

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
Departamento de ciências Morfológicas
DISCIPLINA DE GENÉTICA E EVOLUÇÃO

DOENÇA DE HUNTINGTON

Fernando Andersson Chemale*
Guilherme Fagundes Bassols*
Marcelo Tonding Ferreira*
Rodrigo Sponchiado da Rocha*
Jerônimo Antonello**

*Acadêmicos da 4a série da FFFCMPA

**Acadêmico da 5a série da FFFCMPA

Porto Alegre, 30 de outubro de 2000.

INTRODUÇÃO

A coreia de Huntington é uma afeção degenerativa progressiva do sistema nervoso com padrão de herança autossômico dominante de penetrância completa. A síndrome foi descrita por George Huntington em 1872. Tem uma incidência estimada de 5 a 10 casos por 100.000 indivíduos.

Os pacientes apresentam uma expansão da trinca CAG presente na porção 5' do gene IT15 no braço curto do cromossomo 4, resultando na formação de uma proteína funcionalmente alterada.

O quadro sindrômico caracteriza-se por movimentos involuntários coreiformes e alterações cognitivas que desenvolvem-se em torno dos 40 anos de idade, progredindo até a morte em um período de aproximadamente 10 a 15 anos.

O diagnóstico da coreia de Huntington é realizado após a observação das manifestações clínicas típicas da síndrome, associada com uma história familiar positiva de coreia de Huntington. A confirmação do diagnóstico é feita utilizando a técnica de PCR, que permite a contagem do número de expansões CAG presentes na porção 5' do gene IT15 no braço curto do cromossomo 4.

HISTÓRICO

A Doença de Huntington (DH) também conhecida como coréia de Huntington, tem esse epônimo em homenagem a George Huntington, autor da primeira publicação científica da síndrome clínica, que foi apresentada em abril de 1872, na revista norte-americana "*the medical and surgery reporter*"¹ com o nome de coréia hereditária. O termo "coréia", derivado do grego, significa dança, e é uma designação muito apropriada para as alterações motoras presentes nesta síndrome, semelhantes a alguns passos de dança.

No artigo original, George Huntington descreveu uma série de alterações, caracterizando um quadro sindrômico em que a característica mais marcante e típica é um espasmo clônico afetando os músculos voluntários sem ocorrer perda da sensibilidade ou consciencia.²

*“A doença comumente se inicia por leves abalos dos músculos da face, que aumentam gradativamente em violência e variedade. As pálpebras são mantidas piscando, a testa franzida depois elevada, o nariz torcido para um lado e depois para o outro e a boca se volta em direções variadas, dando ao paciente a aparência mais ridícula que se possa imaginar. Parece haver alguma força oculta, algo que esta de certa forma brincando com a vontade e de algum modo dificultando e pervertendo seus desígnios; e depois que a vontade pára de exercer sua força numa direção qualquer, assume o controle e mantém a pobre vitima numa agitação continua enquanto ela permanece acordada”.*²

Huntington relata em seu artigo três particularidades da síndrome:

Sua natureza hereditária. Quando um ou ambos os pais apresentaram manifestações da doença, um ou mais dos filhos quase que invariavelmente sofrem da doença, caso vivam até a idade adulta. Contudo se essas crianças passarem pela vida sem ela, a corrente se rompeu e os netos e bisnetos dos indivíduos trêmulos podem ficar tranqüilos que estão livres da doença original.²

É marcante a tendência à insanidade, principalmente aquela forma que leva ao suicídio. Com a progressão da doença, a mente se altera, em muitos casos chegando a loucura.²

Sua terceira peculiaridade é o fato de ela aparecer, pelo menos como uma doença grave, somente na idade adulta. Quando essas pessoas passam dos 40 anos sem sintomas, raramente são atacados.²

T. Meynert ³, em 1877, demonstrou através de estudos neuropatológicos em cadáveres que os sintomas clínicos da DH estão associados com alterações específicas cerebrais, exatamente na região do núcleo caudado.

Os estudos de Anton⁴ em 1896, Lanois⁵ em 1897 e Alzheimer⁶ em 1911 demonstraram que as alterações degenerativas que ocorrem na DH atinge uma parte maior dos gânglios da base, não se restringindo apenas ao núcleo caudado, mas acometendo todo o núcleo estriado, que corresponde ao núcleo caudado e putâmem.

Gussela⁷ et cols. em 1983, conseguiram localizar o gene responsável pela síndrome de Huntington através de análise da ligação utilizando fragmentos de restrição polimórficos e uma sonda conhecida como G8. A importância desta

descoberta é devido ao fato de ser o primeiro gene responsável por alguma doença a ser localizado em humanos.

Em 1993 o "*Huntington Disease Collaborative Research Group*"⁸ conseguiu isolar o gene e descobriu que a mutação responsável pela doença de Huntington é a expansão da repetição dos trinúcleotídeos CAG (citosina-adenina-guanina) localizada na região 5' do gene IT15 no braço curto do cromossomo 4.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de indivíduos afetados com DH tem uma distribuição relativamente homogênea em todo mundo variando de 5 a 10 casos por 100.000 indivíduos^{1,9}. Em algumas áreas, tais como certas regiões da Tasmânia^{7,10} e as margens do lago Maracaibo na Venezuela^{7,10} a prevalência é particularmente maior que em outras regiões, sugerindo a influencia do efeito do fundador⁷. Em países como Japão, China, Finlândia e no continente africano a prevalência de doença de Huntington é menor que a media descrita nos outros locais do mundo⁹. No Brasil não existem dados sobre a real prevalência ou incidência da coréia de Huntington.

GENÉTICA

Tipo de herança

Atualmente, estão descritos milhares de fenótipos mendelianos, sendo que boa parte são caracteres autossômicos dominantes^{11,12}. A DH é transmitida hereditariamente como uma doença autossômica dominante de penetrância completa¹, ou seja, todos os indivíduos que possuem o genótipo para DH irão apresentar sinais e sintomas em algum momento da sua vida⁹.

Assim como qualquer outro caracter autossômico dominante herdado, a DH possui algumas peculiaridades:

-Toda pessoa afetada possui obrigatoriamente um genitor afetado, que por sua vez também têm um genitor afetado, e assim por diante¹¹;

-Os dois sexos exibem a característica em proporções aproximadamente iguais e os homens e mulheres têm a mesma probabilidade de transmitir a característica para a sua prole (isto diferencia este tipo de herança da causada por uma mutação no cromossomo X, na qual esta proporção não é equivalente);

-Um indivíduo heterozigoto afetado transmite a característica para aproximadamente metade da sua prole¹².

