

## Doença de Huntington – aspectos psiquiátricos duma doença neuropsiquiátrica paradigmática

Raquel Ribeiro

Interna do Internato Complementar de Psiquiatria; Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca

### Resumo:

A doença de Huntington (DH) é considerada uma doença neuropsiquiátrica paradigmática ao possuir uma tríade de sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos. A autora foca os principais aspectos da epidemiologia e etiopatogenia da doença e apresenta os principais sintomas, conferindo maior ênfase aos sintomas psiquiátricos, muitas vezes a primeira manifestação da doença e que têm até aqui sido relegados para segundo plano, nos estudos feitos.

A propósito de um caso clínico sustenta a variabilidade fenotípica da doença, salienta a importância de conhecer melhor as manifestações neuropsiquiátricas com vista ao desenvolvimento de estratégias de tratamento mais adequadas, melhorar o prognóstico e a até mesmo a compreensão da função cerebral.

**Palavras-chave:** Doença de Huntington; Neuropsiquiátricos; Sintomas Psiquiátricos; Diagnóstico.

### Huntington's disease - psychiatric issues of a paradigmatic neuropsychiatric disorder

#### Abstract:

*Huntington's Disease (HD) can be considered a paradigmatic neuropsychiatric disorder that has three components: motor, cognitive and behavioural symptoms. The author synthesizes a research developed on*

*epidemiology and etiopathogeny of HD and makes reference to more usual symptoms, emphasizing psychiatric symptoms, often the first manifestation of HD.*

*About a clinical case she points out the great phenotypic variability of this disease, reflects about ways to develop the knowledge of the neuropsychiatric manifestations in order to achieve new treatment strategies in this area, better prognosis for patients and, finally, ameliorate the comprehension of cerebral function.*

**Keywords:** Huntington's Disease; Neuropsychiatric; Psychiatric Symptoms; Diagnosis.

### Introdução

A Doença de Huntington (DH) foi descrita por Huntington em 1872.

É uma doença neuropsiquiátrica, neurodegenerativa com uma transmissão autossómica dominante e penetrância completa que se estima ter uma prevalência mundial de 4-7/100000<sup>1</sup>.

O seu quadro clínico caracteriza-se por uma tríade de sintomas que inclui perturbação dos movimentos voluntários e involuntários, alterações cognitivas e síndromes psiquiátricas.

Em 1993, a etiologia desta doença foi identificada como sendo devida a uma expansão anormal da repetição do trinucleotido CAG (> 38) no braço curto do cromossoma 4, que vai assim codificar uma proteína citoplasmática mutante ("huntingtin")<sup>2</sup>. Sabe-se que "huntingtin" é um substracto de

algumas proteases e que o produto final da divisão desta proteína mutante pode formar agregados fibrilares nos núcleos e nos citoplasmas celulares; como estes agregados são encontrados em pacientes com doença de Huntington, e embora o seu papel ainda não seja claro, é colocada a hipótese desta proteína ser responsável pela degeneração selectiva de neurónios. No entanto, esta proteína formada na DH, aparece em todas as regiões do cérebro e não existe nenhuma prova de que se acumule em níveis tóxicos nas regiões cerebrais que degeneram, pelo que, para alguns autores, esta proteína mutante é apenas um epifenómeno sem significado patológico<sup>3</sup>.

Os aspectos neuropatológicos característicos da doença são a degeneração da cabeça do núcleo caudado e outras áreas do estriado, bem como uma pronunciada atrofia frontal<sup>4</sup>. Alguns estudos demonstraram existir também uma redução dos receptores D1 e D2 no estriado<sup>5</sup>. Estudos recentes sugerem que a causa para os sintomas da DH seja a disfunção neuronal em vez da morte celular; as células DH não libertam neurotransmissores na taxa normal e não respondem normalmente às toxinas. Os neurotransmissores mais afectados são o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) e a acetilcolina<sup>6</sup>.

