Manifestações neuropsicomotoras da doença de Huntington juvenil: sinais e sintomas e achados de imagem

Neuropsychomotor manifestations of juvenile Huntington's disease: signs and symptoms and imaging findings

Letícia Alves Nogueira¹, Anderson Elizeu de Oliveira Rocha¹, Lígia Maizman de Vasconcelos¹, José Alexandre B. de Figueiredo Jr², Simone Galli Rocha Bragato³

Nogueira LA, Rocha AEO, Vasconcelos LM, Figueiredo Junior JAB, Bragato SGR. Manifestações neuropsicomotoras da doença de Huntington juvenil: sinais e sintomas e achados de imagem / *Neuropsychomotor manifestations of juvenile Huntington's disease: signs and symptoms and imaging findings*. Rev Med (São Paulo). 2019 nov.-dez.;98(6):408-14.

RESUMO: A Doença de Huntington Juvenil (DHJ) consiste na neurodegeneração de células nervosas causada pela formação da proteína alterada denominada huntingtina, acumulada no citoplasma e núcleo de neurônios, capaz de gerar morte progressiva destas células de forma mais evidente no corpo estriado, que engloba os núcleos caudado e putâmen. A variante juvenil da Doença de Huntington manifesta-se em pacientes com idades entre 0 a 20 anos, com variedade de distúrbios motores, cognitivos e comportamentais. Com o objetivo de estudar os mais prevalentes sinais, sintomas e achados de imagem, bem como as manifestações iniciais e a evolução sintomatológica ao decorrer da doença, foi realizada uma revisão integrativa de literaturas, incluindo o total de 25 artigos selecionados após a adequação de critérios de exclusão e inclusão. Após a análise dos dados, concluiu-se que os sintomas mais destacados foram rigidez muscular, disartria, convulsões, bradicinesia e disfunções cognitivas e comportamentais. Em se tratando de achados de imagem, prevaleceram atrofia de núcleos da base e cerebelo em pacientes com a doença mais avançada e diagnosticados em tempo maior.

Descritores: Doença de Huntington; Transtornos cognitivos; Adolescente; Criança.

ABSTRACT: Juvenile Huntington's disease consists of neurodegeneration of nerve cells caused by the formation of the altered protein called huntingtin, accumulated in the cytoplasm and nucleus of neurons, capable of generating progressive death of these cells more clearly in the striatum, which includes the nuclei caudate and putamen. The juvenile variant of Huntington's disease manifests in patients aged 0 to 20 years, with a variety of motor, cognitive and behavioral disorders. In order to study the most prevalent signs, symptoms and imaging findings, as well as the initial manifestations and the symptomatic evolution during the course of the disease, an integrative literature review was carried out, including a total of 25 articles selected after the adequacy of criteria exclusion and inclusion. After analyzing the data, it was concluded that the most prominent symptoms were muscle stiffness, dysarthria, seizures, bradykinesia and cognitive and behavioral dysfunctions. In terms of imaging findings, atrophy of nuclei of the base and cerebellum prevailed in patients with the most advanced disease and diagnosed in greater time.

Keywords: Huntington disease; Cognition disorders; Adolescent; Child.

1. Graduação em Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT. ORCID: Nogueira LA - <https://orcid.org/0000-0002-5438-5976>; Rocha AEO - <https://orcid.org/0000-0003-2726-9854>; Vasconcelos LM - <https://orcid.org/0000-0002-3424-0497>. Email: nogueira.leticianog@gmail.com, a.elizeu.rocha@gmail.com, lmaizmanv16@gmail.com.
 2. Médico Neurologista, CRM MT 5453, RQE 2745, Docente do curso de medicina da Universidade Federal de Cuiabá – UFMT. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6722-9115>, Email: jr_alex@globom.com.
 3. Mestre pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP. Docente do curso de Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6330-216X>. Email: simone-galli@hotmail.com.
- Endereço para correspondência:** Letícia Alves Nogueira. Rua Marechal Floriano, 250, apto 03. Cáceres, MT. CEP: 78200-000. Email: nogueira.leticianog@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Huntington é uma doença autossômica dominante e neurodegenerativa causada pela repetição do trinucleotídeo CAG formador de uma proteína defeituosa, “mal dobrada”, denominada huntingtina que se acumula no núcleo e citoplasma neuronal. O acúmulo dessa proteína gera disfunções e mortes neuronais, principalmente no núcleo caudado, putâmem, globo pálido e córtex¹.

