

- terations in a rat model of Huntington's disease. *Exp Neurol* 2000; 163: 430-9.
77. Longo FM, Woo JE, Mobley WC. Purification of nerve growth factor. In Rush RA, ed. *Nerve growth factors*. New York: John Wiley & Sons; 1989. p. 3-30.
 78. Kang UJ, Frim DM. Gene therapy for Parkinson's disease: review and update. *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8: 1-14.
 79. Latchman D. Herpes virus vectors for gene therapy in the nervous system. *Biochem Soc Trans* 1999; 27: 847-51.
 80. Baekelandt V, Strooper B, Nuttin B, Debyser Z. Gene therapeutic strategies for neurodegenerative diseases. *Curr Opin Mol Ther* 2000; 2: 540-54.
 81. Castro MG, David A, Hurtado-Lorenzo A, Suwelack D. Gene therapy for Parkinson's disease: recent achievements and remaining challenges. *Histol Histopathol* 2001; 16: 1225-38.
 82. Freese A, Stern M, Kaplitt MG, O'Connor WM, Abbey MV, O'Connor MJ, et al. Prospects for gene therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 469-88.
 83. Tajreza A, Borlongan CV, Faull RL, Williams CE, Clark RG, Gluckman PD, et al. Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases. *Prog Neurobiol* 2000; 60: 409-7.
 84. Bemelman AP, Horellou P, Pradier L, Brunnet I, Pand-Mallet JC. Brain derived neurotrophic factor in an excitotoxic rat model of Huntington's disease, as demonstrated by adenoviral gene transfer. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 2987-97.

CÉLULAS ESTROMALES DE LA MÉDULA ÓSEA: UNA FUENTE TERAPÉUTICA ALTERNATIVA EN LA RESTAURACIÓN DE ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Resumen. Objetivo. Demostrar las capacidades de las células de la médula ósea para limitar o desacelerar el daño y la degeneración neuronal crónica que se producen en las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SNC), además de la potencialidad del método para suministrar otras sustancias o material genético. Desarrollo. La búsqueda de nuevas fuentes de células que conserven la capacidad de dividirse y diferenciarse hacia distintos fenotipos celulares, abre enormes oportunidades en el tratamiento restaurador de estas entidades. En este sentido, las células de la médula ósea, especialmente las células madre estromales, han demostrado que conservan un alto potencial de diferenciación para originar distintas estirpes celulares características del cerebro (neuronas, astrocitos y glías), así como la capacidad de restablecer la población de células madre cuando se estimulan adecuadamente. Conclusiones. Los futuros estudios experimentales tendrán como propósito la búsqueda de nuevas vías para mejorar la composición, viabilidad y diferenciación de las células que se implanten y evaluarán su efecto sobre las enfermedades del SNC. [REV NEUROL 2003; 37: 752-8]

Palabras clave. Células estromales. Hematopoyéticas. Isquemia de ganglios basales. Médula ósea. Trasplante.

CÉLULAS ESTROMAIS DA MEDULA ÓSSEA: FONTE TERAPÊUTICA ALTERNATIVA NA RESTAURAÇÃO DE DOENÇAS DEGENERATIVAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Resumo. Objectivo. Demonstrar a capacidade das células da medula óssea para limitar ou desacelerar a lesão e a degeneração neuronal crónica que se produz em doenças degenerativas do sistema nervoso central (SNC), para além da potencialidade do método para administrar outras substâncias ou material genético. Desenvolvimento. A busca de novas fontes de células que conservem a capacidade de dividir-se e diferenciar-se em distintos fenótipos celulares, abre enormes oportunidades no tratamento restaurador destas entidades. Neste sentido, as células da medula óssea, especialmente as células mãe estromais, demonstraram conservar um elevado potencial de diferenciação e originar distintas estirpes celulares características do cérebro (neurónios, astrócitos, glias), assim como a capacidade de restabelecer a população de células mãe quando adequadamente estimuladas. Conclusões. Os estudos experimentais no futuro terão como propósito a busca de novos caminhos para melhorar a composição, viabilidade e diferenciação das células que se implantarão e avaliarão o seu efeito em doenças do SNC. [REV NEUROL 2003; 37: 752-8]

Palavras chave. Células estromais. Hematopoiéticas. Isquemia dos gânglios da base. Medula óssea. Transplante.

Características clínicas y neuropsicológicas de la enfermedad de Huntington: una revisión

J.C. Arango-Lasprilla^a, J. Iglesias-Dorado^b, F. Lopera^a

CLINICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HUNTINGTON'S DISEASE: A REVIEW

Summary. Introduction. Huntington's disease is a dominant autosomic neurodegenerative disorder. This article's objective is to provide an up-to-date description of the clinical and neuropsychological manifestations over the course of the disease. Method. According to clinical studies, the main characteristics of Huntington's disease include motor deficits, psychiatric problems and cognitive deficits. Many investigations have shown that a fronto-subcortical circuit dysfunction is responsible for these deficits. As the disease progresses, patients tend to have more cognitive difficulties which include attention/concentration problems, slowed cognitive processing, memory and language deficits, visuo-spatial problems and executive functioning difficulties. Conclusion. Studies with asymptomatic carriers of Huntington's disease have shown that cognitive deterioration may begin long before a clinical diagnosis of the disease is possible. [REV NEUROL 2003; 37: 758-65]

Key words. Basal ganglia, caudate nucleus and putamen. Dementia. Huntington's disease. Neuropsychological evaluation.

Recibido: 09.01.03. Recibido en versión revisada: 03.06.03. Aceptado: 08.07.03.

^a Grupo de Neurociencias. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. ^b Departamento de Psicología Biológica y de la Salud. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Arango-Lasprilla. 317 Sussex Fair. Rochester Hills, MI 48309-2065. USA. E-mail: lasprilla50@hotmail.com

Agradecimientos. A la Agencia Española de Cooperación Internacional, por la beca otorgada a J.C. Arango-Lasprilla, y a F. Lopera, por la colaboración prestada por el programa de sostenibilidad 2001-2003 de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia).

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante y progresiva [1], que se manifiesta a través de alteraciones neurológicas y psiquiátricas y trastornos cognitivos [2,3]. Dicha enfermedad lleva este nombre en memoria del Dr. George Huntington, quien en 1872 realizó la primera descripción de la enfermedad. Durante mucho tiempo se ha conocido con el nombre de 'corea' —palabra de origen griego que significa 'danza'— de Huntington, debido a que una de las principales características clínicas de esta enfermedad son los movimientos involuntarios (coreoatetosis); sin embargo, en la actualidad se ha optado por la denominación de EH, ya que no todos los pacientes afectados presentan corea [4].

El gen asociado a la EH se descubrió en 1993 [1]. Localizado en el brazo corto del cromosoma 4, se denomina IT15 y contiene una expansión de repeticiones de nucleótidos: la repetición trinucleica de citosina, adenina y guanina (GAC). El número de repeticiones de dicho triplete es el que determina la aparición de la enfermedad: en los cromosomas normales hay entre 9 y 39 repeticiones, aunque la mayoría suelen contener menos de 30 (18-19 de media); las personas que han heredado dicho gen de manera anormal presentan un número de tripletes GAC superior a 39 (hasta 120 o más).