Sabe-se que o início da doença ocorre geralmente entre os 30 e os 40 anos<sup>7</sup>, embora haja casos descritos com início aos 2 e aos 80 anos<sup>8</sup>. Em 6% dos doentes com DH o início

é antes da 2ª década de vida<sup>9</sup>, sendo denominado este subtipo por variante Westphal. A idade do início da DH está inversamente relacionada com o tamanho da repetição de CAG comprovando-se que a doença é mais precoce em indivíduos que possuem as repetições mais longas<sup>10</sup>.

Nas famílias afectadas por esta doença é também conhecido o “fenómeno de antecipação”, isto é, as gerações vindouras tendem a manifestar a doença numa idade mais precoce<sup>4</sup>. Tal característica parece ter explicação no facto de que ao contrário do que acontece com uma repetição normal de CAG, uma repetição expandida é instável, pelo que na geração seguinte pode ser ainda mais longa<sup>4</sup>.

Os estudos realizados demonstraram também que quanto mais precoce é o início, mais rápida é a progressão da doença<sup>11;12;13</sup>.

A doença evolui para a morte em 10-20 anos após as primeiras manifestações<sup>14</sup> e esta deve-se geralmente a pneumonia, choque, deficiências nutricionais, escaras, suicídio e comportamento autodestrutivo<sup>15</sup>.

### Clínica

Esta doença pode ser considerada o paradigma das perturbações neuropsiquiátricas por nela confluírem sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos. George Huntington descreveu os sinais mais proeminentes: movimentos coreoatetósicos involuntários, demência e perturbações psiquiátricas<sup>16</sup>.

Atendendo ao “*input*” e “*output*” dos gânglios basais e à interacção complexa deste defeito genético com inúmeros factores ambientais não é surpreendente que seja uma doença com uma expressão fenotípica muito variável mesmo dentro da mesma família. Alguns opinam que, pelo facto de as alterações patológicas se iniciarem nas porções associativas do estriado, os comportamentos primeiramente afectados são os cognitivos e os psiquiátricos e só depois os motores<sup>17;18</sup>.

De seguida apresentamos de forma sucinta os diferentes sintomas que se podem enquadrar na apresentação da doença:

#### Sintomas Motores

Primeiramente surgem os movimentos coreicos que se vão agravando ao longo do tempo para depois irem dando lugar a uma acinesia rígida. Outros sinais neurológicos que surgem nesta doença são a distonia, rigidez, alterações dos movimentos oculares, dificuldades nas acções motoras complexas, dificuldades na marcha, na linguagem e na deglutição e perda de peso.

#### Sintomas Psiquiátricos

A conclusão geral de vários estudos foi a de que os sintomas psiquiátricos embora possam ocorrer em qualquer estadio da doença são a primeira manifestação de DH em 31% dos casos<sup>3</sup>, e podem preceder os sintomas motores por uma década<sup>19;20</sup>. A Depressão é a condição psiquiátrica mais

frequente. Uma revisão da literatura acerca da Depressão Major em DH elaborada por Slaughter e colegas<sup>21</sup> revelou que em 16 estudos a prevalência da Depressão em DH foi de 30%. Esta, em muitos casos precedeu as alterações neurológicas como foi demonstrado num estudo de Folstein e colegas em que a Depressão antecedeu as alterações do movimento em 5 anos<sup>22</sup>, o que é um dado contra a hipótese de esta ser apenas uma Depressão Reactiva. Outros dados constantes da literatura que apontam para que esta não seja apenas reactiva mas resultante de factores biológicos inerentes à doença são: associar-se ocasionalmente a sintomas psicóticos, a resposta ao tratamento ser semelhante ao das Depressões Idiopáticas e ter uma duração sobreponível à das Depressões Idiopáticas.

A Depressão pode ser subdiagnosticada em pacientes com DH pois quando esta surge pode haver já alterações neurológicas que dificultem a comunicação e a colheita de uma boa história, pode manifestar-se de uma forma atípica e pode ainda ser interpretada como uma síndrome reactiva a uma doença motora debilitante. Também existe o risco de ser sobrediagnosticada pois alguns sintomas físicos podem mimetizar a Perturbação Depressiva Major como por exemplo a perda de peso, a bradicinesia e a hipomímia facial, entre outras.