Ao contrário do que se observa na maioria das doenças autossômicas dominantes, por mecanismos ainda desconhecidos na DH não há diferença na expressão fenotípica de homozigotos e heterozigotos¹³. Sabe-se que na região do Lago Maracaibo na Venezuela existem cerca de 100 pessoas afetadas pela DH e

que outras 900 possuem risco individual de 50% de virem apresentar a doença em algum momento de sua vida. A importância da descoberta desta comunidade reside no fato de que lá existem indivíduos homocigotos para a DH e estes mostram a mesma expressão clínica da DH em relação ao grupo heterocigoto^{7,10}. A alta frequência da DH nesta comunidade deve-se à descendência de um pequeno número de indivíduos provenientes do continente europeu, alguns dos quais portavam o gene mutante; a isto dá-se o nome de "efeito do fundador"^{7,11}.

ALTERAÇÕES GÊNICAS

A DH é primariamente uma doença monogênica o que reforça a necessidade de sabermos qual o gene específico desta doença e o seu produto de transcrição¹⁴. O gene mutante na doença de Huntington foi localizado próximo a extremidade telomérica do braço curto do cromossoma 4 (região 4p16.3), através de análise de ligações no ano de 1983^{1,15}. Inicialmente este gene foi designado como "interesting transcript 15", e abreviado como IT15^{16,17}. Este gene compreende 180kb e contém 67 éxons, que codificam uma proteína chamada "Huntingtina". Esta proteína contém 3.144 aminoácidos, tem uma massa de aproximadamente 330kDa e está presente não só no cérebro como em diferentes tecidos do organismo^{1,18}. Próximo a extremidade 5 'da região codificadora do gene estão presentes seqüências de DNA que ocorrem em múltiplas cópias do trinucleotídeo CAG (C=citosina, A=guanina e G=guanina) situadas diretamente próximas umas das outras, em outras palavras, há uma repetição em tandem na extremidade distal do gene^{18,19}. A trinca de trinucleotídeos CAG é responsável pela transcrição de um aminoácido chamado

glutamina; e a repetição sequencial de até trinta e cinco aminoácidos (poliglutamina) é característica da estrutura molecular normal da proteína Huntingtina^{11,18,19,20}.

A anormalidade no gene foi identificada como repetições expandidas instáveis deste trinucleotídeo CAG^{1,9,11,19,21,22,23}. Portanto, nos cromossomos normais há entre 5 e 35 repetições sendo que a grande maioria possui aproximadamente 18 repetições. Já nos pacientes com DH as repetições são na ordem de 40 a 100 , sendo que a maior expansão foi observada por Kramer et cols¹ em 1994 e continha 121 trinucleotídeos CAG. Indivíduos assintomáticos com 33 a 39 repetições ficam em uma faixa indeterminada em relação ao diagnóstico e à capacidade de estimar o surgimento ou não da doença²¹.

O número de repetições de trinucleotídeos é instável de uma geração para outra, o que significa uma falha no processo meiótico e mitótico da gametogênese. A herança materna pode ocasionar um aumento ou uma diminuição da ordem de 3-4 repetições. Há relato, no trabalho de Laccone F. et cols²⁴, de uma mulher que possuía uma expansão de 36 trinucleotídeos e que teve duas filhas com 66 e 57 repetições CAG. Por outro lado, a herança paterna ocasiona mais comumente um aumento das repetições, chegando mesmo a dobrar o seu número. Isto reflete a maior instabilidade das repetições durante a espermatogênese, visto que , por razões ainda desconhecidas, a instabilidade meiótica é maior no homem do que na mulher²¹. Esta característica de apresentar uma idade precoce de manifestação e/ou uma expressão mais grave nas gerações seguintes, que algumas doenças genéticas possuem, chama-se *antecipação genética*. Uma significativa correlação entre o número de repetições dos trinucleotídeos CAG e idade de início da DH foi

demonstrada por diversos autores. Foi verificado que, quando o gene herdado vinha do pai, os sinais e sintomas da DH surgiam mais cedo (DH juvenil) devido à maior expansão (CAG)_n. Já quando herança é materna os sinais e sintomas da DH aparecem mais tardiamente por volta da quarta ou quinta década^{1,14,20}.

Um outro foco de discussão nas alterações genéticas da DH é o questionamento acerca da influência dos polimorfismos genéticos adjacentes à repetição em tandem do trinucleotídeo CAG na severidade clínica e na idade de início da doença. Segundo Vuillaume et cols²⁵ uma deleção de três nucleotídeos na posição 2642 dos códons do ácido glutâmico adjacente às repetições CAG está associada com uma significativa diminuição na idade de início da doença. Também neste estudo, confirmou-se que as repetições expandidas do CAG estão preferencialmente associadas com repetições de sete trinucleotídeos CCG, mostrando que 96% dos pacientes avaliados tinham CCG de sete repetições no seu cromossomo afetado. Porém, não foi comprovado se estas repetições CCG teriam influência na apresentação clínica da DH^{25,26}.

MUTAÇÕES NOVAS

Mutações novas como causa da DH são muito raras, não tendo nenhum relato na literatura^{1,11,27}. A DH definitivamente possui a menor taxa mutacional dentre todas as doenças genéticas. Devido a isso o correto diagnóstico de uma mutação nova na DH não é fácil, devendo ser realizado partindo-se de determinados critérios. Primeiramente deve-se Ter certeza de que os pais do indivíduo suspeito viveram o

suficiente para apresentar as manifestações da doença. Após, a verdadeira paternidade deve ser esclarecida. E por fim deve-se verificar se a prole do indivíduo portador da provável mutação nova também foi afetada^{1,11}. Recentemente foi feita uma análise de famílias nas quais havia um caso esporádico de DH. Nestas famílias foi visto que os pais dos indivíduos afetados encontravam-se naquela faixa intermediária para o diagnóstico genético da DH, ou sejam, possuíam mais de 29 repetições CAG, apesar de ainda estarem abaixo do número apresentado em pacientes portadores da doença^{1,14}.

REPETIÇÕES EXPANDIDAS

A expansão de repetições expandidas instáveis de trinucleotídeos é reconhecida como uma causa importante de doenças degenerativas do sistema nervoso^{15,28,29}. Já foram identificadas dois tipos diferentes de expansão. As expansões de trinucleotídeos fora da região codificadora de proteínas do gen incluem as síndromes de retardo mental do X frágil (CGG e GCC) e distrofia miotônica (GTC). As expansões excessivas dos nucleotídeos, neste caso, interferem supostamente na expressão do produto gênico. Já as expansões de repetições de (CAG)_n ocorrem na região codificadora de gens em cinco doenças degenerativas, quais sejam: Doença de Huntington, atrofia espinocerebelar-1, atrofia denteavermelha-palidolusiana, doença de Machado-Joseph e atrofia muscular espinhal e bulbar. Neste caso, então as expansões repetidas não parecem interferir na expressão dos gens^{21,25,28}.