La edad de inicio de la sintomatología se sitúa dentro de un amplio intervalo, que puede ir desde los 10 hasta los 60 años o más. Numerosos investigadores afirman que es frecuente que aparezca en edades medias de la vida, entre los 35 y los 50 años, con una edad promedio de vida restante de 10-20 años, y afecta de igual forma a hombres y a mujeres [5,6].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas que definen la EH son los trastornos motores, las alteraciones psiquiátricas y el deterioro cognitivo [7,8]. Los trastornos motores son los síntomas más llamativos de esta enfermedad en los estadios iniciales. Suelen manifestarse en forma de tics, que se pueden acompañar de ciertos estados de agitación y perjudicar la vida cotidiana del paciente; paulatinamente, dichos movimientos son cada vez más frecuentes, y se hacen finalmente evidentes en la cabeza, el cuello y las extremidades. Los pacientes terminan por manifestar marcadas alteraciones al caminar, hablar o comer, e incluso, también es frecuente que presenten rigidez, bradicinesia o acinesia [9], distonía, trastornos de los movimientos voluntarios [10,11] y de los oculares, principalmente de los movimientos sacádicos [12].

Como acaba de mencionarse, los trastornos psiquiátricos son también manifestaciones frecuentes de la EH [7,13]. Su prevalencia varía entre un 35 y un 73% de los pacientes [14]; sin embargo, no suelen seguir el mismo patrón en todos los casos y, más que específicos, suelen abarcar una gran variedad de trastornos, como síntomas esquizoideos, depresión, ansiedad, trastornos de personalidad, irritabilidad, impulsividad, abuso de sustancias, trastornos de la conducta sexual, apatía, agresividad, drogodependencia y fobias [7,15,16].

Los trastornos cognitivos en la EH suelen seguir el patrón prototípico de alteración subcortical, descrito inicialmente por Albert et al [17], que en la actualidad se ha descrito igualmente en otras enfermedades de afectación subcortical, como la enfermedad de Parkinson (EP) [18], la parálisis supranuclear progresiva [19] y la esclerosis múltiple. Todas estas enfermedades suelen manifestarse a través de alteraciones en el habla (lenguaje disár-

trico), entretardamiento de los procesos mentales (bradifrenia o bradipsiquia) y motores (bradicinesia), alteraciones de la memoria reciente—principalmente se alteran los procesos de recuperación de la información—, problemas de atención, alteraciones visuoespaciales y de las funciones ejecutivas (déficit de planificación y secuenciación) [20,21].

Se ha informado de que existen diferencias entre las formas de inicio juvenil o aparición temprana de la enfermedad (antes de los 20 años) y las de aparición tardía (después de los 55 años). Las formas de inicio juvenil ocurren en un 3-10% de todos los casos de EH [11] y se han asociado con un predominio de transmisión de la enfermedad por vía paterna, mayor presencia de hipocinesia, rigidez y crisis epilépticas [22] y un número mayor de repeticiones de tripletes CAG [23]. Por otro lado, se calcula que entre un 10 y un 15% de las personas portadoras del gen suelen presentar la EH tardíamente [24], lo que se asocia a un predominio de transmisión de la enfermedad por vía materna, menor atrofia neuronal, un curso evolutivo más lento [25,26], presencia de trastornos cognitivos leves e incluso, en algunos casos, ausencia de ellos [27], a lo que hay que añadir una baja frecuencia, de alrededor de un 2%, de crisis epilépticas [28].

Recientemente, Gómez et al [29] realizaron una investigación con el fin de establecer la gravedad de los trastornos cognitivos en tres grupos de pacientes según la edad de inicio de los síntomas motores: un primer grupo con una edad de inicio antes de los 25 años (inicio temprano), un segundo grupo con edades de inicio entre los 26 y los 50 años (inicio medio) y un tercer grupo con edades superiores a los 51 años (inicio tardío). El grupo que presentó un inicio temprano se caracterizó por tener un número mayor de repeticiones de tripletes CAG, mayores alteraciones motoras (rigidez acinética) y menores trastornos cognitivos que los otros dos grupos; sin embargo, presentaron una mayor disfunción prefrontal. El grupo de aparición tardía se pareció más al grupo de inicio medio, por la presencia de corea como principal alteración motora, y fue el que presentó mayores trastornos cognitivos, aunque caracterizados principalmente por una grave disfunción visuoespacial [30].

CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS

Las alteraciones neuropsicológicas que suelen aparecer en la EH se encuadran dentro de lo que se conocía en su momento como demencia subcortical, descrita inicialmente por Albert et al [17]. Actualmente, se utiliza este mismo concepto para nombrar una serie de enfermedades que cursan con un conjunto de cambios neuropatológicos, cognitivos y afectivos similares.

Según Cummings y Benson [20], las principales estructuras cerebrales que suelen alterarse en la demencia subcortical son los ganglios basales y el tálamo, mientras que las estructuras corticales suelen preservarse. **En el plano cognitivo, suelen presentarse trastornos de atención, memoria, capacidad de abstracción, lenguaje y habilidades visuoespaciales, y, a diferencia de las demencias corticales, la alteración no suele manifestarse a través de una afectación afasoprapaxagnósica—lo que suele ser frecuente en estas últimas—.** Afectivamente, suele ser común la presencia de apatía y depresión. Algunas de las principales patologías que se han propuesto que cursan con una afectación subcortical son la EP, la enfermedad de Wilson, las degeneraciones espinocerebelares, los estados lacunares, las pseudodemencias depresivas y la EH [31].

Entre los principales trastornos neuropsicológicos que se han descrito en los sujetos con EH, se encuentran: alteraciones vi-

suoespaciales, déficit en memoria y fluidez verbal, enlentecimiento de los procesos cognitivos y problemas de organización, planificación, secuenciación y flexibilidad cognitiva [32-37]. Por otra parte, Zakzanis [38], tras una revisión de diferentes estudios neuropsicológicos, destacó que los enfermos de Huntington presentan un bajo rendimiento, en comparación con sujetos controles, en las tareas de recuerdo diferido, seguido de tareas de memoria de adquisición, abstracción, flexibilidad cognitiva, destrezas manuales, atención/concentración, así como en habilidades manipulativas y verbales. En todo caso, diferentes investigadores señalan que el perfil de la alteración cognitiva en estos sujetos no parece ser específico ni homogéneo [39], si bien se debe establecer cuáles son las alteraciones neuropsicológicas que se producen en la EH teniendo en cuenta los trastornos a lo largo de diferentes áreas de funcionamiento cognitivo.

Atención y concentración

En el metanálisis realizado para comparar las alteraciones cognitivas encontradas en pacientes con EH, Zakzanis [38] encontró que las pruebas más sensibles para determinar las alteraciones en los procesos de atención y concentración en pacientes con EH fueron el *trail making test*, tanto la parte A como la B [40], y, principalmente, la prueba de lectura de colores del test de Stroop, seguida por la lectura de las palabras del color y, por último, por la lectura de palabras con la inhibición del color.

