

Consenso Mexicano sobre el diagnóstico de la enfermedad de Huntington

Gabriel Neri-Nani, Minerva López-Ruiz, Ingrid Estrada-Bellmann, Humberto Carrasco, Enriquez-Coronel Guillermo, Héctor González-Usigli, Roberto Leal-Ortega, Elisa Otero-Cerdeira, Rogelio Rodríguez Alejandro Aguilar Pedro, Salvador Velázquez-Osuna, Mayela Rodríguez-Violante

Correspondencia: *Mayela Rodríguez Violante*

*Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, 14269 Ciudad de México.
Email: mrodriguez@innn.edu.mx*

Resumen

Introducción: la enfermedad de Huntington es un trastorno neurológico de tipo autosómico dominante, de inicio en la edad adulta y de carácter progresivo. La enfermedad de Huntington presenta severas repercusiones, no solo en la calidad de vida del paciente, sino también familiares y sociales.

Objetivo: establecer un consenso sobre las recomendaciones para el diagnóstico de la enfermedad de Huntington sintomática y pre-manifiesta. Enfatizar en los aspectos clínicos, de imagen, genéticos y bioéticos.

Métodos: se llevó a cabo un consenso mediante la utilización de la metodología Delphi, seguida de un grupo nominal integrado por neurólogos con experiencia en el diagnóstico de la enfermedad de Huntington.

Resultados: se presentan los principales datos clínicos para sospecha del diagnóstico de enfermedad de Huntington. Se describen los hallazgos por neuroimagen otorgando su justo valor. Se puntualiza en la interpretación de las pruebas genéticas y por último se abordan los aspectos éticos más destacados.

Conclusiones: la enfermedad de Huntington presenta, más que un reto diagnóstico, un problema con aristas éticas que no deben pasar inadvertidas. Las recomendaciones emitidas son un apoyo para el médico con pacientes que presentan la enfermedad de Huntington.

Palabras clave: enfermedad de Huntington, consenso, corea, diagnóstico.

Aceptado: 3 agosto 2015

Mexican consensus on the diagnosis of Huntington´s disease

Abstract

Introduction: Huntington disease is an autosomal dominant, adult-onset and progressive neurological disorder. Huntington disease has severe implications, not only in the quality of life of the patient, but also in the family and social setting.

Objective: establish consensus on recommendations for the diagnosis of symptomatic disease and pre-manifest Huntington. Emphasizing in genetic, clinical, imaging and ethical issues.

Methods: consensus was obtained using the Delphi methodology, followed by a nominal group meeting of neurologists with expertise in the diagnosis of Huntington´s disease.

Results: Key clinical data for suspected diagnosis of Huntington disease are presented. We describe the neuroimaging findings giving their fair value. Interpretation of genetic testing is highlighted and finally the most important ethical issues are addressed.

Conclusions: Huntington disease presents, rather than a diagnostic challenge, a problem with ethical edges that should not go unnoticed. Recommendations given should aid the clinician treating patients with Huntington disease.

Key words: Huntington disease, consensus, chorea, diagnosis.

Presentación

El Grupo de Estudio para Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento de la Academia Mexicana de Neurología, en su labor de apoyar la actualización de los especialistas en neurología lleva a cabo una serie de proyectos utilizando distintos abordajes metodológicos. El presente consenso se basó en una metodología formal. El consenso tiene la finalidad de resolver controversias sobre el conocimiento, ayudar a establecer estándares de manejo y determinar acciones mediante opiniones de expertos o de grupos académicos. El Consenso Mexicano sobre el diagnóstico de la enfermedad de Huntington utilizó en una primera fase la metodología Delphi. El método Delphi utiliza una se-

rie de cuestionarios auto-administrados por cada participante, los resultados son presentados ante el grupo completo para generar una siguiente ronda hasta obtener un consenso¹.

Posteriormente se llevó a cabo un proceso denominado grupo nominal². Este último consiste en una reunión estructurada con la finalidad de obtener un proceso sistemático para obtener información cualitativa por parte de un grupo asociado al problema a tratar. En su primera fase se generan listas por cada miembro y se generan rondas hasta obtener una lista única que cubra los principales puntos a consensar. La segunda fase involucra la discusión estructurada basada en literatura y experiencia con la consiguiente generación de un documento escrito.