FISIOPATOLOGIA

O gene IT15 normal é responsável pela codificação da proteína "huntingtina"^{1,9,11,14,16,22,30,31}. Ela está presente em vários tecidos do corpo, embora esteja mais concentrada no cérebro^{1,17,22,32}. Quando no tecido cerebral, ela é quase exclusiva do citoplasma neuronal, sendo vista nos axônios, dendritos e corpo celular^{23,22,32,33}. Reddy et cols³³ demonstrou, em seu estudo, a presença da huntingtina normal no citoplasma dos neurônios, em comparação com a huntingtina mutante que estaria predominantemente no núcleo da célula, sugerindo uma alteração no mecanismo de ação da proteína. Tamminga et cols²² sugeriram que, no citoplasma, ela estaria associada em parte com as membranas das vesículas (complexo de Golgi) e, por isso, poderia participar dos processos de migração vesicular e de exocitose de substâncias como neurotransmissores e enzimas¹⁷. Também, é creditado à huntingtina um papel ainda incerto no mecanismo apoptótico de morte celular; mais especificamente, ela se ligaria a uma proteína neuronal (como a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase), formando um complexo citotóxico^{9,17,29}. Na DH, a huntingtina possui uma cadeia anormal de poliglutaminas que confere à sua estrutura novas propriedades que desencadeiam interações anômalas com outras proteínas^{1,17,22,23}. Martin et cols³⁴ revelaram, através da tomografia com emissão de pósitrons (PET scan) um significativo decréscimo cortical difuso no metabolismo da glicose, o que poderia sugerir uma provável interação da proteína huntingtina com o aproveitamento deste glicídio.

O RNA mensageiro (RNAm) Huntington - responsável pela síntese da proteína huntingtina - é expresso em níveis elevados em neurônios de todo o sistema nervoso, estando também presente com menos frequência em outras regiões do organismo^{1,9,28}. Foi demonstrado por técnicas de hibridização in situ que não há nem aumento nem diminuição da expressão do RNAm Huntington em neurônios do núcleo caudado e putâmen - local em que há maior severidade patológica na DH^{9,22,29,35}. Isto pode ser explicado pelo fato de que nestes locais estão presentes outros fatores que interagem fisiopatologicamente com a proteína huntingtina, ou seja, as células dos núcleos da base são mais vulneráveis à degeneração do que outras áreas do cérebro^{1,9,23}.

Muitas proteínas tem sido descritas como possuidoras de inter-relações com a huntingtina^{17,36}. Li et cols¹⁷ identificou uma proteína chamada HAP1 (huntingtin associated protein 1) que se liga fortemente a huntingtina devido à repetição expandida de poliglutaminas desta proteína. O mesmo autor constatou que à medida que estas repetições aumentam a ligação torna-se mais intensa devido à formação inespecífica de pontes de hidrogênio. Este aumento na intensidade da ligação também pode ocorrer com outras proteínas presentes no citoplasma neuronal, porém estas ainda não foram bem elucidadas¹⁷. A proteína HAP1 é encontrada largamente no tecido cerebral - com marcada preferência pelos núcleos da base - e sua função ainda não está elucidada, porém sugeriu-se que ela seria responsável pela seletividade regional no cérebro comprometido pela DH^{29,32,33}.

A primeira alteração neuropatológica da DH é a perda de neurônios na parte paraventricular medial do núcleo caudado e no putâmen dorsal. Esses neurônios compreendem 80% das células do corpo estriado, são gabaérgicos e se projetam

do estriado para o globo pálido e para a porção reticular da substância negra^{21,29,35}. Difiglia et cols³⁷ demonstraram em um estudo post mortem do tecido cerebral de indivíduos afetados pela DH a existência de inclusões neuronais intranucleares contendo huntingtina. As inclusões eram consideravelmente mais frequentes em neurônios dos núcleos da base. Essa modalidade de comprometimento do tecido cerebral apresenta potencial capacidade em depletar substâncias próprias dos neurônios como GABA(ácido gama amino butírico), encefalinas, substância P, dentre outras. O padrão mais precoce de perda celular mostra depleções de projeções de GABA e encefalina no globo pálido lateral^{1,9,29}. Os movimentos anormais da DH acredita-se que sejam causados pela perda da maioria dos corpos celulares dos neurônios secretores de GABA no núcleo caudado e no putâmen e dos neurônios secretores de acetilcolina (Ach) em muitas partes do cérebro. As terminações axonais dos neurônios gabaérgicos normalmente causam inibição do globo pálido e da substância negra. A perda da inibição parece permitir descargas espontâneas de atividade do globo pálido e da substância negra que causa os movimentos de distorção. A demência na DH provavelmente não resulta da perda dos neurônios GABA, mas da perda dos neurônios secretores de Ach, talvez especialmente localizados nas áreas de pensamento do córtex cerebral(lobo frontal)^{35,38}.

Vonsattel et cols³⁵ criaram uma graduação patológica para os diferentes comprometimentos celulares neuronais da DH. Foram descritas 5 diferentes graduações (de 0 a 4) que foram dispostas em ordem crescente de severidade, quais sejam:

-Grau 0: sem alterações macro e/ou microscópicas no núcleo caudado e no putâmen;

-Grau 1: sem alterações macroscópicas associada a alteração leve a moderada à análise microscópica dos núcleos caudado e putâmen;

-Grau 2:atrofia macroscópica leve e alteração microscópica moderada dos núcleos caudado e putâmen;

-Grau 3:atrofia macroscópica de moderada a severa associada à severa alteração microscópica dos núcleos caudado e putâmen;

-Grau 4:atrofia macroscópica muito severa associada à muito severa alteração severa alteração microscópica dos núcleos caudado e putâmen.

As alterações relacionadas a atrofia foram julgadas com base no exame macroscópico do tecido, já as alterações microscópicas referem-se a depleção neuronal e a astrocitose fibrilar vistas ao exame microscópico. A importância desta classificação reside no fato de que ela utiliza como critérios básicos de diferenciação patológica os mais proeminentes comemorativos da DH que são a atrofia cerebral difusa e a depleção neuronal.³⁵

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença de Huntington (DH) é um distúrbio degenerativo progressivo que causa alterações no controle motor e emocional, prejuízo da habilidade cognitiva e o aparecimento de movimentos involuntários, classicamente a coreia^{39,40,41,42,43}. A média de idade no início da doença é de 40 anos^{9,41}, embora já tenha sido observado aos dois anos de idade e aos 80 anos de idade¹². A idade atrasada da manifestação reduz a seleção natural contra o gene, visto que as pessoas que desenvolvem a doença, em geral, já tiveram filhos¹². Os dois sexos são afetados em igual proporção⁴³.