A taxa de Mania é difícil de determinar pois nos estudos disponíveis os critérios usados

para diagnóstico de Mania foram diferentes. Mendez e colegas<sup>23</sup> reveram 7 estudos e encontraram uma taxa de Mania na HD de 4.8%. Folstein e colegas, num estudo anterior<sup>24</sup> reportaram cerca de 10% de episódios maníacos ou hipomaníacos em pacientes com DH.

Relativamente às Perturbações Psicóticas os estudos estimam que 3-12% doentes com DH venham a apresentar psicose com quadros clínicos variáveis que poderão ir da Psicose não especificada à Esquizofrenia, havendo um maior risco para aqueles que têm um início precoce da doença<sup>25</sup>. Estes sintomas vão declinando à medida que o atingimento cognitivo se vai agravando.

No estudo de Marder<sup>26</sup> os sintomas obsessivos e compulsivos foram encontrados em 22.3% dos doentes. Outro trabalho reporta que mais de 50% dos doentes referem ter obsessões e compulsões<sup>27</sup> havendo nalguns casos critérios para Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC)<sup>28;29;30;31</sup>.

O aumento da irritabilidade, a perda de controlo e a agressão são comuns nestes doentes. Estão provavelmente relacionados com a disfunção do lobo frontal mas podem também ser consequentes às perturbações psiquiátricas como depressão, mania e psicose. A agressão é uma causa frequente de admissão hospitalar de doentes com HD, procurando-se assim minimizar o risco para o próprio e para terceiros. Os trabalhos realizados nesta área sustentam que 60% dos

pacientes têm antecedentes de irritabilidade e 40% de agressão<sup>32</sup>; um estudo mais recente revela que em 60% dos casos os pacientes ou os seus prestadores de cuidados reportam a existência de comportamentos agressivos nas pessoas afectadas.

Por sua vez a apatia foi documentada em 48% casos<sup>33</sup>.

Estudos de Pfanz e colegas<sup>32</sup> salientaram que a Ansiedade é um sintoma precoce, com 23% dos homens e 13% das mulheres a identificarem padecer de ansiedade generalizada. Levy e colegas<sup>34</sup> acharam uma correlação positiva entre ansiedade e depressão nos pacientes ambulatoriais com DH, pelo que alertam para que na presença de ansiedade se pesquise a depressão.

Foram descritos vários tipos de perturbações sexuais. Assim nos homens foi encontrada diminuição da líbido em 63% dos casos e anorgasmia em 56% dos casos enquanto que nas mulheres estas queixas foram encontradas em 75% e em 42% das pacientes, respectivamente. Foram também descritas outras perturbações sexuais como abuso sexual, promiscuidade, incesto, exibicionismo e voyeurismo<sup>33;35</sup>.

Um estudo recente conclui que 98% dos doentes com DH é afectado por um problema neuropsiquiátrico inespecífico, em especial disforia, agitação, irritabilidade, apatia e ansiedade<sup>36</sup>. Adicionalmente, outros autores verificaram uma prevalência desproporcionalmente elevada de sintomas obsessivo-

compulsivos, perturbações do sono, comportamentos explosivos, alterações da personalidade, sintomas psicóticos e tendências suicidas<sup>28,37</sup>.

#### Demência

Os pacientes com DH desenvolvem um tipo de demência subcortical cuja prevalência depende do estadió clínico da doença.

Citando I. Santana (2005) a demência inicia-se por esquecimentos sem grande relevo e alguma lentificação do pensamento<sup>38</sup>. Precocemente surgem também alterações na atenção e concentração<sup>39</sup>. I. Santana (2005) acrescenta que a evolução para um quadro demencial com dificuldades nas capacidades visuoespaciais e nas funções executivas, com desorganização do pensamento e na sequenciação de tarefas, é constante<sup>38</sup>.