Introducción

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurológico de tipo autosómico dominante, de inicio en la edad adulta y de carácter progresivo. Su cuadro clínico se distingue por manifestaciones como movimientos anormales, típicamente corea, trastornos cognitivos y síntomas psiquiátricos. Esta enfermedad es causada por una expansión de repetidos CAG en el gene que codifica para la proteína huntingtina en el cromosoma⁴. Histopatológicamente se caracteriza por atrofia del estriado, así como de otras estructuras corticales y extraestriatales. El diagnóstico genético se puede realizar en sujetos con la sintomatología, así como también de forma premanifiesta o presintomática³. El diagnóstico clínico se basa principalmente en la sintomatología motora; no obstante, se ha reportado recientemente que solo la mitad de los pacientes de nuevo diagnóstico se percatan de la presencia síntomas motores⁴.

Diagnóstico clínico de la enfermedad de Huntington
Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Huntington se pueden caracterizar de forma general en tres dominios sintomáticos: motores, cognitivos y conductuales/psiquiátricos. Sin embargo, se debe destacar que actualmente se realizan esfuerzos para identificar una fase pre-sintomática⁵. Un estudio reciente ha reportado un empeoramiento de 3 puntos por año en la escala motora, 0.7 puntos por año en las escalas cognitivas y 0.6 puntos por año en la escala conductual⁶, por lo que el diagnóstico temprano permite optimizar la atención.

Manifestaciones motoras

Los síntomas motores suelen iniciar entre los 35 a 40 años de edad, aunque el inicio puede ser tan temprano como en la infancia o tan tardío como en etapas seniles. Recién se ha reportado que la tasa de empeoramiento de las alteraciones motoras sutiles aumentan de forma suficiente la certeza el diagnóstico⁷. En el inicio típico del adulto, uno de los síntomas característicos es la corea. La corea al inicio puede ser sutil, el paciente incluso puede aparecer ansioso o nervioso. Las alteraciones in-

cluyen movimientos de levantar o bajar las cejas, parpadeo, apretar los labios, movimientos de la boca, cabeza, sacudida de hombros, contracciones de músculos abdominales de la pelvis y movimiento de los dedos como si tocaran el piano, movimientos de abducción y aducción de los muslos y movimientos distales del tobillo y dedos del pie. Estos movimientos con frecuencia fluyen dentro de los movimientos voluntarios. Estos se incrementan en severidad y duración con el paso del tiempo llegando a convertirse en severos⁸. La distonia se presenta en cerca de la mitad de los casos, es de intensidad moderada en el 50% y severa hasta en el 20% de los casos en etapas avanzadas. Los movimientos distónicos más comunmente asociados son los de rotación interna en aducción del hombro, flexión excesiva de rodillas durante la deambulación e inversión del pie. Los pacientes con inicio de la enfermedad antes de los 30 años tienen predominio de movimientos distónicos⁹.

Otros movimientos anormales asociados a la corea de Huntington son los tics y las mioclonias, son más frecuentes en los casos de inicio en jóvenes. La distonias-like y mioclonias son más comunes en los casos de inicio temprano¹⁰.

Otras características de los síntomas motores son la dificultad para controlar la velocidad y trayectoria de los movimientos voluntarios, con movimientos exagerados. La impersistencia motora hace que el paciente tenga una incapacidad para mantener a un grupo muscular en una actividad constante. El lenguaje y la salivación se encuentran afectadas. La disartría se presenta en etapas iniciales hasta en el 90% de los casos y tiene un curso progresivo, presentan arresto vocal. La alteración en la abducción y aducción de las cuerdas vocales afecta la fonación. La articulación es pobre con sonidos de palabras arrastrado¹¹. Con el tiempo el lenguaje es más difícil de entender y en estadios avanzados inteligible. La disfagia inicia en los estadios iniciales y en etapas tardías se presenta tos y asfixia. La corea lingual, caracterizada por una pobre coordinación en el mecanismo de la deglución, elevación prolongada de la laringe, retención de la comida en el espacio faríngeo, y penetración en la faringe con aspiración son con frecuencia obser-

vados en los pacientes con disfagia clínicamente significativa.

