

Stout JC, Rodawalt WC, Siemers ER (2001) *Risky decision making in Huntington's disease*. Journal Int Neuropsychol Soc. 7 (1): 92-101

Teodorczuk A (2007) *Why is late-onset Huntington disease under-diagnosed?* Progress in Neurology and Psychiatry: 11 (2): 17-24

de Tommaso M, Specchio N, *et al.*(2004) *Effects of rivastigmine on motor and cognitive impairment in Huntington's disease.* Movement Disorder 19 (12): 1516-1518

Tost H, Wendt CS, Schmitt A, Heinz A, Braus DF (2004) *Huntington's Disease: Phenomenological Diversity of a Neuropsychiatric Condition That Challenges Traditional Concepts in Neurology and Psychiatry.* Am J Psychiatry 161 (1): 28-34

Van Raamsdonk JM, Pearson J, Slow EJ, Hossain SM, Leavitt BR, Hayden MR (2005) *Cognitive Dysfunction Precedes Neuropathology and Motor Abnormalities in the YAC128 Mouse Model of Huntington's Disease.* The Journal of Neuroscience 25 (16): 4169–4180

Wahlin RT-B (2007) *To know or not to know: A review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease.* Patient Education and Counseling 65: 279–287

Walker RH, Jankovic J, O'Hearn E, Margolis RL (2003) *Phenotypic Features of Huntington's Disease-Like 2.* Movement Disorders, 18 (12): 1527-1530

Wang K, Hoosain R, Yang R-M, Menga Y, Wang C-Q (2003) *Impairment of recognition of disgust in Chinese with Huntington's or Wilson's disease.* Neuropsychologia 41: 527–537

Williams JK, Hamilton R, *et al* (2007) *“No One Else Sees the Difference”: Family Members' Perceptions of Changes in Persons With Preclinical Huntington Disease.* Am J Med Genet Part B 144B: 636–641.

Witjes-Ané MN, der Vlis MV *et al* (2003) *Cognitive and motor functioning in gene carriers for Huntigton's disease: a baseline study.* Journal of Neuropsychiatry and Clin Neurosciences 15: 7-16

Wolf RC *et al*(2007) *Aberrant connectivity of lateral prefrontal networks in presymptomatic Huntington's disease.* Experimental Neurology 213: 137-144

Yoon G, Kramer J, *et al* (2006) *Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease.* Neurology, 67 (7): 1265-1267