Por otro lado, Pillon et al [41] estudiaron la gravedad y especificidad de los trastornos cognitivos en cuatro grupos de pacientes: uno con enfermedad de Alzheimer (EA), otro con EH, un tercer grupo con EP y un cuarto grupo con parálisis supranuclear progresiva. Encontraron que el grupo de pacientes con EH presentó un bajo rendimiento en la prueba de control mental y en la prueba de volumen atencional de dígitos, dos pruebas que utilizaron para evaluar los procesos atencionales. En esta última prueba, los pacientes con EH presentaron una puntuación más baja que los pacientes con EA y los pacientes con EP, lo cual, según los autores, pondría de manifiesto en estos sujetos trastornos de concentración. Otros investigadores han observado trastornos de atención focalizada empleando estímulos globales/locales, tanto consistentes como inconsistentes [42], problemas para mantener la atención en una característica determinada de un estímulo y no prestar atención a las demás características [43], trastornos de atención selectiva [44], así como en atención dividida, flexibilidad cognitiva e inhibición de repuesta [45].

Aprendizaje y memoria

Diferentes investigadores han observado que los pacientes con EH presentan trastornos en los procesos de aprendizaje y memoria [46-52]. Algunos han afirmado que dichos trastornos pueden aparecer en etapas preclínicas de la enfermedad, varios años antes de la aparición de los movimientos coreicos [53], y que desde etapas muy tempranas de la enfermedad es frecuente observar un déficit de la memoria auditiva [54]. A medida que evoluciona la enfermedad, suele ser frecuente encontrar alteraciones de la memoria explícita, principalmente en lo que se refiere al aprendizaje y la retención de la información [55], así como en el aprendizaje de habilidades y procedimientos [56]. No obstante, algunos investigadores sostienen que la capacidad de registrar, almacenar y consolidar la información suele preservarse en personas con EH [57], y que su déficit principal es la utilización de estrategias inadecuadas de recuperación de la información [58]. Esto puede ser la causa de que muchos de estos pacientes presenten un bajo

rendimiento en las pruebas de memoria explícita, mientras que su rendimiento suele mejorar ostensiblemente en las tareas de reconocimiento. Sin embargo, estudios recientes plantean que los sujetos con EH, no sólo presentan trastornos en la recuperación de la información, sino que, además, suelen tener afectado, igualmente, el reconocimiento, tanto en la modalidad visual como en la verbal [59].

Pillon et al [60] realizaron un estudio sobre las características de los trastornos de memoria en tres grupos de pacientes, un grupo con EA, un grupo con EP y un grupo de sujetos con EH. Encontraron que no hubo diferencias entre los tres grupos en las tareas de recuerdo libre; sin embargo, los sujetos con EA se caracterizaron por presentar un mayor número de intrusiones y falsos reconocimientos, mientras que en las pruebas de reconocimiento los pacientes con EH y EP mostraron puntuaciones significativamente mayores; sus puntuaciones en las pruebas de memoria se correlacionaron con las obtenidas en los tests sobre funciones ejecutivas, lo cual no ocurría en los sujetos con EA. Los autores concluyeron que el síndrome amnésico encontrado en los sujetos con EA es compatible con la afectación del córtex temporal y del hipocampo, mientras que los trastornos de planificación y de memoria en los sujetos con EH y EP pueden ser el resultado de una disfunción originada en circuitos frontosubcorticales. Por su parte, Salmon et al [61] compararon el rendimiento neuropsicológico de un grupo de pacientes con EA y un grupo de sujetos con EH y encontraron que estos últimos presentaron un peor rendimiento en los subtest de iniciación—principalmente en las pruebas de repetición verbal y de movimientos alternantes—y de atención, mientras que los pacientes con EA presentaron un peor resultado que el grupo de enfermos de Huntington en las pruebas de memoria—particularmente en orientación y recuerdo—. Estos mismos resultados se han replicado en estudios posteriores emprendidos por Paulsen et al [62].

Por otro lado, Zakzanis [38] realizó un metanálisis de 36 estudios publicados en relación con las alteraciones cognitivas de los sujetos con EH, y encontró que las pruebas más sensibles para detectar la disfunción cognitiva en estos sujetos fueron el recuerdo diferido en los test de memoria lógica y la reproducción visual de la escala de memoria Wechsler. Al igual que Pillon et al [60], este autor concluye que los sujetos con EH presentaron un patrón de deterioro de memoria que puede ir de leve a moderado, que sería el producto de trastornos relativos a los procesos de recuperación de la información, debidos principalmente a una disfunción originada en los circuitos frontoestriados.

Lenguaje

En las fases iniciales de la EH, es frecuente que estos pacientes no presenten alteraciones de los procesos lingüísticos [53,54], lo cual sí suele ocurrir en otros tipos de demencia, como es el caso, principalmente, de la EA [63,64]. Además, muchas de las alteraciones lingüísticas que suelen aparecer en los estadios medios y avanzados de la enfermedad pueden entenderse como el resultado de otros cambios neurológicos y neuropsicológicos que suelen presentarse en estos pacientes [65].

Algunos de los hallazgos en sujetos con EH son trastornos, principalmente, del habla espontánea, con pérdida de la iniciativa, disartria, alteraciones en la lectura—principalmente como consecuencia de la disartria—, y problemas de escritura debidos a la presencia de movimientos coreiformes. En los estadios avanzados de la enfermedad, se ha observado disgrafía construccional caracterizada por la presencia de omisiones, perseveraciones y

sustituciones [65]; también se han descrito alteraciones en la organización del sistema lexicosemántico [66], de la complejidad sintáctica dentro de su lenguaje espontáneo y déficit en pruebas de denominación por confrontación y en algunas tareas de comprensión del lenguaje [67].

Por su parte, Gordon e Illes [68], tras analizar mediante un protocolo de evaluación neurolingüística una muestra de 12 pacientes con EH y 24 sujetos controles con riesgo de padecer la enfermedad, encontró que los pacientes con EH se caracterizaban por presentar una menor producción de palabras, una reducción del nivel de complejidad sintáctica, de la línea melódica, de la longitud de la frase, de la agilidad articulatoria y de la forma gramatical, así como también un incremento de los errores parafásicos y una dificultad para encontrar palabras. Como conclusión, estos investigadores consideraron que, a medida que se producen alteraciones neuropatológicas a través de las estructuras del neocórtex (núcleos basales caudado y putamen), se verifican las alteraciones lingüísticas señaladas anteriormente.

En un estudio realizado por Hodges et al [69], con el fin de establecer los trastornos de denominación tanto en pacientes con EA como en pacientes con EH, se encontró que ambos grupos presentaron trastornos de denominación en su lenguaje espontáneo y en tareas de denominación por confrontación, si bien la naturaleza de sus errores era diferente. En el grupo con EH los errores de denominación se relacionaron más con una alteración en el análisis perceptual, mientras que en los sujetos con EA la alteración se produjo en los procesos semánticos.

En otro estudio realizado por Ludlow et al [70], con el fin de determinar los efectos de la EP y la EH en la planificación, iniciación y producción del habla mediante varias tareas, se observó que no hubo diferencias en los tiempos de reacción entre ambos grupos de pacientes y un grupo control. En la EH los cambios se evidenciaron en relación con el control de la duración de las sílabas, la duración de las pausas entre las locuciones y la duración de las oraciones.

Troster et al [71] realizaron una investigación con 20 sujetos con demencia tipo Alzheimer leve, 20 con demencia tipo Alzheimer moderadamente grave, 20 sujetos con EH y 40 controles normales. A todos los grupos se les administró la subescala de fluidez verbal de la *dementia rating scale*, y se encontró que los pacientes con demencia tipo Alzheimer moderadamente grave retienen pocas categorías en los ítems de 'supermercado' y tienden a generar respuestas superordenadas en comparación con el grupo control. Asimismo, la alteración en el conocimiento semántico también se puso de relieve en el bajo rendimiento en la prueba de fluidez verbal por parte de los grupos con EA leve y EH.