A doença do adulto tem, freqüentemente, início insidioso de inabilidade e movimentos adventícios, inquietos, aleatórios e rápidos⁴¹. Sinais clínicos como nistagmo, disartria, movimentos disrítmicos e repetitivos dos dedos ou da língua e a presença de reflexos aumentados podem participar do quadro inicial da doença^{9,10,44}. O começo das manifestações clínicas pode ser prenunciado por uma alteração na personalidade, que interfere com a capacidade com a capacidade do paciente de adaptar-se ao seu ambiente⁴³.

A DH juvenil representa cerca de 5.4% dos casos da doença⁴⁵. A forma juvenil, em contraste com a do adulto, amiúde se manifesta pela primeira vez através de parkinsonismo progressivo, demência e convulsões, sendo menos freqüente a coreia⁴¹. Os pacientes adultos com DH apresentam crises convulsivas com freqüência similar a do resto da população (1%), enquanto 30 a 50% dos doentes

com a forma juvenil manifestam essas crises. Aproximadamente 10% de todos os pacientes manifestam os sintomas da doença antes dos 20 anos de idade⁹. Myers et cols⁴⁶ demonstrou, através de critérios clínicos e patológicos, que a DH juvenil, em geral, possui progressão acelerada, ao passo que os pacientes tardiamente acometidos normalmente apresentam uma evolução mais branda e arrastada. A análise do tecido cerebral desses pacientes (após o óbito) revelou que o grau de envolvimento neuronal do corpo estriado é inversamente proporcional à idade do início dos sintomas.

A coréia é o sinal motor mais notável da doença, estando presente em cerca de 90% dos afetados. Os movimentos involuntários estão continuamente presentes durante o período em que o paciente está alerta, sendo o mesmo incapaz de suprimi-los. As manifestações coreiformes na face são comuns, sendo representadas por contrações da bochecha, ataxia ocular (oscilação rítmica dos globos oculares), franzimento das sobrancelhas e movimentos labiais com formação de bico. A fixação do olhar para cima está prejudicada. Frequentemente, há envolvimento do pescoço, com movimentos anteriores e posteriores, bem como rotação da cabeça. A respiração pode estar alterada. Nos membros, as pernas podem ser cruzadas e descruzadas de forma alternada; normalmente os dedos sofrem movimentos de flexão e extensão^{9,31}. Em geral, a coréia inicia distalmente; entretanto, à medida em que a doença evolui, torna-se generalizada e pode interromper os movimentos voluntários. A princípio, esses movimentos sem propósitos podem ser incorporados a atos intencionais normais ou mascarados por eles, retardando a identificação da coréia⁴¹. Da mesma forma, quando observadas pela primeira vez, essas alterações motoras são frequentemente mal interpretadas

como espasmos ou tiques sem conseqüências, adiando o reconhecimento da doença, especialmente se a história familiar é desconhecida⁴³. Folstein et cols⁴⁴ relata, estágio avançado da doença, o aparecimento de movimentos rápidos, repentinos e de larga amplitude, semelhantes ao balismo.

A distonia é caracterizada por movimentos lentos anormais e por alterações posturais, sendo infreqüente no início das manifestações e tornando-se proeminente no estágio final da enfermidade⁹. Um estudo com pacientes clinicamente sintomáticos revelou que 95.2% dessa população apresentam algum grau de distonia, sendo que os tipos mais prevalentes foram: rotação interna do ombro (64,3%), punho cerrado (47,1%), flexão excessiva do joelho (42,9%) e inversão do pé (42,9%)⁴⁷. Já os distúrbios oculomotores, observados na vasta maioria dos pacientes, estão presentes no estágio inicial da doença. A lentidão dos movimentos sacádicos (mudança rápida da direção do olhar para a troca do campo visual) está presente em até 75% dos doentes, sendo os movimentos verticais mais afetados do que os movimentos horizontais^{9,31}.

Bradicinesia e rigidez são infreqüentes nas fases iniciais da doença. Entretanto, gradualmente, essas manifestações vão aparecendo, dominando, muitas vezes, o estágio final da moléstia, no qual o paciente torna-se severamente rígido e acinético⁹.

Um sinal precoce da doença é a incapacidade de realizar, corretamente, movimentos seqüenciais ou de executar, de maneira rápida e harmônica, movimentos simples repetidas vezes⁴⁸. Alterações sutis na marcha podem ser observadas no começo da doença e, com a progressão dessa, as dificuldades tornam-se mais pronunciadas. Como conseqüência, os pacientes experimentam

quedas freqüentes e a utilização de cadeira de rodas torna-se necessária. Os distúrbios da velocidade do movimento, do controle fino da motricidade e da marcha se correlacionam com a progressão da doença e parecem ser parâmetros superiores à coréia na determinação da duração da enfermidade⁹.

Os pacientes são incapazes de aprender habilidades motoras complicadas. A perda do controle motor progride com o curso da doença até atingir a incapacidade de efetuar qualquer movimento proposto. A maioria dos pacientes possui anormalidades no discurso. Inicialmente, há um leve distúrbio na pronúncia, o qual é agravado, com o tempo, pelas mudanças de padrão e de ritmo da fala. A disfagia é um sintoma que ocorre tardiamente na DH. A asfixia ou a aspiração decorrentes da disfagia são causas comuns de morbidade entre os doentes^{9,46,49}.

A análise de dois estudos que compararam portadores assintomáticos do gene da DH com pessoas não portadoras desse gene revelou a presença de alterações sutis na função motora, na velocidade de movimento e no tempo de reação a estímulos auditivos e visuais entre os indivíduos portadores do gene que não exibiam, até o momento, movimentos coréicos definidos e não possuíam sinais suficientes para que o diagnóstico clínico da DH fosse feito^{50,51}.

Reflexos hiperativos ocorrem precocemente em até 90% dos pacientes, enquanto clônus e resposta plantar em extensão (sinal de Babinski) manifestam-se tardiamente e são menos freqüentes. A resposta plantar em extensão é predominante nos casos juvenis ou em adultos no estágio avançado da doença. Aproximadamente 20% de todos os pacientes desenvolvem incontinência urinária e fecal na fase terminal da moléstia, sendo uma manifestação rara entre os doentes recentemente diagnosticados⁹.

Um declínio da capacidade cognitiva global está presente na maioria dos pacientes com DH. Em geral, encontra-se, precocemente, lentidão de pensamento, alterações da personalidade, mudanças afetivas e diminuição da capacidade de integrar conhecimentos novos^{9,40}. Josiassen et cols⁵², comparando pacientes em diferentes estágios da doença, observou que a redução da competência para memorizar é bastante freqüente, sendo que a memória visual, espacial e auditiva são primariamente prejudicadas e que a verbal é posteriormente afetada. O aprendizado de novas habilidades motoras também está prejudicado. É interessante o fato de que a orientação no tempo e no espaço permanece intacta até o estágio final da doença⁹.