Considera-se Doença de Huntington (DH) quando as repetições de CAG são iguais ou superiores a 40^{1,2,3}. A Doença de Huntington Juvenil (DHJ) ocorre quando acomete pessoas com idade igual ou inferior a 20 anos⁴. Esses casos representam cerca de 10% do número total de casos de DH^{2,5,6,7}. No entanto, a manifestação precoce da doença, antes dos dez anos de idade, é ainda mais rara, acometendo cerca de 1% de todos os casos de DH^{2,4,5,6}.

A primeira descrição da DHJ foi realizada em 1863, por Lyon, 9 anos antes do relatório de Huntington⁷, o que não tira o mérito de Huntington na descrição da patologia. A doença se apresenta com uma tríade de sintomas psiquiátricos, motores e cognitivos⁵, e as manifestações psiquiátricas antecedem manifestações motoras⁸, diferenciando-se da DH adulta e dificultando o diagnóstico.

A DHJ é mais observada quando a herança é paterna^{5,9-12} e este fato pode ser explicado devido à maior instabilidade da repetição do trinucleotídeo CAG durante a espermatogênese se comparado à ovogênese^{5,12}. A idade de manifestação da DHJ se apresenta inversamente proporcional à quantidade de repetições de CAG^{4,7}, no entanto, ainda não há um consenso, pois outros fatores, além da quantidade de repetições, podem estar interligados com a idade de manifestação da doença². Portanto, o objetivo do presente estudo é dissertar acerca da DHJ, sintomas mais prevalentes e manifestações clínicas recorrentes através da revisão integrativa da literatura.

MÉTODO

A pesquisa foi guiada por meio da combinação dos descritores “Doença de Huntington”, “Huntington”, “infantil”, “juvenil”, com seu correspondente em inglês “Huntington Disease Juvenile”. A busca dos artigos foi realizada individualmente pelos autores nas bases de dados SciELO, BVS-LILACS, PUBMED e MEDLINE, sendo selecionados os resultados entre 1º de Janeiro de 1999 até 31 de dezembro de 2018. Foram considerados relatos de caso, estudos longitudinais e revisões de literatura. Todos os estudos encontrados dentro dos anos estabelecidos foram selecionados de forma independente pelos autores. Os trabalhos disponíveis foram avaliados por critérios de

exclusão e inclusão, sendo os critérios de exclusão resumos e textos que não correspondiam ao tema de estudo, artigos duplicados e ano de publicação que não estivesse entre 1999 e 2018. Os critérios de inclusão foram artigos que tratavam sobre sintomas nos diversos aparelhos, diagnóstico diferencial e achados de imagem.

RESULTADOS

De acordo com a pesquisa nos bancos de dados, preliminarmente, foram eliminados 9 estudos. Vinte e cinco artigos atenderam as exigências para a revisão final das literaturas, colaborando para a realização do presente trabalho.

Dentre os 25 estudos incluídos, obteve-se 17 relatos de caso, 4 estudos longitudinais, 1 análise retrospectiva de dados, 1 revisão de literatura, 1 análise morfométrica e 1 estudo de coorte.

A Tabela 1 apresenta os artigos de acordo com as revistas, ano de publicação, título e tipos de delineamento de pesquisas encontrados.