Percepción

Se ha descrito que en la EH es frecuente encontrar alteraciones en el control del movimiento voluntario de los ojos, y principalmente en los movimientos sacádicos [12]; sin embargo, el rastreo ocular, la estimación de la distancia y la atención visual suelen preservarse [55].

En un estudio realizado por Brouwers et al [72] con un grupo de pacientes con EA y un grupo de pacientes con EH se encontró que, mientras que los enfermos con demencia tipo Alzheimer presentaban mayores trastornos en tareas que involucran el espacio extrapersonal y en habilidades visuoespaciales, los pacientes con EH mostraron mayores trastornos, principalmente en las tareas de manipulación del espacio personal.

Rouleau et al [73] realizaron una investigación con tres grupos de sujetos: uno con EH, otro con EA y un grupo control de

sujetos ancianos, con el fin de analizar tanto cualitativa como cuantitativamente la ejecución de cada uno de estos grupos en el test del dibujo del reloj. Los resultados mostraron que, cuando la prueba se realizó por orden verbal, tanto los pacientes con EH como los sujetos con EA presentaron déficit significativos en comparación con el grupo control; sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los sujetos con EH y EA cuando se compararon las puntuaciones totales de la prueba. Cuando se analizó cualitativamente la ejecución de los dos grupos con demencia, se encontraron varias diferencias: los pacientes con EH se caracterizaron por presentar un número mayor de dificultades gráficas, en contraste con el número mayor de errores conceptuales que presentaron los sujetos con Alzheimer, lo cual se relacionaba con la gravedad del cuadro demencial. Las perseveraciones y la omisión de estímulos también fueron características de los sujetos con EA; sin embargo, ambos grupos cometieron errores visuoespaciales, mientras que, cuando la prueba se realizó por copia, el grupo de sujetos con EA presentó una marcada mejoría en su rendimiento. Como conclusión, los investigadores manifiestan que los trastornos visuoespaciales son frecuentes en los estadios iniciales de los sujetos con EH y EA, pero que, sin embargo, son diferentes tanto cualitativa como cuantitativamente.

Por otro lado, Jacobs et al [74], tras un estudio realizado con cinco pacientes, sugieren que los enfermos de Huntington presentan trastornos de percepción afectiva y de identificación de caras de personas no familiares. Por su parte, Sprengelmeyer et al [75] encontraron un deterioro significativo en la prueba de emparejamiento de caras no familiares y un marcado deterioro en las tareas de discriminación entre diferentes emociones, como enfado y miedo, así como una incapacidad para reconocer la emoción de asco, lo cual fue más evidente a la hora de reconocer dicha emoción en otras personas que en ellos mismos. Por su parte, Gray et al [76] encontraron, igualmente, trastornos en el reconocimiento de la emoción de asco, pero en un grupo de sujetos que se encontraba en las fases preclínicas de la enfermedad.

Funciones ejecutivas

Desde las primeras descripciones realizadas por Albert et al [17], se ha observado que existe una gran similitud entre los trastornos cognitivos característicos de la demencia subcortical y los que son frecuentes en los pacientes que presentan alteraciones en los lóbulos frontales [77,78]. En la actualidad, gracias a los grandes avances que se han podido realizar en el campo de las neuroimágenes y la neuropatología, se sabe que la corteza frontal presenta una gran cantidad de conexiones con diferentes estructuras, como son los ganglios basales, el tálamo, la amígdala, el córtex entorrinal y el hipocampo [79,80], y que las lesiones a lo largo de estas conexiones o circuitos serían las responsables de muchas de las alteraciones cognitivas (córtex prefrontal dorsolateral) y emocionales (córtex orbitofrontal y cíngulo anterior) que suelen observarse en varias enfermedades neurodegenerativas [31,81-85].

La EH, como se ha indicado con anterioridad, se caracteriza principalmente por una afectación del neocórtex, es decir, de los núcleos caudado y putamen [86,87]. En una investigación realizada por Méndez et al [88] sobre 12 pacientes que presentaban lesiones en el núcleo caudado (11 unilaterales y uno bilateral), se observó que algunos de los principales cambios que desarrollaban estos sujetos fueron apatía, desinhibición o trastornos afectivos mayores, y los cambios cognitivos más evidentes fueron en las tareas que requerían habilidades de planificación y secuencia-

ción; también se encontraron trastornos en el volumen (*span*) atencional, así como una disminución del rendimiento en las pruebas que evaluaban el recuerdo libre en tareas de memoria episódica y semántica, en contraste con una buena capacidad de reconocimiento en las pruebas de memoria. Todo ello, según estos investigadores, es similar a los cambios tanto cognitivos como de comportamiento característicos de los sujetos con EH en estadios iniciales, y se ponen entonces de manifiesto alteraciones en las funciones de las que son responsables los circuitos que van desde el lóbulo frontal al núcleo caudado, el tálamo y viceversa.

En otra investigación desarrollada con el fin de confirmar la hipótesis de la afectación frontoestriada en sujetos con EH, Bäckman et al [89] analizaron la relación existente entre los marcadores dopaminérgicos, el volumen cerebral, tanto de estructuras corticales como del estriado, y el rendimiento en una batería de evaluación neuropsicológica de este tipo de pacientes, en comparación con sujetos controles normales. Los investigadores encontraron que las medidas del volumen del lóbulo frontal y la dopamina en el estriado mostraban una fuerte y muy consistente relación con el rendimiento cognitivo de los pacientes. Concluyeron que estos resultados son consistentes con la hipótesis de que la EH constituye una demencia de afectación frontoestriada que conlleva alteraciones en las estructuras y vías involucradas en los circuitos anteriormente comentados.

Algunos de los principales trastornos cognitivos que se han encontrado en los pacientes con EH y que pueden asociarse a alteraciones en los circuitos frontosubcorticales son: alteraciones en la organización, secuenciación y planificación del comportamiento [90,91], falta de flexibilidad cognitiva y de comportamiento [54,92], de razonamiento y fluidez verbal [89,91-93], y también trastornos de memoria de trabajo [55]. Por otro lado, se ha encontrado que los pacientes con EH presentan un rendimiento peor en diferentes test cognitivos que resultan ser sensibles a las alteraciones frontosubcorticales [91,92], como son el test de la torre de Londres [50,94], el test de clasificación de tarjetas del Wisconsin [38,54,94], el test de abstracción [38], el test de colores denominado Stroop [29,92], el test de fluidez verbal (una categoría y una letra), el *trail making test* (parte A y B), el test de dígito-símbolo y el test de dígitos, tanto en progresión como en regresión [29].

PROCESO EVOLUTIVO

Uno de los principales intereses de los investigadores de la EH es conocer si las personas portadoras de la alteración genética presentan algún perfil preclínico característico que los diferencie de los sujetos sanos no portadores, lo cual sería muy importante para poder establecer el diagnóstico y un posible tratamiento preventivo lo antes posible, antes incluso de la presentación del cuadro clínico. En particular, se han realizado múltiples investigaciones con el fin de poder determinar si los sujetos portadores de la expansión presentan alteraciones neuropsicológicas antes de que la enfermedad se haga evidente (estadio preclínico) o si, por el contrario, los trastornos neuropsicológicos suelen hacer su aparición al mismo tiempo o poco después de que al sujeto se le realice el diagnóstico clínico de la enfermedad [95]. Asimismo, se ha estudiado cuál es el curso evolutivo de ésta y qué factores pueden influir en su pronóstico.