A linguagem é relativamente preservada excepto na complexidade sintática, surgindo erros parafrásicos e dificuldade no acerto das palavras procuradas<sup>40</sup>. Há uma ausência de consciencialização destas incapacidades<sup>41</sup>.

#### **Tratamento**

Sinteticamente e baseado num estudo recente que reviu as estratégias terapêuticas para a DH considera-se recomendável que apesar de haver vários tratamentos disponíveis, se utilize a Olanzapina para o tratamento da coreia associada à DH; Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (SSRI) e Mirtazapina para o tratamento da depressão

e os antipsicóticos atípicos para a psicose e os problemas do comportamento<sup>40</sup>. Além disso para um manejo eficaz da doença estas terapêuticas poderão ser coadjuvadas com psicoterapia, fisioterapia e terapia da fala<sup>41</sup>.

#### **Caso Clínico**

S.M., sexo masculino, 41 anos, recorre à consulta de Psiquiatria Comunitária em 2000 (aos 35 anos), enviado pelo seu Médico de Família, por queixas depressivas e de ansiedade, acompanhadas de somatizações (diarreia e polaquiúria). Este quadro clínico implicava marcada dificuldade na sua actividade profissional (maquinista da construção civil), trabalho até então realizado com eficácia e progressão na empresa onde trabalhava.

Os sintomas tinham surgido cerca de 2 meses antes da consulta, encontrando-se o doente com baixa clínica. Estava medicado com amitriptilina (50 mg/ dia) e mexazolam 2cp/ dia. Negava antecedentes psiquiátricos pessoais, situação confirmada pela esposa.

Referia ser o mais novo de uma fratria de 5 filhos, sendo os irmãos aparentemente saudáveis. Efectuou a 4ª classe, nunca tendo reprovado; não continuou os estudos por dificuldades económicas familiares.

Estava casado há sete anos e tinha dois filhos, estando o mais novo a ser acompanhado em consulta de Pedopsiquiatria por hiperactividade “sic”.

Segundo o doente, a sua mãe sofreria de doença mental, tendo falecido aos 56 anos, “louca” sic; “tinha movimentos estranhos do corpo e fuga de casa frequentemente...”

À observação apresentava-se vigil, orientado em todas as referências, colaborante, contacto sintónico, humor deprimido, lentificação psicomotora, atenção captável e fixável, não se apurando alterações do conteúdo do pensamento nem da percepção.

Por agravamento da sintomatologia depressiva e existência de períodos de impulsividade e desconfiança, foi medicado com risperidona (2 mg/dia). Ocorreu ligeira melhoria da sintomatologia.

Veio progressivamente a apresentar movimentos coreoatetóticos da cabeça e membros superiores, que a esposa referia serem semelhantes aos que a mãe do doente teria.

Efectuou avaliação laboratorial, consulta de Gastroenterologia e TAC-CE, que não revelaram quaisquer alterações.

Por persistência da incapacidade para realizar a sua actividade profissional foi reformado em 2003.

Por agravamento dos movimentos coreiformes e deterioração cognitiva é referenciado a consulta de Neurologia, onde posteriormente é efectuado o diagnóstico de Coreia de Huntington. Além da terapêutica psicofarmacológica é medicado com cloridrato de amantadina.

Mantém o seguimento em consulta de Psiquiatria, para apoio familiar. Apresenta

actualmente marcada deterioração cognitiva, apesar de não existir agravamento das alterações do movimento. Está totalmente dependente dos cuidados da esposa para as suas actividades de vida diária.

### Discussão

Este caso é mais um que documenta a significância clínica das queixas neuropsiquiátricas na DH. Comprova aquilo que é esperado, quando sabemos que frequentemente são as queixas psiquiátricas que precedem todas as outras, isto é, que nos settings clínicos são os psiquiatras que muitas vezes contactam em primeiro lugar com os quadros. Sabe-se também que estas queixas representam na maioria dos casos um problema major para o doente e prestadores de cuidados.