Diversos estudos demonstraram que as alterações cognitivas precedem o início clínico da doença, havendo evidência de que o número de repetições CAG está diretamente relacionado à rapidez da deterioração do paciente e inversamente associado à idade de aparecimento da doença^{12,51,53,54,55}. Entretanto, o resultado de recente estudo revela que as alterações motoras podem preceder os distúrbios cognitivos nos indivíduos assintomáticos portadores do gene da DH⁴². O grau de disfunção dos pacientes parece estar relacionado, principalmente, com o tempo de evolução da doença, sendo que o número de repetições CAG e a idade do doente possuem valor um preditivo menos importante^{53,56}.

Não parece haver nenhuma relação entre o número de repetições e o tipo de sintomas ao início, isto é, motores ou comportamentais¹.

Um estudo com 20 pacientes com DH revelou que os déficits de atenção e de concentração estão presentes no estágio inicial da enfermidade, sendo que parecem estar diretamente relacionados com a alteração da percepção visual existente nos

pacientes. Entretanto, a função de alerta, em geral, mostrou-se preservada⁴⁰. A demência é o sintoma inicial em cerca de 10% dos casos, e pelo menos 90% dos pacientes desenvolvem a demência durante sua doença⁴³. A dificuldade de executar tarefas simples, como permanecer com o olhar fixo lateralmente, manter a protrusão da língua ou fechar firmemente os olhos são manifestações relacionadas tanto à distração experimentada pelos pacientes, como aos distúrbios motores presentes. A incapacidade de organizar, seqüenciar, planejar, coordenar e iniciar movimentos complexos ou manter mentalmente a estratégia motora são manifestações precoces da doença⁹.

Os pacientes afetados pela DH também possuem alterações da linguagem. Podoll et cols⁵⁷ aplicou uma bateria de testes em 45 pacientes com DH e concluiu que a disartria, a lentidão e a falta de iniciativa perturbam, significativamente, a fluência e a fala espontânea. Entretanto, a estrutura semântica, o vocabulário e a compreensão do discurso estão preservados até os estágios avançados da moléstia.

Embora menos consistentes que as alterações motoras e cognitivas, os transtornos psiquiátricos são manifestações características da doença, não estando diretamente relacionados com a severidade da coréia ou da demência. Mudanças no humor e no afeto são comuns, variando desde ansiedade e irritabilidade a longos períodos de depressão. A taxa de suicídio é maior entre os pacientes com DH do que na população em geral^{12,41,43}. A depressão é o principal sintoma psiquiátrico, acometendo aproximadamente 40% dos pacientes⁴³.

As síndromes afetivas podem preceder os primeiros sinais da coréia e da distonia, persistindo até os estágios mais avançados da doença⁴¹.

Os distúrbios de conduta como apatia, comportamento agressivo, desinibição sexual e alcoolismo podem ser considerados tanto manifestações de declínio cognitivo progressivo, como anormalidades relacionadas com a alteração do humor. Outro transtorno psiquiátrico importante e comum é a presença de pensamentos ilusórios, que acometem cerca de 50% dos pacientes com DH em estágio avançado. Esses pensamentos irreais podem acompanhar episódios depressivos e maníacos ou podem se manifestar de forma isolada, freqüentemente com natureza paranóide^{9,41}. A psicose é relatada em cerca de 20% dos casos⁴³.

Num estágio avançado da doença, pode-se observar distúrbios do sono, como insônia e inversão do ritmo circadiano. Os movimentos involuntários desaparecem durante o sono^{9,41}. Diversos estudos demonstram que a maior parte dos doentes apresentam perda de peso no decorrer da enfermidade⁹.

A pneumonia por aspiração é a causa mais comum de morte na fase terminal da doença. A insuficiência cardiorrespiratória e o hematoma subdural (decorrente de trauma encefálico) são outras causas freqüentes de óbito. A duração da doença entre o início e a morte do paciente é de 15 a 20 anos na DH do adulto^{12,41,46,49} e de 8 a 10 anos na variante juvenil⁴¹.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DH pode ser realizado baseado na presença das manifestações clínicas de disfunção motora progressiva, envolvendo movimentos voluntários e involuntários, acompanhados de distúrbios mentais como déficit

cognitivo, distúrbios afetivos e alterações de personalidade em pacientes que apresentam uma história familiar positiva de DH.

DIAGNÓSTICO IMAGÉTICO:

Com o uso de métodos modernos de neuroimagem como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM), tornou-se possível o estudo das alterações neuroanatômicas que ocorrem nos pacientes com coreia de Huntington, bem como documentar tais alterações e correlacioná-las com a evolução clínica da doença, além de fornecer um excelente parâmetro para avaliar algum tratamento proposto³.

A alteração básica demonstrada na TC e RNM é a atrofia dos núcleos caudado e putâmem, sem alterar o globo pálido^{1,3}. Essas alterações ocorrem mais rapidamente nos pacientes que desenvolvem a doença jovens quando comparados aos que apresentam a doença em idade mais avançada^{1,3}.

A RNM é semelhante a TC quanto a acurácia e valor diagnóstico, entretanto a RNM tem a vantagem de permitir a medição volumétrica das estruturas, permitindo um melhor acompanhamento da evolução da doença. Se o exame mostrar atrofia do núcleo caudado e putâmem, o diagnóstico de doença de Huntington é fortemente sugerido, apesar de poucas outras afecções mostrarem os mesmos sinais, entretanto se o exame imagético for normal, não se deve excluir o diagnóstico de

DH. Tais afirmações demonstram a alta sensibilidade do exame, porém baixa especificidade³.

Aylward et cols³ compararam o volume dos gânglios da base de pacientes com a mutação gênica positiva para DH mas que se apresentavam assintomáticos com pacientes sem a mutação, e observaram uma redução volumétrica de 30,9% do núcleo caudado e 29,3% do putâmem nos pacientes portadores da mutação.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

O diagnóstico molecular é realizado para confirmar se um paciente com a suspeita clínica da síndrome realmente apresenta a doença de Huntington. O teste genético via de regra é o método com melhor relação custo-efetividade quando se deseja realizar o diagnóstico diferencial de outras afecções coreiformes em adultos⁵⁹. No entanto, o diagnóstico através da análise do DNA é um procedimento complexo, com uma variedade de implicações médicas, psicológicas, éticas e financeiras^{1,60}.