DICUSSÃO

Por ser uma doença que provoca distúrbios motores, cognitivos e psiquiátricos, a DHJ tem um difícil diagnóstico^{7,13}, além disso, possui uma grande diferença fenotípica se comparada à DH com manifestação adulta⁶. A Tabela 2 traz todos os principais sintomas vistos nos pacientes dos artigos selecionados para esta revisão, cabe salientar que apenas 18 dos 25 artigos compuseram a Tabela 2, uma vez que apenas 18 apresentaram os sintomas iniciais, idade de início, número de pacientes e sinais e sintomas gerais de acordo com a evolução do quadro clínico.

Observando a tabela, pode-se notar que entre os distúrbios motores, os mais característicos da DHJ são alterações de marcha, sobretudo atáxica, rigidez, espasticidade, sinais piramidais, bradicinesia e ataxia. Alguns pacientes apresentaram regressão de movimentos finos que exigem maior destreza, como escrever, e movimentos mais grossos de menor destreza. Também foram característicos a disartria, distonia e disfagia, além de crises convulsivas. Nos mais jovens, pode-se observar retardo do crescimento e baixo ganho de peso.

Além disso, muitos pacientes relatados na tabela apresentaram declínio cognitivo, déficit cognitivo progressivo, dificuldades de aprendizagem e atraso de fala. Dentre os distúrbios psiquiátricos, os principais encontrados são alterações de comportamento, incluindo irritabilidade e depressão. Alguns autores afirmam que os pacientes com DHJ possuem maiores taxas de ideação suicida^{8,14}. Maiores índices de suicídio também ocorrem quando um dos pais apresenta DH³.

Tabela 1. Estudos selecionados

Revista	Ano	Título	Tipo de Estudo
Arq Neuropsiquiatr	1999	Juvenile Huntington's disease confirmed by genetic examination in twins.	Relato de caso
Clin Genet	2003	PCR for the detection of large trinucleotide expansions in juvenile Huntington's disease.	Relato de caso
J Child Neurol	2003	Unusual early-onset Huntingtons disease.	Relato de caso
Pediatric Radiol	2004	MR imaging and spectroscopy in juvenile Huntington disease.	Relato de caso
J Child Neurol	2006	Huntington disease in a 9-year-old boy: clinical course and neuropathologic examination.	Relato de caso
Neurology	2006	Speech and language delay are early manifestations of juveniline-onset Huntington disease.	Relato de caso
J Child Neurol	2006	Huntington disease: report of 12 patients and review of literature.	Relato de caso e Revisão de literatura
Arq Neuropsiquiatr	2006	Clinical presentation of juvenile Huntington disease.	Relato de caso
Arch Neurol	2007	Psychiatric and cognitive difficulties and indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients.	Estudo longitudinal
J Mov Disord	2010	A case of juvenile Huntington disease in a 6-year-old boy.	Relato de caso
Am J Med Genet	2011	Juvenile Huntington disease in a 18-month-old boy revealed by global developmental delay and reduced cerebelar volume.	Relato de caso
Gen Hosp Psychiatry	2012	Huntington's disease presenting as difficult to treat seizure and the first episode of psychosis.	Relato de caso
Neurology	2012	Measures of growth in children at risk for Huntington disease.	Estudo longitudinal
Mov Disord	2012	Seizures in juvenile Huntington's disease: frequency characterization in a multicenter cohort.	Relato de caso
Pediatr Neurol	2013	Typical clinical findings should prompt investigation for juvenile Huntington disease	Relato de caso
Polish J Neurol Neurosurg	2014	Saccadic yey movements in juvenile variant of Huntington disease.	Estudo de coorte
Arch Argentinos Pediatría	2014	Retraso en el diagnostico de un cuadro grave de enfermedad de Huntington juvenil: um reporte de caso.	Relato de caso
Medicina Infantil	2015	Manifestaciones psiquiátricas en efermedad de Huntington de início infantil.	Relato de caso
Pediatr Neurosci	2015	Childhood-onset Huntington's disease: a rare case report	Relato de caso
Arq Neuropsiquiatr	2016	Juvenile Huntington disease in Argentina	Estudo longitudinal
J Huntington's Dis	2017	Neuropathological comparison of adult onset and juvenile huntington's disease with cerebelar atrophy: a report of a father and son	Relato de caso
Curr Psychiatry Rep	2017	Juvenile Huntington's disease: diagnostic and treatment considerations for the psychiatrist.	Revisão de literatura
BMC Neurol	2017	Tics as an initial manifestation of juvenile Huntington's disease: case report and literature review	Relato de caso e revisão de literatura
Lancet Neurol	2018	Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis.	Análise retrospectiva
Pediatric Radiol	2018	Morphological features in juvenile Huntington disease associated with cerebelar atrophy.	Análise morfométrica