No caso apresentado, o primeiro diagnóstico realizado é o de episódio depressivo o que vai ao encontro do descrito na bibliografia. Mais tarde surge desconfiança, um sintoma que se pode inscrever num quadro de alteração da personalidade ou até mesmo num quadro de psicose; acima de tudo o que é importante salientar é que a componente degenerativa desta doença acarreta mudanças contínuas nos sintomas clínicos o que compromete a existência de uma síndrome psiquiátrica estável. Outro aspecto importante é que alguns sintomas neurológicos iniciais ou mais subtis na sua apresentação podem ser interpretados como sintomas psiquiátricos.

É disso exemplo a lentificação psicomotora, um sintoma motor que foi integrado na síndrome depressiva. Só à posteriori se pode interpretar este sintoma como uma das várias alterações motoras que podem surgir antes do diagnóstico clínico da doença. Com efeito, tal como Kirkwood e colegas<sup>42</sup> confirmaram nos seus estudos prospectivos, nos doentes portadores de DH (isto é, antes de se fazer o diagnóstico clínico) vai ocorrendo uma progressão de vários sintomas motores podendo o seu funcionamento estar interferido por dificuldade no início e execução dos movimentos voluntários, defeitos oculomotores, acatísia e particularmente bradicinesia<sup>42,43</sup>.

Infelizmente, no exemplo que aqui trazemos, o doente não conseguiu precisar melhor o quadro psiquiátrico da mãe pois seria interessante perceber se também este teve características depressivas, atendendo a que se tem vindo a constatar que nalgumas famílias este complexo DH-Depressão é mais frequente que noutras, pelo que se tem colocado a hipótese de que isso possa estar relacionado com um genótipo específico da doença<sup>24</sup>. A constatação de uma associação familiar entre determinada entidade nosológica e a DH não é exclusiva da depressão. Com efeito têm sido descritas famílias em que todos os casos tiveram uma apresentação “esquizofrenia-like”, antes mesmo do surgimento de sintomas neurológicos ou cognitivos<sup>44;45;46;47</sup>, pelo que se coloca a hipótese de que

seja o próprio gene DH a causar o quadro esquizofreniforme e, assim sendo, famílias psicóticas e famílias não psicóticas carregariam genes diferentes<sup>44;45;46</sup>; outra hipótese que foi avançada é a que o gene DH possa actuar como gene pró-esquizofrenia<sup>47</sup>.

A má recordação acerca do quadro clínico psiquiátrico desta mulher (mãe do doente) pode explicar porque é que a família só conseguiu encontrar semelhanças entre os dois casos no que respeita aos movimentos coreoatéticos; no entanto não podemos deixar de pensar que, a heterogeneidade clínica destes quadros psiquiátricos e a pouca importância relativa que tem sido conferida às manifestações psiquiátricas da doença, possam ter dificultado que a própria família suspeitasse da doença ou sequer encontrasse parencas entre as duas apresentações. Com efeito, a investigação e a ênfase clínica têm sido colocados nos aspectos motores e cognitivos da doença relegando para segundo plano o estudo das manifestações psiquiátricas. A revisão da literatura que efectuámos mostrou-nos que existem poucos trabalhos publicados acerca das manifestações neuropsiquiátricas da doença, aspecto que pensamos poder estar relacionado com a baixa prevalência da DH e com a variabilidade fenotípica existente o que pode trazer dificuldades acrescidas a um estudo deste tipo.