El desorden de la marcha en la enfermedad de Huntington es compleja, incluye diversidad de alteraciones motoras como corea, distonia, parkinsonismo y ataxia. Un análisis detallado de la marcha revela alteraciones en el balance, balanceo de la marcha, amplia base de sustentación perdida del movimiento asociado de balanceo entre brazos y piernas, inicio lento de la marcha, dificultad para dar vuela y variabilidad en la velocidad de la marcha. Se observa también propulsión, festinación, flexión espontánea de rodillas dificultad para caminar en tándem, elevación repentina de las piernas, retropulsión y apraxia de la marcha. Las caídas son comunes y se presentan aún en estadio tempranos, son más frecuentes cuando suben escaleras, maniobran para esquivar obstáculos, o se encuentran realizando tareas cognitivas o motoras mientras caminan o suben escaleras¹². Aquellos pacientes que presentan más caídas tienden a presentar un mayor deterioro cognitivo y suelen ser menos funcionales.

Las alteraciones en los movimientos oculares son muy comunes, con curso progresivo. En las etapas tempranas, existe un retraso en el inicio de los movimientos sacádicos con estímulos irrelevantes. En etapas intermedias el inicio de los movimientos sacádicos suelen acompañarse de parpadeo o desviación de la cabeza. En etapas tardías pueden tener incapacidad para iniciar en forma voluntaria movimiento ocular¹³.

Recomendaciones: Las alteraciones motoras típicas de la enfermedad de Huntington son los movimientos coreicos. Sin embargo, ante la sospecha clínica deben evaluarse otros aspectos como distonía, imperistencia de los movimientos, marcha y movimientos oculares.

Cambios cognitivos

Los pacientes desarrollan demencia, de tipo subcortical, que incluye dificultades en las funciones de activación cognitiva, alteraciones psicomotoras, dificultad para la evocación de recuerdo, pobreza para resolver problemas, tienen una relativa conservación del lenguaje, memoria y función visoespacial¹⁴.

El déficit cognitivo incluye retardo en la adquisición de memoria y retraso en el recuerdo, deterioro en las funciones ejecutivas (atención, concentración, planeación, organización, razonamiento, capacidad de decisión, flexibilidad cognitiva y abstracción) y de la habilidad verbal. Existe déficit en la memoria de trabajo, capacidad para resolver problemas, alteración en la atención y deterioro de proceso visoespacial.

Clínicamente, los cambios cognitivos tempranos puede ser sutiles, nivel de reconocimiento varia de persona a persona. Para algunos pacientes el nivel de demanda cognitiva en el trabajo puede ser muy alta haciendo que en forma fácil sea evidente la alteración que presenta. En casa los cambios tempranos pueden afectar la habilidad para manejar las finanzas o coordinar sus actividades diarias.¹⁵
Recomendación. Los síntomas cognitivos deben ser evaluados a lo largo del curso de la enfermedad de Huntington dada su frecuencia e impacto en las actividades de la vida diaria y entorno familiar.

Cambios psiquiátricos

Los síntomas psiquiátricos pueden ocurrir en cualquier punto de la evolución de la enfermedad, desde previo al inicio de los síntomas motores. La depresión es comúnmente reportada como síntoma prodrómico, seguido de irritabilidad y agresión, apatía, desordenes afectivos, ansiedad y síntomas psicóticos. Otros cambios incluyen impulsividad, labilidad emocional y falta de empatía entre otros. En relación a la prevalencia de los síntomas psiquiátricos estos se han reportado en un 30 a 70%, dentro de los que se encuentran pérdida de la energía e iniciativa, pobre perseverancia y calidad en el trabajo, deterioro de juicio, pobre autocuidado y labilidad emocional¹⁶.

Recomendación: Los síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes e incluso prodrómicos. Síntomas como depresión, apatía, agresión y psicosis deben ser interrogados de forma intencionada en el paciente con diagnóstico de enfermedad de Huntington, e incluso en aquellos en riesgo o enfermedad pre-manifiesta.