Os demais artigos reforçam os achados elencados na tabela 2. Um estudo com 29 pacientes possuindo herança paterna mostrou que estes tendem a ter antecipação da doença e um maior número de repetições, consequentemente distúrbios mais graves¹³, o que é reforçado por um outro estudo que comparou adultos com DH e jovens com DHJ, chegando à conclusão que os mais novos possuem maior instabilidade da expansão CAG e progressão mais rápida da doença¹. Os autores também reforçam que o início dos sintomas pode cursar com alterações na função executiva e desempenho escolar, depressão, ansiedade e distúrbios de movimento^{2,4,5,7,8,15,16}, bem como que as convulsões apresentadas pelos pacientes podem ser mistas de diferentes tipos¹⁷. Outro sintoma, que se assemelha à DH adulta, consiste nos movimentos oculares sacádicos alterados, que podem estar relacionados diretamente com a gravidade da DHJ¹⁴.

Os achados de ressonância magnética corroboram as atrofia de núcleo caudado e putâmen, bem como a atrofia difusa do cerebelo, principalmente no lobo posterior¹⁸, reforçando as menores medidas antropométricas com relação ao perímetro cefálico¹⁹. As crianças com Huntington também apresentam menor peso e IMC¹⁹. Um estudo com 3 pacientes entre 2 e 6 anos também revelou atrofia de amígdala, hipotálamo e tronco cerebral, o que poderia explicar as alterações emocionais e cognitivas, além dos movimentos extraoculares anormais e perturbações do sono¹⁸.

Como forma de manifestação, geralmente surge primeiro déficit cognitivo⁷, como dificuldade de aprendizagem e declínio do desempenho escolar¹⁵, podendo ser confundido com outras patologias, como o TDAH^{5,15}. Os pacientes também podem apresentar inicialmente alterações comportamentais como agressividade e irritabilidade ou depressão¹⁵. A evolução cursa com piora do quadro cognitivo, psiquiátrico e com surgimento de sintomatologia motora^{4,7}. A família também pode relatar como primeiros sintomas motores dificuldade de deambular, quedas frequentes, bem como disartria^{6,12,20,21,22}. A instabilidade postural em associação com quedas, sinais piramidais e regressão cognitiva pode levar ao diagnóstico diferencial de síndrome de regressão idiopática²². Também podem ocorrer convulsões sem histórico prévio^{10,11,17}.

Um outro achado característico em crianças que apresentam a expansão do trinucleotídeo CAG consiste em medidas de crescimento significativamente menores, entre elas: perímetro cefálico, peso e IMC^{2,8,19}. O menor perímetro cefálico sugere déficit específico no crescimento

do cérebro¹⁹. A perda de peso^{2,19} pode ser anterior aos sintomas motores, bem como pode se acentuar após as afecções motoras devido ao intenso gasto energético e proteico.