No entanto, parece-nos muito importante que este diagnóstico não seja adiado até ao aparecimento dos sintomas motores como

tem acontecido. O ponto de vista tradicional de que os sinais da doença são os de coreia e os de demência são concertos demasiado “estreitos” para permitir o diagnóstico numa fase precoce da doença. Com o surgimento dos testes genéticos, ao começar-se a dispor de um número crescente de indivíduos que sabem ser portadores de doença mas que permanecem assintomáticos para os sintomas motores surgiu a oportunidade e a vantagem de se poder investigar as manifestações precoces da doença. Pensamos que o estudo destes quadros psiquiátricos e a aplicação de baterias de testes neuropsicológicos a indivíduos portadores da doença podem ajudar a indicar a fenoc conversão de um estado assintomático para um estado sintomático e assim permitir a nossa actuação em estádios mais precoces destas patologias comórbidas minimizando as suas consequências, de que é exemplo o suicídio. Quando se conhecer melhor a fase pré-sintomática podem desenvolver-se estratégias terapêuticas adequadas a essa fase e talvez atrasar a progressão da doença.

Apesar dos enormes avanços no conhecimento dos mecanismos da doença, não existe qualquer terapêutica eficaz para o tratamento desta afecção. Assim, por enquanto, interferimos apenas no controle dos sintomas. Ter presente que esta doença tem esta faceta de co-ocorrência de fenómenos psiquiátricos e neurológicos, evita uma abordagem terapêutica parcelar, isto é, impede que ao ser efectuado o diagnóstico da doença, as intervenções

psicoterapêuticas até aí realizadas sejam interrompidas (ou nem sequer iniciadas), ao reduzi-la a uma doença neurodegenerativa do movimento.

Os avanços recentes da Neurociência enfatizam a plasticidade das estruturas cerebrais na mediação da (dis)função comportamental e emocional. Sabe-se também que a maioria dos traços psiquiátricos (normais ou patológicos) mostram um padrão de transmissão muito mais complexo do que aquele que é observado em doenças monogénicas. Assim, a DH ao aliar características como a de ser um paradigma das doenças neuropsiquiátricas, possuir um padrão de transmissão mendeliana e ter uma apresentação sintomática variável apesar da unidade biológica subjacente, fornece um terreno propício quer à compreensão da função cerebral quer à construção de classificações nosológicas mais fidedignas, atendendo a que pode permitir alcançar o propósito de qualquer classificação, isto é, a conceptualização de “clusters” sintomáticos homogéneos que reflectam o mecanismo patogénico, que no caso da DH, além de já conhecido é único e comum a todos os casos.

Por fim, relevamos o aspecto de que esta doença obriga a uma alta suspeição para que se consiga fazer o diagnóstico precoce, pelo que a informação e o aconselhamento de familiares de membros afectados é uma mais – valia para o próprio e para uma detecção mais precoce de eventual doença.



**Bibliografia:**

1. HARPER PS: The epidemiology of Huntington's disease. *Hum. Genet.* (1992) 89: 365-376.
2. HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP: A novel gene containing a trinucleotide repeats that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* (1993) 72:971-983.
3. NAARDING P, KREMER HPH, ZITMAN FG: Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomenon. *Eur Psychiatry* (2001) 16:439-445.
4. HALLIDAY GM, MCRITCHIE DA, MAC DONALD V, DOUBLE KL, TRENT RJ, MCCUSKER E: Regional specificity of brain atrophy in Huntington's disease. *Exp Neurol* (1998) 154:663-672.
5. TURJANSKY N, WEEKS R, DOLAN R, HARDING AE, BROOKS DJ: Striatal D1 and D2 receptor binding in patients with Huntington's disease and other choreas. A PET study. *Brain* (1997) 120:503-514.
6. AMANN B, STERR A, THOMA H, MESSER T, KAPFHAMMER HP, GRUNZE H: Psychopathological changes preceding motor symptoms in Huntington's disease: a report on four cases. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1: 55-58
7. PHILPOTT LM, KOPYOV OV, LEE AJ, JACQUES S, DUMA CM, CAINE S, YANG M, EAGLE KS: Neuropsychological functioning following fetal striatal transplantation in Huntington's chorea: three case presentations. *Cell Transplant* (1997) 6:203-212
8. KREMER B: Clinical neurology of Huntington's disease. In: *Huntington's disease*. Bates G et al. (Eds), Oxford University Press, Oxford, UK (2002): 26-61.
9. WESTPHAL C: Über eine dem Bilde der cerebrospinalen grauen Degeneration ähnlichen Erkrankung des centralen Nervensystems ohne anatomischen Befund nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Contraktionen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* (1883) 14:187-234.
10. ANDREW SE, GOLDBERG YP, KREMER B et al: The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nat. Genet.* (1993) 4: 398-403.
11. MARTIN JB: Huntington's disease: New Approaches to an Old Problem. *Neurology* (1984) 34:1059-1072.
12. MOSS RJ, MASTRI AR, SCHUT LJ: Coexistence and Differentiation of Late Onset Huntington's Disease and Alzheimer's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of the American Geriatric Association* (1988) 36:237-241.