Enfermedad de Huntington de inicio juvenil

Hasta el 10% de los casos con enfermedad de Huntington inicia antes de los 21 años, este es una

edad de corte para clasificar a un individuo afectado con inicio temprano, generalmente el padre es el afectado y de quien han heredado la afección¹⁷. El diagnóstico en este grupo de edad es difícil, ya que las afecciones sintomáticas puede ser sutiles, y el padre afectado puede estar en fase pre sintomática o sin diagnóstico¹⁸. Se reporta dentro de las características iniciales disminución del rendimiento escolar, dificultad cognitiva, torpeza, alteración de la motricidad fina, pobre coordinación, disartria, alteraciones de la marcha y rigidez. Sobre el tiempo progresan los síntomas extrapiramidales. La corea frecuentemente es ausente al inicio de esta presentación juvenil y los síntomas predominantes son la rigidez y bradicinesia. Los casos juveniles tiene tripletes de repetición de CAG de más de 60 y los que inician antes de los 10 años de edad muestra más de 80 tripletes de repetición¹⁹.

Recomendación: Existen formas juveniles de la enfermedad de Huntington por lo que esta no debe descartarse en este grupo de edad. Recordar que la corea puede estar ausente en la forma juvenil.

Diagnóstico molecular de la enfermedad de Huntington

Aún cuando las manifestaciones clínicas motoras y, en menos grado las cognitivas y psiquiátricas son altamente sugestivas de la enfermedad de Huntington, existen entidades como los tipos 1-3, 6, 7 y 17 de ataxia espino-cerebelosa; atrofia dentato-rubro-palido-luisiana; enfermedad de Machado-Joseph y la atrofia muscular espino-bulbar que deben distinguirse de la enfermedad de Huntington²⁰.

Dado que se trata de una enfermedad degenerativa, progresiva, de evolución fatal, aunado a que se transmite genéticamente de forma autosómica dominante, es necesario contar con marcadores biológicos para integrar con mayor precisión el diagnóstico. Existen algunos marcadores en sangre que pueden hacer sospechar el diagnóstico; sin embargo, a partir de 1993 en que se aisló el gen de la huntingtina, el cual se encuentra mutado, con un número mayor de repeticiones del triplete CAG en los enfermos de Huntington²¹. La función de la huntingtina aún es incierta; no obstante, es crucial para el desarrollo embrionario y

neurogénesis, ligada a varias cadenas metabólicas celulares como el transporte de hierro y tráfico de vesículas²².

La huntingtina mutada conduce a trastorno en el proceso de autorregulación de esta poliglutamina que puede conducir a la secuela patológica de la enfermedad de Huntington a través de neurotoxicidad proximal por las interacciones aberrantes de la huntingtina mutada o de sus fragmentos proteolíticos con una amplia gama de proteínas celulares²³.

El diagnóstico molecular consiste en la cuantificación del número de repeticiones del triplete CAG en el gen de la huntingtina. Menos de 27 repeticiones del triplete CAG se considera normal, entre 27 y 35 repeticiones se considera no penetrante; 36 a 39 repeticiones corresponde a penetrancia reducida y más de 39 repeticiones es diagnóstico de enfermedad de Huntington. Los individuos que poseen entre 36 a 39 repetidos pueden ser categorizados como portadores de EH; aquellos con 27 a 35 repetidos son susceptibles a expandir la mutación completa en la descendencia. Aunque el número CAG explica en un 60% a 70% la varianza en la edad de inicio, progresión y la aparición de los síntomas, también otros factores biológicos o socio-ambientales juegan un papel relevante²⁴.

Por otro lado, los niños que inicia la sintomatología antes de los 10 años de edad suelen tener más de 80 repeticiones; en personas que inician en la segunda década de la vida suelen tener 50 repeticiones o más y se presentan con deterioro del desempeño escolar y rigidez, trastornos psiquiátricos severos con o sin movimientos involuntarios y deterioro del comportamiento motor²⁵.

Así mismo, la velocidad de progresión de la enfermedad se correlaciona con el número de repeticiones²⁶. Finalmente, es necesario considerar que la mayoría de los enfermos negativos para la mutación del gen de la huntingtina tienen una historia familiar negativa de la enfermedad.