Muchos de los estudios realizados en sujetos asintomáticos con alto riesgo de desarrollar la EH (familiares de enfermos) han sugerido la existencia de una gran variedad de trastornos preclínicos en diferentes dominios cognitivos, tales como: la coordi-

nación tantomotora [96], la memoria visual [97], la inteligencia –principalmente en los subtests de dígito-símbolo e historietas del WAIS– [53,90,98-101], las habilidades visuoespaciales [54,98] y visuomotoras [102], la memoria visuoespacial [103], las funciones ejecutivas [103,104], las praxias constructivas [103,105], la memoria verbal [105-107], el aprendizaje [104,108], la función motora [109], la atención (cambio del foco atencional), el reconocimiento de la expresión emocional de asco [76] y la fluidez verbal [105,110]. Sin embargo, en otros estudios no se han encontrado dichos trastornos [111-120].

Tal divergencia podría deberse a que 18 de los estudios anteriormente citados se realizaron con sujetos asintomáticos que habían tenido previamente confirmación genética, en 10 de los cuales se informó la presencia de trastornos preclínicos [76,98-101,104,106,108-110] y en ocho no se encontraron alteraciones [111-114,117-120]. Otro aspecto que también puede explicar las divergencias es la gran variedad del tamaño de las muestras estudiadas, que osciló entre 14 casos en el estudio de Rosenberger et al [104] y 171 casos en el estudio de Kirkwood et al [100]. Pero, sobre todo, hay que destacar la heterogeneidad de las pruebas neuropsicológicas aplicadas para evaluar las distintas funciones en cada caso, así como la falta de consideración de factores diferenciales tan importantes como son el nivel intelectual premórbido de los sujetos, su distinto nivel educativo y la edad en el momento de la evaluación neuropsicológica.

Otro aspecto que últimamente recibe especial atención es conocer el proceso evolutivo que cursa la EH desde el momento en que se hace el diagnóstico hasta las últimas fases de la enfermedad; sin embargo, son muy pocos los estudios que se han realizado al respecto [121-124]. Después de revisar los diferentes estudios, lo que sí parece claro es que, a partir del inicio de los primeros síntomas, la EH suele transcurrir a lo largo de tres fases evolutivas, cada una con una duración media de 5 años [24]. Una primera fase se caracteriza por la presentación inicial de síntomas psiquiátricos y neurológicos, entre los cuales la corea suele ser más prominente que otros trastornos motores; además, se observan trastornos cognitivos, principalmente de la memoria a corto plazo, y en las funciones ejecutivas, aunque el paciente conserva su autonomía e independencia. La segunda fase se caracteriza por la existencia de una alteración motora más generalizada, el aumento de las conductas agresivas, un aumento lento de los trastornos cognitivos en distintas áreas y una mayor discapacidad funcional, todo lo cual suele acompañarse de problemas laborales y de dependencia para la realización de ciertos tipos de actividades, y se incrementa la carga, tanto física como psicológica, que supone el enfermo dentro del grupo familiar. En una tercera y última fase, la alteración motora suele hacerse más grave e incapacitante, puesto que se suelen generalizar más los movimientos involuntarios en diferentes partes del cuerpo; además, aumentan los problemas de conducta y se acentúan las alteraciones de la memoria y el lenguaje. El paciente se vuelve prácticamente dependiente e incapaz de llevar una vida autónoma, y requiere atención y cuidados constantes, ya que también suelen producirse incontinencia urinaria y pérdida de peso; con todo ello, la carga para los familiares es mayor, sobre todo físicamente.

Con el objeto de clarificar la progresión de los síntomas en los estadios iniciales y moderados de la enfermedad, Kirkwood et al [123] realizaron una entrevista a los familiares de 1.238 enfermos de Huntington que tuvieran un mínimo de seis años de historia de la enfermedad. Estos autores propusieron seis períodos evolutivos, caracterizados cada uno de ellos por el inicio de diferentes síntomas: un primer estadio (síntomas iniciales) se identificó por la presencia de movimientos involuntarios; un segundo estadio (sín-

tomas tempranos), por el inicio de síntomas mentales y emocionales, tales como tristeza, depresión e irritabilidad; un tercer estadio (síntomas tempranos medios) incluyó torpeza motora, problemas sexuales, falta de motivación y paranoia; en el cuarto estadio (medio) se produjo una gran variedad de síntomas, tanto motores como emocionales-conductuales o cognitivos, incluyendo inestabilidad motora, dificultad para agarrar objetos y para pasear, cambios en el patrón de sueño, delirios, alucinaciones, declive intelectual y pérdida de memoria; en el quinto estadio (medio-tardío), los individuos afectados mostraban pérdida de peso y déficit de expresión verbal, y en el último estadio (tardío), los pacientes presentaban, además, pérdida del control de los esfínteres.

Es importante destacar que algunos investigadores han encontrado una correlación significativa positiva entre el número de repeticiones GAC y la aparición temprana y la progresión de los síntomas clínicos de la enfermedad [125-127]. Otros autores han sugerido que los déficit intelectuales son el principal factor de reducción de la capacidad funcional en estos pacientes [128], mientras que la neumonía, los déficit nutricionales, los trastornos mentales, los problemas vasculares, la intoxicación y la vio-

lencia se consideran las principales causas de muerte en estas personas [129,130].