De forma mais rara, os pacientes podem iniciar o quadro de DHJ com desinibição sexual²³, labilidade emocional^{3,8,18}, tiques irregulares progressivos^{8,24} ou ainda movimentos oculares sacádicos¹⁴. Dificilmente a manifestação inicial de DHJ apresenta coreia, o que difere da variante adulta que possui coreia como sintomatologia inicial¹³. Os pacientes juvenis também podem apresentar parkinsonismo^{4,5,13,20,22}, sendo o Parkinson Juvenil um dos diagnósticos diferenciais¹⁵. A evolução é rápida e quanto mais precoce o surgimento, mais rápida é a piora do paciente e maior tende a ser o número de repetições CAG¹⁰. As convulsões tendem a ser mioclônicas não responsivas ao uso de anticonvulsivantes¹⁶ e ao longo da doença podem aparecer movimentos coreicos^{2,7,9,10}.

Dentre as alterações de imagem, foram constatadas evidentes atrofia cerebelar^{2,5,7,9,13}, de núcleos caudado e putâmen (corpo estriado)^{1,5,7,10,16} na grande maioria dos pacientes, com significativo alargamento ventricular^{5,10} em alguns, que se evidenciam com a evolução do quadro, não sendo encontrados em diagnósticos precoces. Quanto aos achados de RM, as medidas de volume intracraniano se apresentaram reduzidas¹⁹. O Eletroencefalograma não evidenciou grandes alterações¹⁷, mas alguns pacientes podem apresentar focos epilépticos no lobo occipital²².

Por conta das inúmeras variações nos sintomas de DHJ, o diagnóstico é finalizado com histórico familiar de Doença de Huntington e o teste genético para busca de expansões da repetição CAG. Nesse contexto, o histórico familiar pode apresentar-se como uma dificuldade para diagnóstico²⁵, pois os pais, em alguns casos, ainda não foram diagnosticados ou manifestaram quaisquer dos sintomas, visto que na variante adulta a idade de manifestação é na terceira a quinta décadas de vida¹², majoritariamente.

Atualmente, já são levados em consideração os fatores ambientais como influência na sintomatologia de DHJ²⁰, além da quantidade de repetições de CAG. Um relato de caso de gêmeos evidenciou idade de início diferentes (um aos 17 e outro aos 20 anos), bem como manifestações mais intensas e de progressão mais rápida em um dos irmãos (aquele que manifestou a doença mais cedo). Ambos tiveram menos de 8 anos de educação formal, mas as pontuações no Mini Mental foram 19 para um e 18 para outro²⁰.