Recomendación: el diagnóstico de enfermedad de Huntington debe ser confirmado genéticamente. Es importante conocer el número de repetidos presentes con fines pronósticos y de asesoramiento genético.

Diagnóstico por neuroimagen de la enfermedad de Huntington

Los biomarcadores por resonancia magnética para la enfermedad de Huntington estudiados a la fecha incluyen técnicas convencionales, tensor de difusión, espectroscopía y resonancia funcional entre otros²⁷. Los estudios de neuroimagen han revelado un patrón complejo de cambios estructurales y funcionales que afectan a las regiones corticales y subcorticales extendidas más allá de los confines de la degeneración estriatal que caracteriza a este trastorno²⁸. Las mediciones por neuroimagen estructural en la enfermedad de Huntington sintomática ha demostrado estar relacionada con la duración de la enfermedad, gravedad de la demencia, la gravedad de trastorno del movimiento, el rendimiento cognitivo y la capacidad funcional global.

Por otra parte los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) y de fotón único (SPECT) han demostrado que diversas alteraciones en las mediciones bioquímicas dopaminérgicas, tanto a nivel pre como postsináptico, están muy relacionados entre sí y fuertemente asociada con déficits cognitivos en la enfermedad de Huntington²⁹.

En cuanto a fines diagnósticos, la atrofia cerebral, en particular del cuerpo estriado, se consideran el sello distintivo en resonancia magnética convencional de la enfermedad de Huntington; se debe resaltar que estos cambios se pueden presentar hasta una década antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por espectroscopia se han obtenido resultados contradictorios, especialmente para los resultados de las concentraciones de glutamato; no obstante estudios en resonadores de 7 teslas parecen confirmar el decremento de glutamato en putamen³⁰. En la actualidad la atención está centrada en identificar cambios por neuroimagen en sujetos presintomáticos³¹.

Recomendación: Los estudios de neuroimagen aportan información sobre la progresión de la enfermedad, sin embargo su utilidad a la fecha se centra en aspectos de investigación más que de diagnóstico.

Clinimetría de la enfermedad de Huntington

El principal instrumento para evaluar al paciente con enfermedad de Huntington es la escala unificada de la enfermedad de Huntington o UHDRS. Esta escala fue desarrollada por el Grupo de estudio de Huntington (Huntington Study Group), es una escala semiobjetiva que valora cuatro dominios de realización clínica y capacidad en la EH: funcionamiento motor, función cognitiva, alteraciones del comportamiento y capacidad funcional³². El UHDRS permite realizar comparaciones clínicas, progresión y efectos de la terapia inter e intraindividuos³⁰.

El funcionamiento motor esta descrito como el puntaje total de la escala motora con 31 ítems (ítems 6A-20; 0 = normal, 4 = muy afectado). El total de los puntajes de la corea y distonía se obtuvieron sumando los puntajes de cada región (17A-G and 16A-E).

El desempeño cognitivo se realiza a través de fluencia verbal, la prueba de símbolos y dígitos y la prueba de Stroop (ítems 24-29). Un mayor puntaje indica un mejor desempeño cognitivo.

La severidad y frecuencia de alteraciones del comportamiento se calcular a través de los ítems (ítems 30A-43A). Adicionalmente cuenta con una escala de evaluación funcional y una escala de la independencia.

Se debe utilizar esta escala, preferentemente de forma longitudinal, y utilizando los cuatro dominios para evaluar la progresión de la enfermedad. De igual manera esta escala se utiliza como estándar en la conducción de ensayos clínicos controlados.

Un estudio utilizando el UHDRS demostró un aumento de 5.97 puntos por año. Los pacientes en estadios I y II tienen un decline más rápido que pacientes con enfermedad avanzada III y IV³³. Se ha propuesto una modificación a la escala para pacientes avanzados (estadios III a V): *Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) for Advanced Patients (UHDRS-FAP)*. Por lo tanto, tres secciones: motor, cognitivo y cambios de comportamiento y una sección original, la subescala "somática", evalúa los síntomas emergentes con la progresión de la enfermedad, por ejemplo, retracción del

tendón. En este estudio se observó una buena consistencia interna y confiabilidad inter evaluador mostrando valores similares a través de la comparación de alfa de Cronbach y el modelo de validez de constructo³⁴.