CONCLUSIONES

La EH es un trastorno neurodegenerativo que se transmite con un patrón de herencia autosómica dominante de penetrancia completa. Los estudios clínicos destacan como características principales de esta enfermedad la presencia de trastornos motores y alteraciones psiquiátricas y cognitivas. Conforme progresa el cuadro clínico, los sujetos con EH suelen presentar una amplia variedad de trastornos cognitivos, que incluyen: alteraciones de atención/concentración, disminución de la velocidad del procesamiento cognitivo, deficiencias del lenguaje y la memoria, alteraciones visuoespaciales y problemas ejecutivos. Los estudios emprendidos con sujetos asintomáticos han demostrado que el deterioro de los procesos cognitivos puede comenzar a producirse mucho antes de que se pueda realizar un diagnóstico clínico de la enfermedad. La responsable de la aparición de muchos de dichos déficit es una disfunción de los circuitos frontosubcorticales.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-83.
2. Carrasco LH, Mukherji CS. Atrophy of corpus striatum in normal male at risk of Huntington's chorea. *Lancet North Am Ed* 1986; 1: 1388-9.
3. Paulsen JS, Zhao H, Stout JC, Brinkman RR, Guttman M, Ross CA, et al. Clinical markers of early disease in persons near onset of Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57: 658-62.
4. Weiner WJ, Lang AE. Huntington's disease. In Weiner WJ, Lang AE, eds. *Mov Disord: a comprehensive survey*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing; 1989. p. 239-345.
5. Folstein SE, Leigh RJ, Parhad IM, Folstein MF. The diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 1986; 36: 1279-83.
6. Siemers E. Huntington disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 308-10.
7. Cummings JL. Behavioral and psychiatric symptoms associated with Huntington's disease. *Adv Neurol* 1995; 65: 179-86.
8. Lopera F, Pineda N, Moreno S, Durango L, García F, Carvajal L, et al. Enfermedad de Huntington en familias antioqueñas. *Acta Neurológica Colombiana* 1999; 15: 87-96.
9. Sánchez R, Kunig GA, del Barrio A, de Yébenes JG, Vontobel P, Leenders KL. Bradykinesia in early Huntington's disease. *Neurology* 2000; 54: 119-24.
10. Murgod U, Saleem Q, Anand A, Brahmachari SK, Jain S, Muthane U. A clinical study of patients with genetically confirmed Huntington's disease from India. *J Neurol Sci* 2001; 190: 73-8.
11. Quarrel O, Harper P. The clinical neurology of Huntington's disease. In Harper P, ed. *Huntington's disease*. 2 ed. London: WB Saunders; 1996. p. 31-73.
12. Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, Lasker AG, Jensen BA. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983; 33: 1268-75.
13. Craufurd D, Thompson J, Snowden J. Behavioral changes in Huntington disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 219-26.
14. Morris M. Psychiatric aspects of Huntington's disease. In Harper PS, ed. *Huntington's disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 81-126.
15. Mindham RHS, Steele C, Folstein MF, Lucas J. A comparison of the frequency of major affective disorder in Huntington's disease and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 1172-4.
16. Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric aspect of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 310-4.
17. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 121-30.
18. Ostrosky F. Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2000; 30: 788-96.
19. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1964; 10: 333-59.
20. Cummings JL, Benson DF. Subcortical dementia: Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 1984; 41: 874-9.
21. Cummings JL. Subcortical dementia: Neuropsychology, neuropsychiatry and pathophysiology. *Br J Psychiatr* 1986; 149: 682-97.
22. Barbeau A. Parental ascent in the juvenile form of Huntington's chorea. *Lancet North Am Ed* 1970; 31: 937.
23. MacMillan JC, Snell RG, Tyler GD, Houlihan GD, Fenton I, Cheadle JP, et al. Molecular analysis and clinical correlations of the Huntington's disease mutation. *Lancet North Am Ed* 1993; 342: 954-8.
24. Martínez S. Demencia y corea de Huntington. In Alberca R, López-Pousa S, eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Médica Panamericana; 1998. p. 477-89.
25. Myers R, Sax D, Schoenfeld M, Bird E, Wolf P, Vonsattel J, et al. Late onset of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 530-4.
26. Myers R, Vonsattel JP, Stevens TJ, Cupples LA, Richardson EP, Martin JB, et al. Clinical and neuropathologic assessment of severity in Huntington's disease. *Neurology* 1988; 38: 341-7.
27. Britton JW, Uitti RJ, Ahlskog JE, Robinson RG, Kremer B, Hayden MR. Hereditary late onset chorea without significant dementia: Genetic evidence for substantial phenotypic variation in Huntington's disease. *Neurology* 1995; 45: 443-7.
28. Brackenridge CJ. Factors influencing dementia and epilepsy in Huntington's disease of early onset. *Acta Neurol Scand* 1980; 62: 305-11.
29. Gómez-Tortosa E, del Barrio A, García-Ruiz PJ, Pernaute RS, Benítez J, Barroso A, et al. Severity of cognitive impairment in juvenile and late-onset Huntington disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 835-43.
30. Barquero MS, Gómez E. Trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad de Huntington. *Rev Neurol* 2001; 32: 1067-71.
31. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80.
32. Brandt J, Butters N. The neuropsychology of Huntington's disease. *Trends Neurosci* 1986; 9: 118-20.
33. Fedio P, Cox CS, Neophytides A, Canal-Frederick G, Chase TN. Neuropsychological profile of Huntington's disease: Patients and those at risk. In Chase TN, Wexler NS, Barbeau A, eds. *Advances in neurology*. Vol 23. New York: Raven Press; 1979. p. 239-55.
34. Mohr E, Brouwers P, Claus JJ, Mann UM, Fedio P, Chase TN. Visuospatial cognition in Huntington's disease. *Mov Disord* 1991; 6: 127-32.
35. Rosser AE, Hodges JR. Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1389-94.
36. Wexler NS. Perceptual motor, cognitive, and emotional characteristics of persons at risk for Huntington's disease. *Adv Neurol* 1979; 23: 257-71.
37. Weingartner H, Caine ED, Ebert MH. Encoding processes, learning and recall in Huntington's disease. In Chase TN, Wexler NS, Barbeau A, eds. *Advances in neurology*. Vol 23. New York: Raven Press; 1979. p. 215-26.
38. Zakzanis KK. The subcortical dementia of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20: 565-78.