A confirmação do diagnóstico de DH através da análise do DNA é realizado da seguinte forma: O DNA é isolado de linfócitos periféricos, posteriormente realiza-se a amplificação da repetição CAG utilizando-se a reação da polimerase em cadeia (PCR) com primers conhecidos como HD1 e HD3. Após uma desnaturação inicial pela exposição do DNA a uma temperatura de 95⁰ C por 2 minutos, a amplificação é realizada submetendo-se o DNA a 30 ciclos de alterações de temperatura. O produto

da reação da polimerase em cadeia é separado por eletroforese em gel de poliacrilamida, sendo posteriormente hibridizados com uma sonda denominada (CAG)₁₅. Os alelos são considerados normais quando menos de 35 repetições CAG estavam presentes e expandidos quando apresentam mais de 40 repetições CAG.^{59,60}

Indicações para o teste genético em pacientes sintomáticos: O teste genético é indicado quando os pacientes apresentam sintomas neurológicos compatíveis com DH tendo ou não história familiar positiva, pois nestes casos o teste é parte de um diagnóstico diferencial de outras doenças que se manifestam com sintomas coreiformes²⁰.

Indicações para o teste genético em pacientes assintomáticos: Os pacientes filhos de pais com DH tem 50 % de chance de desenvolver a doença. Dessa forma, sabendo do risco que estão sujeitos, estes indivíduos procuram os serviços de genética por diversas razões, tais como planejamento familiar e pessoal. Saber se a mutação para DH está presente ou ausente é muito importante para estas pessoas quando elas tomarem decisões sobre ter filhos ou perspectivas de trabalho²⁰. Entretanto se a mutação para a DH estiver presente, as conseqüências psiquiátricas podem ser severas, pois o indivíduo e a sua família carregam o fardo de aguardar as manifestações de uma doença progressiva e incurável que irá invariavelmente resultar em morte do indivíduo²⁰.

Para melhor orientar os pacientes que procuram os serviços de genética é realizado um programa de aconselhamento genético antes da realização do teste. A International Huntington association e a World Federation of Neurology criaram um “guidelines”⁶¹ sobre as recomendações que devem ser fornecidas aos pacientes. As

recomendações refletem princípios éticos baseados no conhecimento e nas técnicas atuais da genética molecular, e são as seguintes:

1. Todo indivíduo que quiser fazer o teste deve receber informações atualizadas e relevantes, para, informado, dar seu consentimento voluntário.
2. Fazer o teste é uma decisão única e exclusiva do indivíduo interessado. Não devem ser consideradas solicitações de terceiros - familiares do indivíduo ou não.
3. O participante deve ser encorajado a escolher uma pessoa para acompanhá-lo em todas as etapas do processo de teste: A etapa pré-teste, a realização do teste, a comunicação do resultado e a etapa pós-teste.
4. O teste e o aconselhamento devem ser feitos em unidades especializadas em aconselhamento genético, conhecedoras dos aspectos de genética molecular da doença de huntington de preferência em um departamento universitário. Esses centros devem, trabalhar em estrita colaboração com organizações leigas do país.

Diagnóstico pré-natal: Em portadores da mutação da DH o diagnóstico pré-natal altera o risco do feto de 50% para próximo de 0 a 100%. A maioria dos serviços de genética não realiza o diagnóstico pré-natal devido ao impacto que este pode ocasionar nos pais da criança, e além de ser um exame invasivo, não provocará nenhuma mudança quanto ao manejo da criança, preferindo realizar o aconselhamento^{20,62,63,64}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico da doença de Huntington nem sempre é fácil, principalmente quando os pacientes se encontram em um dos três seguintes grupos, nos quais os erros diagnósticos são freqüentes¹:

- Pacientes com quadro clínico de coreia de huntington sem uma história familiar positiva para esta síndrome;
- Pacientes com risco de desenvolver a coreia de huntington e que apresentam-se sem movimentos coreicos mas com sintomas psiquiátricos não devidos a coreia de Huntington;
- Pacientes com coreia provocada por outra doença;

Uma variedade de outras doenças podem provocar sintomas de coreia ou distonia, estando algumas delas associadas com demência.

A neuroacantocitose é a patologia mais freqüentemente confundida com coreia de Huntington, pois ela provoca demência, movimentos involuntários e atrofia do núcleo caudado. A neuroacantocitose é uma doença genética rara que acomete adultos jovens, caracterizada por defeitos nas membranas plasmáticas. Ela pode ser diferenciada da DH, pois a neuroacantocitose é acompanhada por alterações morfológicas nos eritrócitos que formam acantócitos, miopatia, epilepsia e elevação nos índices de fosfocreatinoquinase (CPK). Os nervos periféricos são

comprometidos com perda ou diminuição dos reflexos tendinosos. A principal manifestação psíquica da neuroacantocitose é a auto-mutilação¹.

Outra afecção que manifesta-se com movimentos coreiformes é a coréia de Sydenhan que pode ser confundida com a forma juvenil da DH, pois ambas desenvolvem-se em torno dos 5 a 15 anos de idade. A coréia de Sydenhan apresenta-se como uma manifestação tardia da febre reumática, e ao contrário das outras manifestações como artrite, cardite, eritema marginato que costumam aparecer 2 semanas após um quadro de infecção por Streptococos Beta-hemolítico, a coréia pode aparecer até 6 meses após o quadro infeccioso. Ao se suspeitar de Coréia de Sydenhan, é mandatória a investigação de um quadro passado recente de infecção, geralmente faringite, e a realização um cuidadoso exame cardíaco e articular. A investigação de história familiar e a principal maneira de iniciar um diagnóstico diferencial entre os dois tipos de coréia, e a importância do diagnóstico correto é devido ao fato de que o prognóstico e o manejo da duas situações é completamente diferente¹.

Outras situações que causam coréia em adultos incluem coreoatetose paroxística, coréia gravídica, hipertireoidismo, lúpus eritematoso sistêmico, policitemia vera, neurosífilis, coréia senil benigna, esclerose múltipla, infartos dos gânglios da base, encefalite, doença de Wilson (degeneração hepatolenticular), atrofia dentatorubropalidal, doença de Newmann-Pick, doença de Creutzfeldt-Jacob, doença de Lesch-Nyhan, coréia familiar benigna, discinesias tardias provocadas por drogas e efeitos adversos de fármacos (estrogênios, carbamazepina, fenitoína, anticolinérgicos e anfetaminas)¹.