Recomendación: la UHDRS debe ser utilizada como herramienta para el seguimiento de la progresión y respuesta al tratamiento en personas con enfermedad de Huntington.

Implicaciones éticas del diagnóstico de la enfermedad de Huntington

Todo paciente sintomático debe de realizarse la prueba genética, no sólo presuntivo, dadas las características de heredabilidad y con ello las consecuencias generales para cada individuo en todas las generaciones.

Se debe considerar los siguientes puntos: Debe de realizarse de forma voluntaria. Debe realizarse en mayores de 18 años; cuando se trate de menores de 18 años se realizará únicamente en sintomáticos. Debe quedar establecida una obligación de confidencialidad. Los familiares tendrán también un involucro de forma voluntaria y deberá existir siempre el derecho a la propiedad del material genético por parte de la persona con base en la Declaración Universal del Genoma Humano. Dado el pronóstico actual de la enfermedad, el médico debe asegurar que la persona este capacitada, o en su caso tomar las precauciones necesarias, para manejar la información.

Recomendación: para la realización de la prueba genética en pacientes asintomáticos o en riesgo, el grupo de estudio de la Academia Mexicana de Neurología recomienda:

1. *Explicar al paciente las ventajas que puede tener la realización de la prueba genética tanto en su vida personal como en su descendencia.*
2. *Una vez explicado lo anterior, entender que el paciente tiene plena libertad de elegir si se realiza o no la prueba genética dentro de un margen de derecho.*
3. *El médico cumple en absoluto con informar y la resolución del paciente respecto a la realización de la prueba genética debe de ser acatada y respetada por el médico basándose en el respeto a la autonomía y libertad de elección.*

4. *Si el paciente asintomático decide hacerse la prueba y ésta resulta positiva, debe de ponerse en control inmediatamente y ser considerado como enfermo de Huntington y ser tratado como tal, estando pendientes de sus manifestaciones motoras, cognitivas o psiquiátricas que pudieran aparecer en el transcurso del tiempo. De la misma forma el médico debe de estar pendiente de su descendencia y de los consejos genéticos pertinentes a través de un adecuado informe de la trascendencia de la enfermedad.*

5. *En el caso de los pacientes con enfermedad de Huntington en fase terminal, el médico en conjunto con su núcleo familiar deben de tomar decisiones sobre el momento preciso y la elección de los siguientes aspectos:*

- a. *Resucitación cardiopulmonar.*
- b. *Colocación de gastrostomía en pacientes con disfagia severa.*
- c. *Uso de antibióticos en infecciones severas que puedan comprometer la vida del paciente.*
- d. *Aspectos legales y de asesorías jurídicas.*

Conclusiones

La enfermedad de Huntington es una enfermedad de alto impacto tanto en la calidad de vida del individuo, como en su entorno familiar, social y con importantes repercusiones económicas. Por lo anterior, el diagnóstico correcto de esta enfermedad es de gran relevancia. El cuadro clínico inicialmente es dominado por manifestaciones neuropsiquiátricas, seguidas en el tiempo por trastornos motores. El diagnóstico debe ser comprobado genéticamente, sin olvidar las implicaciones éticas del diagnóstico, más aún en los casos presintomáticos.

Agradecimientos

El Grupo de Estudio para la Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento agradecen a los doctores Roberto Wesier y Oscar Bernal por su valiosa asesoría en la realización del presente trabajo.