39. Deus-Yela J, Pujol J, Espert R. Deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Huntington. *Rev Neurol* 1997; 25: 1257-68.
40. Lezak MD. Neuropsychological assessment. 3 ed. New York: Oxford University Press; 1995.
41. Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991; 41: 634-43.
42. Roman M, Delis D, Filoteo J, Demadura T, Paulsen J, Swerdlow N, et al. Is there a 'subcortical' profile of attentional dysfunction? A comparison of patients with Huntington's and Parkinson's disease on global-local focused attention task. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20: 873-84.
43. Bamford KA, Caine ED, Kido DK, Plassache WM, Shoulson I. Clinical-pathologic correlation in Huntington's disease: A neuropsychological and computed tomography study. *Neurology* 1989; 39: 796-801.
44. Claus JJ, Mohr E. Attentional deficits in Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 346-51.
45. Sprengelmeyer R, Lange H, Homberg V. The pattern of the attentional deficits in Huntington's disease. *Brain* 1995; 118: 145-52.
46. Albert MS, Butters NB, Brandt J. Development of remote memory loss in patients with Huntington's disease. *J Clin Neuropsychol* 1981; 3: 1-12.
47. Butters N, Wolfe J, Granholm E, Martone M. An assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. *Cortex* 1986; 22: 11-32.
48. Caine ED, Ebert MH, Weingartner H. An outline for the analysis of dementia. *Neurology* 1977; 27: 1087-92.
49. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. Differential impairment of semantic and episodic memory in Alzheimer's and Huntington's disease: A controlled prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 1089-95.
50. Lawrence AD, Sahakian BJ, Hodges JR, Rosser AE, Lange KW, Robbins TW. Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain* 1996; 119: 1633-45.
51. Rich J, Campodonico J, Rothlind J, Bylsma F, Brandt J. Perserverations during paired-associate learning in Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19: 1991-203.
52. Wilson RS, Como PG, Garron DC, Klawans HL, Barr A, Klawans D. Memory failure in Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1987; 9: 147-54.
53. Butters N, Sax D, Montgomery K, Tarlow S. Comparison of the neuropsychological deficits associated with early and advanced Huntington's disease. *Arch Neurol* 1978; 35: 585-9.
54. Josiassen RC, Curry LM, Mancall EL. Development of neuropsychological deficits in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1983; 40: 791-6.
55. Redondo-Vergé L. Deterioro cognitivo en la enfermedad de Huntington. *Rev Neurol* 2001; 32: 82-5.
56. Cohen N, Squire L. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 1980; 210: 207-10.
57. Moss MB, Albert MS, Butters N, Payne M. Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Arch Neurol* 1986; 43: 239-46.
58. Jernigan TL, Salmon DP, Butters N, Hesselink JR. Cerebral structure on MRI, part II: specific changes in Alzheimers' and Huntington's diseases. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 68-81.
59. Christoph JG, Majer M, Balan P. Recall and recognition in Huntington's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2000; 15: 361-71.
60. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1993; 50: 374-9.
61. Salmon DP, Kwo-on-Yuen PF, Heindel WC, Butters N, Thal LJ. Differentiation of Alzheimer's disease and Huntington's disease with the dementia rating scale. *Arch Neurol* 1989; 46: 1204-8.
62. Paulsen JS, Butters N, Sadek JR, Johnson SA, Salmon DP, Swerdlow NR, et al. Distinct cognitive profiles of cortical and subcortical dementia in advanced illness. *Neurology* 1995; 45: 951-6.
63. Miller E. Language impairment in Alzheimer type dementia. *Clin Psychol Rev* 1989; 9: 181-95.
64. Pérez-Trullen JM. Análisis de la afectación de la función lingüística en la enfermedad de Alzheimer. *Archivos de Neurobiología* 1995; 58: 99-113.
65. Podoll K, Caspary P, Lange HW, Noth J. Language functions in Huntington's disease. *Brain* 1988; 111: 1475-503.
66. Smith S, Butters N, White R, Lyon L, Granholm E. Priming semantic relations in patients with Huntington's disease. *Brain Lang* 1988; 33: 27-40.
67. Wallesch CW, Fehrenbach RA. On the neurolinguistic nature of language abnormalities in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 367-73.
68. Gordon WP, Illes J. Neurolinguistic characteristics of language production in Huntington's disease: A preliminary report. *Brain Lang* 1987; 31: 1-10.
69. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain* 1991; 114: 1547-58.
70. Ludlow CL, Connor NP, Bassich CJ. Speech timing in Parkinson's and Huntington's disease. *Brain Lang* 1987; 32: 195-214.
71. Troster A, Salmon D, McCullough D, Butters N. A comparison of the category fluency deficits associated with Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Lang* 1989; 37: 500-13.
72. Brouwers P, Cox C, Martin A, Chase T, Fedio P. Differential perceptual-spatial impairment in Huntington's and Alzheimer's dementias. *Arch Neurol* 1984; 41: 1073-6.
73. Rouleu I, Salmon D, Butters N, Kenedy C, McGuire K. Quantitative and qualitative analyses of clock drawings in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain Cogn* 1992; 18: 70-87.
74. Jacobs DH, Shuren J, Heilman KM. Impaired perception of facial identity and facial affect in Huntington's disease. *Neurology* 1995; 45: 1217-8.
75. Sprengelmeyer R, Young AW, Calder AJ, Karnat A, Lange H, Homberg V, et al. Loss of disgust: perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain* 1996; 119: 1647-65.
76. Gray JM, Young AW, Barker WA, Curtis A, Gibson D. Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain* 1997; 120: 2029-38.
77. Harris JC. Neuropsychological testing: assessing the mechanism of cognition and complex behavioral functioning. In Harris JC, ed. *Developmental neuropsychiatry*. New York: Oxford University Press; 1995. p. 20-54.
78. Stuss DT, Benson DF. The frontal lobes. New York: Raven Press; 1986.
79. Estévez A, García C, Barraquer LL. Lóbulos frontales: El cerebro ejecutivo. *Rev Neurol* 2000; 31: 566-77.
80. Selemon LD, Goldman PS. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci* 1985; 5: 776-94.
81. Aylward EH, Anderson NB, Bylsma FW, Wagster MV, Barta PE, Sherr M, et al. Frontal lobe volume in patients with Huntington's disease. *Neurology* 1998; 50: 252-8.
82. Lawrence AD, Watkins LH, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW. Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: Implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 2000; 123: 1349-64.
83. Sotrel A, Paskevich PA, Kiely DK, Bird MPH, Williams RS, Myers RH. Morphometric analysis of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *Neurology* 1991; 41: 1117-23.
84. Starkstein S, Brand J, Folstein S, Strauss M, Berthier M, Pearlson G, et al. Neuropsychological and neuroradiological correlates in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1259-63.
85. Weinberger D, Berman K, Iadarola M, Driesen N, Zec R. Prefrontal cortical blood flow and cognitive function in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 94-104.
86. Roth J, Havrdová E, Ruzicka E. Atrophy of caudate nucleus in Huntington's disease measured by computed tomography. *J Neurol* 2000; 415: 880-1.
87. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 559-77.
88. Méndez MF, Adams NL, Lewandowski KS. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology* 1989; 39: 349-54.
89. Bäckman L, Robins-Wahlin TB, Lundin A, Ginovart N, Farde L. Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes. *Brain* 1997; 120: 2207-17.
90. Caine ED, Hunt RD, Weingartner H, Ebert MH. Huntington's dementia: clinical and neuropsychological features. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 377-84.
91. Arango-Lasprilla JC, Iglesias J, Lopera F. Estudio neuropsicológico de la enfermedad de Huntington en familias de Antioquia, Colombia. *Rev Neurol* 2003; 37: 7-13.
92. Redondo-Vergé L, Brown RG, Chacón J. Disfunción ejecutiva en la enfermedad de Huntington. *Rev Neurol* 2001; 32: 923-9.
93. Barr A, Brand J. Word list generation deficits in dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; 18: 810-22.
94. Lange KW, Sahakian BJ, Quinn NP, Marsden CD, Robbins TW. Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 598-606.
95. Gadea M, Espert R, Chirivella J. Detección presintomática del déficit neuropsicológico en la corea de Huntington: controversias. *Psicología Conductual* 1996; 4: 363-75.
96. Baro F. A neuropsychological approach to early detection of Huntington's chorea. *Adv Neurol* 1973; 1: 329-38.
97. Lyle OE, Gottesman II. Premorbid psychometric indicators of the gene for Huntington's disease. *J Consult Clin Psychol* 1977; 45: 1011-22.
98. Lemeire J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandenbussche E, Dom R. Longitudinal study evaluating neuropsychological changes in so called asymptomatic carriers of the Huntington's disease after 1 year. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 131-41.