TRATAMENTO

A doença de Huntington é uma enfermidade incurável, cuja progressão não pode ser interrompida, sendo que o tratamento é puramente sintomático. A terapia farmacológica, com drogas bloqueadoras dos receptores dopaminérgicos, como as fenotiazinas ou o haloperidol, pode controlar a discinesia e alguns dos distúrbios comportamentais. O tratamento com haloperidol, em geral, começa com uma dose de 1mg administrada uma ou duas vezes por dia. A dosagem pode ser aumentada a cada três ou quatro dias, conforme necessário ⁵⁸. Todavia, esses fármacos podem induzir um quadro de discinesia tardia superposta ao distúrbio crônico, devendo ser utilizados apenas se absolutamente necessários ⁴¹. É sugerido que a coréia só deve ser tratada quando funcionalmente incapacitante, utilizando-se, então, as menores doses possíveis de haloperidol e deixando de medicar em vários dias alternados³¹. A forma juvenil da doença é provavelmente mais bem tratada com medicamentos antiparkinsonianos³¹.

O emprego de agentes ansiolíticos e antidepressivos pode ser útil em alguns pacientes ⁴¹.

A diminuição do desempenho no trabalho, a incapacidade de lidar com as responsabilidades domésticas, a depressão, a irritabilidade e o descontrole emocional são manifestações freqüentes nos pacientes com DH. A magnitude do quadro clínico determina notável redução da qualidade de vida dos doentes podendo, também, abalar a estrutura familiar do paciente. A complexidade dos

distúrbios apresentados na DH exige o emprego de abordagens terapêuticas abrangentes, sendo recomendado, além dos cuidados médicos, a utilização de terapias incluindo integração sensorial, ocupacional e física ⁹.

Os aspectos genéticos da DH devem ser discutidos com franqueza com os pacientes para fornecer um aconselhamento tanto ao doente quanto a seus familiares ⁴¹.

CONCLUSÃO

A DH é a mais comum doença neurodegenerativa hereditária. Apesar de ter sido descrita no século passado, os mecanismos moleculares envolvidos na gênese desse distúrbio ainda não foram suficientemente esclarecidos. Sabe-se que ela é uma doença autossômica dominante com penetrância completa e que a anormalidade ocorre em um gene específico do cromossomo 4. A DH é uma moléstia que se caracteriza por aparecimento tardio, tendo manifestações clínicas severas que comprometem dramaticamente a qualidade de vida dos doentes. Trata-se de uma afecção de evolução progressiva, sendo que ainda não se dispõe de um tratamento específico, o que enaltece a importância de uma abordagem multidisciplinar do doente.

O diagnóstico genético da DH, em verdade, envolve aspectos complexos que devem ser analisados e discutidos tanto com o doente quanto com seus familiares. O aconselhamento genético é imprescindível devido a potencial capacidade de modificar o planejamento familiar, especialmente nos casos em que um dos progenitores é portador da mutação genética causadora da DH.

Em suma, clarifica-se diante de nossos olhos, a imprescindibilidade da atitude efetiva da equipe médica no que tange a otimização do diagnóstico, manejo e aconselhamento genético dos pacientes com DH.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Collins RC:Doença de Huntington e ataxias hereditárias.In Collins RC. Neurologia. Philadelphia, W.B Saunders Company.Primeira edição,1997.
- 2-Huntington G. On chorea. Medical and Surgical Reporter 1872;26:317-21.
- 3-Aylward EH, Li Q, Stine OC, Ranen N, Sherr M et al. Longitudinal change in basal ganglia volume in patient with Huntington's disease. Neurology 1997;48:394-399.
- 4-Anton G. Uber die Beteiligung der grossen basalen Gehirnganglien bei Bewegungsstorungen und insbesondere bei Chorea.Jahrbucher Psychiat Neurol1896; 14:141-81.
- 5-Lanois M, Paviot J. Deux cas de Chorée hereditaire avec aotopsies. Arch Neurol 1897;4:333-4.
- 6-Alzheimer . Uber die anatomische Grunlage der Huntingtonischen Chorea und der choreatischen Bewegungen uberhaupt(abstract). Neurol Cbl 1911;30:891-2.
- 7-Gusella JF, Wexler NS, Coneally PM, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to huntington's disease. Nature 1983;306:234-7.
- 8-Huntington's Disease Colaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell 1993;72:971-83.

9- Hayden MR, Kremer B: Basal ganglia Disorders. In: Rimoin AI, Connor JM, Pyeritz RE. Emery's and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, volum 2, 3th, 2197-2219.

10- Penney JB, Young AB, Shoulson I, et al: Huntington's disease in Venezuela: 7 years of follow-up on symptomatic and asymptomatic individuals. Mov Disord 5:93-9,1990

11- Willard. TM. Padrões de herança monogênica. In Willard TM. Thompson e Thompson Genética Médica. Quinta edição.pág. 38-68.Rio de Janeiro-RJ,1991.

12- Jorde LB: Genética Médica, Rio de janeiro, Guanabara Koogan, 2000.

13- Narain Y et al; A molecular investigation of true dominance in Huntington's disease. J Med Genet, october 1999.

14- Mueller RF; Young ID. Single gene disorders. In Young ID, Mueller RF. Emery's Elements of Medical Genetics, cap. 20, pag 265-66. Hong Kong,1998.

15- Illarioshkin SN, Igarashi S, Onodera O. Trinucleotide Repeat Length and Rate of Progression of Huntington's Disease. Annals of Neurology, vol. 36, no.4, october 1994

16- Schilling G, et al; Expression of the Huntington's disease (IT15) protein product in HD patients. Hum Mol Genet, august 1995; 48: 1365-1371.

17-Li XJ, Li SH, Sharp AH, et al. A huntingtin- associated protein enriched in brain with implications for pathology.Nature 1995;378:398-402.

18-Benitez J. Genetic basis in Huntington disease. Neurologia 1999;14:172-179

- 19- Gelehrtez TD. Anatomy of the human genome; Gene mapping, linkage and positional cloning. In Principles of Medical Genetics , segunda edição. Baltimore, Williams e Wilkins, 1998.
- 20- Hersh S et al. The Neurogenetics Gene: Testing for the Huntington's Disease mutation. Neurology, January 1994; 44:1369-1373.
- 21- Furtado S, Suchwsky O, Rewcastle NB, Graham L, Klimek ML, Garber A. Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease. Annals of Neurology 1996;39:132-136.
- 22-Tamminga, CA. Huntington's disease: From gene to Pathophysiology. Am J Psychiatry 154:8, August 1997.
- 23-Society of Neuroscience-Brain Briefings.www.sfn.org/briefings/huntingtons.htm.
- 24- Laccone F et al; A recurrent expansion of a maternal allele with 36 CAG repeats causes Huntington disease in two sisters. Am J Hum Genet, march 2000; 66:1145-1148.
- 25- Villaume I, et al. Genetic polymorphisms adjacent to the CAG repeat influence clinical features at onset in HD. J Neurol Neurosurg Psychiatry, december 1997; 64: 758-762.
- 26- Goto J et al. Molecular genetics of Huntington disease. Department of neurology, Tokyo, Abstract, december 1995.
- 27- Bozza A et al; Expansion of a (CAG)_n repeat region in a sporadic case of HD. Acta Neurol Scand, august 1995.
- 28- Martin JB et al. Molecular Genetics in Neurology. Ann Neurol, July 1993; 34: 757-773.