Referencias

1. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, *et al.* Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* 2014;67:401-9.
2. Nair R, Aggarwal R, Khanna D. Methods of formal consensus in classification/diagnostic criteria and guideline development. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:95-105.
3. Bordelon YM. Clinical neurogenetics: Huntington disease. *Neurol Clin* 2013;31:1085-94.
4. McCusker EA, Gunn DG, Epping EA. Unawareness of motor phenoconversion in Huntington disease. *Neurology* 2013;81:1141-7.
5. Durr A, Gargullo M, Feingold J. The presymptomatic phase of Huntington disease. *Rev Neurol (Paris)* 2012;168:806-8.
6. Dorsey ER, Beck CA, Darwin K. Natural history of Huntington disease. *JAMA Neurol* 2013.
7. Log JD, Paulsen JS, Marder K. Tracking motor impairments in the progression of Huntington's disease. *Mov Disord* 2013.
8. Marsden CD, Schachter M. Assessment of extrapyramidal disorders. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11:129-51.
9. Becker N, Munhoz RP, Raskin S. Non-choreic movement disorders as initial manifestations of Huntington's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;62:402-5.
10. Squiteri F, Berardelli A, Nargi E. Atypical movement disorders in the early stages of Huntington's disease: clinical and genetic analysis. *Clin Genet* 2000;58:50-6.
11. Vogel AP, Shirbin C, Churchyard AJ. Speech acoustic markers of early stage and prodromal Huntington's disease: a marker of disease onset? *Neuropsychologia* 2012;50:3273-8.
12. Dalton A, Khalil H, Busse M. Analysis of gait and balance through a single triaxial accelerometer in presymptomatic and symptomatic Huntington's disease. *Gait Posture* 2013;37:49-54.
13. Rüb U, Heinsen H, Brunt ER. The human premotor oculomotor brainstem system – can it help to understand oculomotor symptoms in Huntington's disease? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:4-15.
14. Paulsen JS, Smith MM, Long JD. Cognitive decline in prodromal Huntington disease: implications for clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1233-9.
15. Unschuld PG, Lui X, Shanahan M. Prefrontal executive functions associated coupling rates to Huntington's disease stage. *Cortex* 2013.
16. Du X, Pang TY, Hannan AJ. A tale of two maladies? Pathogenesis of depression with and without the Huntington's disease gene mutation. *Front Neurol* 2013;4:81.
17. Lehman RK, Nance M. Family history in juvenile Huntington disease: do the signs point to "yes" or "very doubtful"? *Neurology* 2013;80:976-7.
18. Koutsis G, Karadima G, Kladi A. The challenge of juvenile Huntington disease: to test or not to test. *Neurology* 2013;80:990-6.
19. Reyez Moron L, Yañez Sáez RM, López-Ibor Alcocer MI. Juvenile Huntington's disease: a case report and literature review. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38:285-94.
20. Martino D, Stamelou M, Bhatia KP. The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: "red flags" for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:650-6.
21. 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.
22. Mourné L, Betuing S, Caboche J. Multiple aspects of gene dysregulation in Huntington's disease. *Front Neurol* 2013;4:127.
23. Li SH, Li XJ. Huntingtin and its role in neuronal degeneration. *Neuroscientist* 2004;10:467-75.
24. Langbehn DR, Hayden MR, Paulsen JS. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153:397-408.
25. Andressen JM, Gayán J, Djoussé L. The relationship between CAG repeat length and age of onset differs for Huntington's disease patients with juvenile onset or adult onset. *Ann Hum Genet* 2007;71:295-301.

26. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol* 2013; 12:637-49.
27. Van den Bogaard S, Dumas E, van der Grond J. MRI biomarkers in Huntington's disease. *Front Biosci* 2012;4:1910-25.
28. Klöppel S, Henley SM, Hobbs NZ. Magnetic resonance imaging of Huntington's disease preparing for clinical trials. *Neuroscience* 2009;164:205-19.
29. Paulsen JS. Functional imaging in Huntington's disease. *Exp Neurol* 2009;216:272-7.
30. Versluis MJ, van der Grond J, van Buchem MA. High-field imaging of neurodegenerative diseases. *Neuroimaging Clin N Am* 2012;22:159-71.
31. Henley SM, Wild EJ, Hobbs NZ. Whole-brain atrophy as a measure of progression in premanifest and early Huntington's disease. *Mov Disord* 2009;24:932-6.
32. Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996; 11:136-42.
33. Siesling S, van Vugt JP, Zwiderman KA. Unified Huntington's disease rating scale: a follow up. *Mov Disord* 1998; 13:915-9.
34. Youssov K, Dolbeau G, Maison P. Unified Huntington's disease rating scale for advanced patients: validation and follow-up study. *Mov Disord* 2013;28:1717-23.

**Artículo sin conflicto
de interés**

©Archivos de Neurociencias