99. Foroud T, Siemers E, Kleindorfer D, Bill DJ, Hodes ME, Norton JA, et al. Cognitive scores in carriers of Huntington's disease gene compared to noncarriers. *Ann Neurol* 1995; 37: 657-64.
100. Kirkwood SC, Siemers E, Hodes ME, Conneally PM, Christian JC, Foroud T. Subtle changes among presymptomatic carriers of the Huntington's disease gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 773-9.
101. Kirkwood SC, Siemers E, Stout J, Hodes ME, Conneally PM, Christian JC, et al. Longitudinal cognitive and motor changes among presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Arch Neurol* 1999; 56: 563-8.
102. Oepen G, Mohr U, Willmes K, Thoden U. Huntington's disease: visuomotor disturbance in patients and offspring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 426-33.
103. DPhil GWJ, Pajurkova EM, Suchowersky O, Hewitt J, Hilbert C, Reed J, et al. Presymptomatic neuropsychological impairment in Huntington's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 769-73.
104. Rosenberg NK, Sorensen SA, Christensen AL. Neuropsychological characteristics of Huntington's disease: A double blind study. *J Med Genet* 1995; 32: 600-4.
105. Roselli D, Roselli M, Penagos B, Ardila A. Huntington's disease in Colombia: a neuropsychological analysis. *Int J Neurosci* 1987; 32: 943-52.
106. Barma H, Deweer B, Dürr A, Dodé C, Feingold J, Pillon B, et al. Are cognitive changes the first symptoms of Huntington's disease? A study of gene carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 172-7.
107. Lundervold AJ, Reinvang I. Variability in cognitive function among persons at high genetic risk of Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 462-9.
108. Diamond R, White R, Myers R, Mastromauro C, Koroshetz W, Butters N, et al. Evidence of presymptomatic cognitive decline in Huntington disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992; 14: 961-75.
109. Siemers E, Foroud T, Bill DJ, Sorbel J, Norton JA, Hodes ME, et al. Motor changes in presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Arch Neurol* 1996; 53: 487-92.
110. Lawrence AD, Hodges JR, Rosser AE, Kershaw A, French-Constant C, Rubinsztein DC, et al. Evidence for specific cognitive deficits in pre-clinical Huntington's disease. *Brain* 1998; 121: 1329-41.
111. Blackmore L, Simpson SA, Crawford JR. Cognitive performance in UK sample of presymptomatic people carrying the gene for Huntington's disease. *J Med Genet* 1995; 32: 358-62.
112. Campodonico JR, Codori AM, Brandt J. Neuropsychological stability over two years in asymptomatic carriers of the Huntington's disease mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 621-4.
113. De Boo GM, Tibben A, Hermans J, Jennekens-Schinkel A, Maat-Kievit A, Roos RAC. Memory and learning are not impaired in presymptomatic individuals with an increased risk of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999; 21: 831-6.
114. De Boo GM, Tibben A, Lanser JBK, Jennekens-Schinkel A, Hermans J, Maat-Kievit A, et al. Early cognitive and motor symptoms in identified carriers of the gene for Huntington's disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 1353-7.
115. Giordani B, Berent S, Biovin MJ, Penney JB, Lehtinen S, Markel DS, et al. Longitudinal neuropsychological and genetic linkage analysis of persons at risk for Huntington's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 59-64.
116. Strauss ME, Brandt J. Are there neuropsychological manifestations of the gene for Huntington's disease in asymptomatic, at-risk individuals? *Arch Neurol* 1990; 47: 905-8.
117. Gómez-Tortosa E, del Barrio A, Barroso T, García-Ruiz PJ. Visual processing disorders in patients with Huntington's disease and asymptomatic carriers. *J Neurol* 1996; 243: 286-92.
118. Rothlind JC, Brandt J, Zee D, Codori AM, Folstein S. Unimpaired verbal memory and oculomotor control in asymptomatic adults with the genetic markers for Huntington's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 799-802.
119. Witjes M, Vegter-van der Vlis M, Van Vugt J, Lanser J, Hermans J, Zwiderman A, et al. Cognitive and motor functioning in gene carriers for Huntington's disease: a baseline study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 7-15.
120. Brandt J, Shpritz B, Codori A, Margolis R, Rosenblatt A. Neuropsychological manifestations of the mutation for Huntington's disease in presymptomatic individuals. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 918-24.
121. Bachoud AC, Maison P, Bartolomeo P, Boissé MF, Dalla G, Ergis AM, et al. Retest effects and cognitive decline in longitudinal follow-up of patients with early HD. *Neurology* 2001; 56: 1052-8.
122. Junque C, Peiró A, Grau JM, Escartín A, Barraquer L. Deterioro neuropsicológico en la corea de Huntington. *Neurología* 1987; 2: 109-13.
123. Kirkwood SC, Su JL, Conneally PM, Foroud T. Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 273-8.
124. Reilmann R, Kirsten F, Quinn L, Henningsen H, Marder K, Gordon AM. Objective assessment of progression in Huntington's disease: a 3 year follow-up study. *Neurology* 2001; 57: 920-4.
125. DPhil GWJ, Suchowersky O, Pajurkova EM, Graham L, Klimek ML, Garber AT, et al. Cognitive manifestations of Huntington's disease in relation to genetic structure of clinical onset. *Arch Neurol* 1997; 54: 1081-8.
126. Furtado S, Suchowersky O, Rewcastle NB, Graham L, Klimek ML, Garber A. Relationship between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 132-6.
127. Illarioshkin SN, Igarashi S, Onodera O, Markova ED, Nikolskaya NN, Tanaka H, et al. Trinucleotide repeat length and rate of progression of Huntington's disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 630-5.
128. Mayeux R, Stern Y, Herman A, Greenbaum L, Fahn S. Correlates of early disability in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1986; 20: 727-31.
129. Lanska DJ, Lanska MJ, Lavine L, Schoenberg BS. Conditions associated with Huntington's disease at death: a case-control study. *Arch Neurol* 1988; 45: 878-80.
130. Lanska DJ, Lavine L, Lanska MJ, Schoenberg BS. Huntington's disease mortality in the United States. *Neurology* 1988; 38: 769-72.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y NEUROPSICOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON: UNA REVISIÓN

Resumen. Introducción. La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo que se transmite a través de un patrón de herencia autosómica dominante con una penetrancia completa. El presente artículo tiene como objetivo proporcionar una descripción actual y detallada de las características clínicas y neuropsicológicas, así como del proceso evolutivo de la EH. Desarrollo. Los estudios clínicos destacan como características principales de esta enfermedad la presencia de déficit motores, alteraciones psiquiátricas y déficit cognitivos. Como demuestran diferentes estudios, la responsable de la aparición de muchos de dichos déficit es una disfunción de los circuitos frontosubcorticales. Conforme progresa el cuadro clínico, los sujetos con EH suelen presentar una amplia variedad de déficit cognitivos, que incluyen: alteraciones de atención-concentración, disminución de la velocidad del procesamiento cognitivo, déficit del lenguaje y la memoria, alteraciones visuoespaciales y problemas ejecutivos. Conclusión. Algunos estudios realizados con sujetos asintomáticos han mostrado que el deterioro de los procesos cognitivos puede comenzar a producirse mucho antes de que se pueda realizar un diagnóstico clínico de la enfermedad. [REV NEUROL 2003; 37: 758-65]

Palabras clave. Demencia. Enfermedad de Huntington. Evaluación neuropsicológica. Núcleos basales, caudado y putamen.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E NEUROPSICOLÓGICA DA DOENÇA DE HUNTINGTON: UMA REVISÃO

Resumo. Introdução. A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa que se transmite através de um padrão de hereditariedade autossômica dominante com uma penetração completa. O presente artigo tem como objetivo proporcionar uma descrição actual e detalhada das características clínicas e neuropsicológicas, assim como do processo evolutivo da DH. Desenvolvimento. Os estudos clínicos destacam como características principais desta doença a presença de défices motores, alterações psiquiátricas e défices cognitivos. Como demonstram diferentes estudos, uma disfunção dos circuitos fronto-subcorticais é a responsável pelo aparecimento de muitos dos referidos défices. Conforme o quadro clínico progride, os indivíduos com DH apresentam habitualmente uma ampla variedade de défices cognitivos que incluem: alterações da atenção-concentração, diminuição da velocidade de processamento cognitivo, défice da linguagem e memória, alterações visuoespaciais e problemas executivos. Conclusão. Nos estudos em indivíduos assintomáticos observou-se que a deterioração dos processos cognitivos pode começar muito antes de se poder realizar um diagnóstico clínico da doença. [REV NEUROL 2003; 37: 758-65]

Palavras chave. Avaliação neuropsicológica. Demência. Doença de Huntington. Núcleos da base, caudado e putâmen.