13. MYERS RH, VONSATTEL JP, STEVENS DJ, CUPPLES LA, RICHARDSON EP, MARTIN JB, BIRD ER: Clinical and Neuropathological Assessment of Severity in Huntington's Disease. *Neurology* (1988) 38:341-347.
14. KEHOE P, KRAWCZAK M, HARPER PS, OWEN MJ, JONES AL: Age of onset in Huntington Disease: Sex-specific influence of apolipoprotein E genotype and normal CAG repeat length: *J Med Genet* (1999) 36: 108-111.
15. LANSKA DJ, LANSKA MJ, LAVINE L, SCHOENBERG BS: Conditions Associated with Huntigton's Disease and Death, A Case-Control Study. *Archives of Neurology* (1988) 45:878-880.
16. HUNTINGTON J: On chorea. *Med. Surg. Rep.* (1872) 26:317-321.
17. VONSATTEL JP, DIFIGLIA M. Huntigton's Disease [Review]. *J Neuropathol Exp Neuro* (1998) 57:369-84.
18. MIDDLETON FA, STRICK PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* (2000) 31:236-50.
19. GUTEKUNST D, LI S, YI H et al. Nuclear and Neuropil Aggregates in Huntington's Disease: Relationship to Neuropathology. *J Neurosci* (1999) 19:2522-34
20. CHA JH, KOSINSKI CM, KERNER JA, et al. Altered Brain Neurotransmitter Receptors in Transgenic Mice Expressing a Portion of an Abnormal Human Huntigton's Disease Gene. *Proc Natl Acad Sci USA* (1998) 95:6480-5.
21. SLAUGHTER JR, MARTENS MP, SLAUGHTER KA: depression and Huntington's disease: prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment. *CNS Spectrums* (2001) 6: 306-326.
22. FOLSTEIN S, ABBOTT MH, CHASE GA, JENSEN BA, FOLSTEIN MF: The association of affective disorder with Huntington's disease in case series and in families. *Psychol. Med.* (1983) 13:537-542.
23. MENDEZ MF: Huntington's Disease: Update and Review of Neuropsychiatric aspects. *Int. J. Psychiatry Med.* (1994) 24:189-208.
24. FOLSTEIN SE: Huntington's Disease: a Disorder of Families. Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD, USA (1989): 251.
25. BROOKS DS, MURPHY MP, JANOTA I, et al: Early Onset Huntington's Chorea: Diagnostic Clues. *Br J Psychiatry* (1987) 151:850-852.
26. MARDER K, ZHAO H, MYERS RH et al: Rate of Functional Decline in Huntington's Disease. Huntington Study Group. *Neurology* (2000) 54:452-458.
27. ANDERSON KE, LOUIS ED, STERN Y, MARDER KS: Cognitive Correlates Obsessive and Compulsive Symptoms in Huntington's Disease. *Am. J. Psychiatry* (2001) 158:799-801.