- 29- Siam J, Youndin MBH. Neurotransmitters and disorders of the Basal Ganglia. In Siegel GJ, Agranoff BW, Alberts BW. Basic Neurochemistry; pag.944-45. New York: Lippincott-Raven, 1998.
- 30- Leone O, et al; Analysis of the (CAG)_n repeat at the IT15 locus in a population from Calabria (southern Italy). Hum Biol, october 1997.
- 31- Adams RD, Victor M: Neurologia. 5 edição, São Paulo, 1996.
- 32- Gourfinkel MD et al; Differential distribution of the normal and Mutated Forms of Huntingtin in the Human Brain. Ann Neurol, july 1997; 42:712-719.
- 33-Reddy PH et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's Disease. Trends Neurosci, June 1999, 22:6, 248-255.
- 34- Martin WRW et al. Cortical glucose metabolism in HD. Neurology, 1992; 42: 223-229.
- 35- Vonsattel JPMD, et al ; Neuropathological classification of Huntington's Disease. Journal of neuropathology and experimental Neurology, november 1985;44:559-577.
- 36-Burke jr, Enghild JJ, Martin ME, et al.DRPLA proteins selectively interact with the enzyme GAPDH. Nat Med 1996;2:347-50.
- 37-DiFiglia M, Sapp E, Chase KO, et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. Science 1997;277:961-75.
- 38-Guyton AC, Hall JE. O cerebelo, os gânglios da base e o controle motor global. In Guyton AC: Tratado de fisiologia Médica, 9th ed. .Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ, 1996.

- 39- Koroshetz WJ, Myers R, Martin JB: Huntington's disease. In: Rosenberg R, Pruisner SB, DiMauro S, Barchi RL, Kunke LM, editors. The molecular and genetic basis of neurologic disease. Boston: Butterworth-Heinemann, 1993: 737-52.
- 40- Sprengelmeyer R, Lange H, Hömberg V: The pattern of attentional deficits in Huntington's disease. *Brain* 118:145-152, 1995.
- 41- Jankovic J: Os distúrbios extrapiramidais. In: Bennet JC, Plum F. Cecil Tratado de Medicina Interna, volume2, 20 edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997.
- 42- De Boo GM, Tibben A, Lanser JBK, et al: Early cognitive and motor symptoms in identified carriers of the gene for Huntington's disease. *Arch Neurol* 54:1353-57, 1997.
- 43-Kaplan IK, Sadock BJ. Compêndio de Psiquiatria, Sexta edição, 1993, pag.857-58.
- 44- Folstein SE, Leigh RJ, Parhad IM, Folstein M: The diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 36:1279-83, 1986.
- 45- Nance MA: Genetic testing of children at risk for Huntington's disease. *Neurology* 49:1048-53, 1997.
- 46- Myers RH, Vonsattel JP, Stevens TH, et al: Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington's disease. *Annals of Neurology* 25:252-9, 1988.
- 47- Louis ED, Lee P, Quinn L, Marder K: Dystonia in Huntington's disease: prevalence and clinical characteristics. *Mov Disord* 14/1:95-101, 1999.
- 48- Willingham DB, Koroshetz WJ: Evidence for dissociable motor skills in Huntington's disease patients. *Psychobiology* 21:173-82, 1993.

- 49- Myers RH, Sax DS, Koroshetz WJ, et al: Factors associated with a slow progression in Huntington's disease. *Arch Neurol* 48:800-4, 1991.
- 50- Kirkwood SC, Siemers E, Bond C, et al: Confirmation of subtle motor changes among presymptomatic carriers of Huntington's disease gene. *Arch Neurol* 57/7:1040-4, 2000.
- 51- Kirkwood SC, Siemers E, Stout JC, et al: Longitudinal cognitive and motor changes among presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Arch Neurol* 56/5:563-8, 1999.
- 52- Josiassen RC, Curry L M, et al: Development of neuropsychological deficits in Huntington's disease. *Arch Neurol* 40:791-796, 1983.
- 53- Jason GW, Suchowersky O, Pajurkova EM, et al: Cognitive manifestations of Huntington disease in relation to genetic structure and clinical onset. *Arch Neurol* 54:1081-8, 1997.
- 54- Foroud T, Siemers E, Kleindorfer D, et al: Cognitive scores in carriers of Huntington's disease gene compared to noncarriers. *Annals Neurology* 37:657-664, 1995.
- 55- Burke JR, Enghild JJ, Martin ME, et al: Huntintin and DRPLA proteins selectively interact with the enzyme GAPDH. *Nat Med* march, 1996.
- 56- Rosenblatt A, Margolis RL, Becher MW, et al: Does CAG repeat number predict the rate of pathological changes in Huntington's disease? *Annals of Neurology* 44:708-709, 1998.
- 57- Podol K, Caspary P, Lange HW, et al: Language functions in Huntington's disease. *Brain* 111:1475-1503, 1988.

58- Aminoff MJ. Nervous System. In Current Medical Diagnosis and treatment- MacGraw-Hill, USA, 2000.

59-Laccone F, Engel U, Holinski-Feder E, Weigell-Weber M, Marczinek K, Nolte D, Morris-Rosendahl D. J., Fuchs K , Weirich-Schwaiger H. DNA analysis of Huntington's disease: Five years of experience in Germany, Austria and Switzerland. Neurology 1999;53:801-806.

60- Lima e Silva TC, Serra HG, Bertuzzo CS, Lopes-Cendes I. Molecular Diagnosis of Huntington disease in Brazilian Patients. Arq Neuropsiquiatr 2000;58:11-17.

61-Broholm J. Guidelinjes for the molecular genetic predictive test in Huntington's disease. Neurology 1994;44:1533-36.

62-Taylor CA, Myers RH. Long-term impacct of Huntington disease Linkage Testing. American journal of Medical Genetics. 1997;70:365-70.

63-Tarja-Brita RW, Lundin A, Bäckman L et al. Reaction to Predictive Testing in Huntington disease: Case reports of Coping with a new Genetic Status. American Journal of Medical Genetics 1997;73:356-365.

64-Kromberg JG, Krause A, Spurdle AB, Temlett JA. Utilisation of predictive, prenatal and diagnostic testing for Huntington disease in Johannesburg. South Afr Med J 1999;89:7,774-8.