28. CUMMINGS JL, CUNNINGHAM K: Obsessive-Compulsive Disorder in Huntington's Disease. *Biol. Psychiatry* (1992) 31:263-270.
29. MCHUGH PR, FOLSTEIN MF: Psychiatric Syndrome of Huntington's Chorea. In: *Psychiatric Aspects of Neurological Disease*. Benson DF et al. (Eds), Grune & Stratton. New York, USA (1975):267-288.
30. SCICUTELLA A: Late-life Obsessive-Compulsive Disorder and Huntington's Disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* (2000) 12:288-289.
31. DE MARCHI N, MORRIS M, MENNELA R, LA PIA S, NESTADT G: Association of Obsessive-Compulsive Disorder and Pathological Gambling with Huntington's Disease in an Italian Pedigree: Possible Association with Huntington's Disease Mutation. *Acta Psychiatr. Scand.* (1998) 97:62-65.
32. PFLANZ S, BESSON JA, EBMEIER KP, SIMPSON S: The Clinical Manifestation of Mental Disorder in Huntington's Disease: A Retrospective Case Record Study of Disease Progression. *Acta Psychiatr. Scand.* (1991) 83:53-60.
33. DEWHURST K, OLIVER JE, MCKNIGHT AL: Socio-psychiatric Consequences of Huntington Disease. *Br. J. Psychiatry* (1970) 116:255-258.
34. LEVY ML, CUMMINGS JL, FAIRBANKS LA, et al: Apathy is not Depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* (1988) 10:314-319.
35. OLIVER JE: Huntington's Chorea in Northamptonshire. *Br. J. Psychiatry* (1970) 116:241-253.
36. PAULSEN JS, READY RE, HAMILTON JM, MEGA MS, CUMMINGS JL: Neuropsychiatric Aspects of Huntington's Disease. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* (2001) 71:310-314.
37. ANDERSON KE, LOUIS ED, STERN Y, MARDER KS: Cognitive Correlates of Obsessive and Compulsive Symptoms in Huntington's Disease. *Am. J. Psychiatry* (2001) 158:799-801.
38. SANTANA I, CUNHA L. (2005) Demência (s) - Manual para Médicos, Lisboa, Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra.
39. PILLON B, DUBOIS B, PLOSKA A et al: Severity and Specificity of Cognitive Impairment in Alzheimer's Huntington's and Parkinson's Diseases and Progressives Supranuclear Palsy. *Neurology* (1991) 41:634-43.
40. MORRIS M: Dementia and Cognitive Changes in Huntington's Disease. *Adv. Neurol.* (1995) 65:187-200.
41. BONELLI RM, HOFMANN P: A Review of the Treatment Options for Huntington's Disease (Review). *Expert Opin. Pharmacother.* (2004) 5(4):767-776.
42. KIRKWOOD CS, SIEMERS E, STOUT JC, HODES ME, CONNEALLY PM, CHRISTIAN JC, FOROUD T: Longitudinal Cognitive and Motor Changes Among Presymptomatic Huntington Disease Gene Carriers. *Arch. Neurol.* (1999) 56:563-568.

43. BRADSHAW JL, PHILLIPS JG, DENNIS C, MATTINGLEY JB, ANDREWES D, CHIU E, PIERSON JM, BRADSHAW JA: Initiation and Execution of Movement Sequences in those Suffering from and At-risk of Developing Huntington's Disease. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* (1982) 14:179-192.
44. TSUANG D, DIGIACOMO L, LIPE H, BIRD TD : Familial Aggregation of Schizophrenia-Like Symptoms in Huntington`s Disease. *Am. J Med Genet* 1198, 81:323-327.
45. TSUANG D, ALMQVIST EW, LIPE H, STRGAR F, DIGIACOMO L, HOFF D, EUGENIO C, HAYDEN MR, BIRD TD: Familial Aggregation of Psychotic Symptoms in Huntington`s Disease. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1995-1959
46. LOVESTONE S, HODGSON S, SHAM P, DIFFER A-M, LEVY R: Familial presentation of Huntington`s disease. *J Med Genet* 1996; 33:128-131.
47. CORREA B, XAVIER M, GUIMARAES J: Association of Huntington`s disease and Schizophrenia-like psychosis in a Huntington`s disease pedigree. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2:1.