Tabela 2. Principais sintomas elencados

Sintoma inicial	Idade de início dos sintomas	Nº de pacientes relatados	Sinais e sintomas ao longo da evolução do paciente
Convulsão	20 anos	1	Movimentos coreicos, distúrbios de marcha, disartria, crises mioclônicas, irritabilidade, desinibição sexual, alucinações auditivas e fraco controle de impulsos.
Atrasia e movimento paroxístico em membro inferior esquerdo	18 meses	1	Atrasia, movimento paroxístico, hipotonia axial, hipertonia dos membros e coreia.
Convulsão mioclônica	6 anos	1	Convulsão mioclônica, distonia, coreia, dificuldade de deglutição, espasticidade dos membros, retardo no crescimento.
4 pacientes iniciaram com deterioração do desempenho escolar e 2 pacientes com instabilidade e 1 com mudanças comportamentais	7 pacientes manifestaram antes dos 7 anos de idade	29	Ganho de peso reduzido, ataxia cerebelar, atraso na fala, atraso motor, hipertonia dos 4 membros, hipotonia axial, dificuldade de alimentação e severo retardo do crescimento. Coréia ao longo da evolução da doença.
Quadros de ausência e “tagarelar”	3 anos	1	Encefalopatia com epilepsia, ataxia, distúrbios de deglutição, distúrbios motores, baixo peso e sintomas piramidais.
Dificuldade para formação de frases, disartria	1 ano	3	Disartria, marcha atáxica, quedas, parkinsonismo, distúrbios psiquiátricos, rigidez, bradicinesia e distonia.
Disfunção cognitiva	Entre 4 e 14 anos	12	Disfunção cognitiva, orofaríngea, disfunções no motor fino, alteração de marcha, distúrbios comportamentais e convulsão.
Convulsão tônico-clônica generalizada	7 semanas	1	Dificuldades comportamentais, distúrbio cognitivo, movimentos atetoides, dificuldades motoras, disartria e coreia.
Bradicinesia, sendo que 30% apresentaram convulsão e 30% apresentaram distúrbios psiquiátricos	Entre 2 e 13 anos	4	Rigidez, bradicinesia, ataxia, disartria e sinais piramidais.
A maioria iniciou o quadro com distúrbio comportamental. 2 apresentaram declínio cognitivo e/ou do desempenho escolar, 2 apresentaram parkinsonismo e 1 apresentou fobia, autismo e convulsão	Entre 4 e 20 anos	14	Distúrbios de comportamento e distúrbios psiquiátricos, declínio cognitivo, parkinsonismo, distonia, disfagia, disartria, quedas e instabilidade postural.
Irritabilidade	14 anos	1	Irritabilidade e estado emocional lábil, movimentos coreicos em membros superiores, marcha atáxica.
Rigidez	2,5 anos	1	Instabilidade postural e quedas, sinais piramidais e declínio cognitivo, crises mioclônicas e parciais complexas, fácie parkinsoniana, tremor postural de membro superior e colo, rigidez dos membros, bradicinesia global, distúrbio de marcha. Distonia em repouso e perda de equilíbrio.
Movimentos anormais	8 anos	1	Tiques motores, transtorno de comportamento e dificuldades de aprendizagem. Mioclonais, distonias, disartria e disfagia. Deteriorização progressiva das funções cognitivas.
Desequilíbrio e alteração de marcha de curso progressivo	17 e 20 anos de idade	2	Bradicinesia, rigidez com fenômeno de roda dentada, movimentos coreicos de tronco e membros (já aos 24 anos), disartria, reflexos tendíneos hiperativos e respostas plantares flexoras.
Dificuldades de memória, quedas frequentes e primeira crise convulsiva	4 anos	1	Crises tônico-clônicas, alimentação por sonda nasogástrica, andar desajeitado, largo e instável, apraxia oculomotora, distonia nas mãos, reflexos tendíneos hiperativos, aumento do tônus nas pernas e espasmos involuntários nas pernas e mãos.
Tiques irregulares repetidos na cabeça	17 anos	1	Movimentos involuntários no ombro, membro superior direito e membros inferiores, desatenção e hiperatividade, terrores noturnos, tiques multifocais manifestados através do piscar, cabeça sacudindo e encolher de ombros, torcicolo espasmódico, depressão e ansiedade.
Movimentos involuntários anormais e piora comportamental	6 anos	1	Regressão do desenvolvimento global, regressão de motor fino e grosso, escrita ilegível e discurso incompreensível.
Quedas frequentes, marcha atáxica, bradicinesia e convulsões	8 anos	1	Regressão dos marcos do desenvolvimento de 1,5 a 2 anos, regressão dos marcos da linguagem, discurso monossílabo, bradicinesia, marcha atáxica, apraxia oculomotora, rigidez e sinais de envolvimento do cerebelo.

CONCLUSÃO

A partir da revisão de literatura pode-se concluir que o diagnóstico de DHJ apresenta grande dificuldade, devido à variância fenotípica que pode apresentar e os sintomas de manifestação serem divergentes. A dificuldade é agravada quando não há histórico familiar.

A doença é mais recorrente quando ocorre herança paterna e a idade de manifestação se correlaciona inversamente à quantidade de repetições de CAG, no entanto, há divergências entre artigos que relatam influência de fatores ambientais, de forma que pacientes com mesma

quantidade de repetições podem manifestar a doença em idades e intensidades diferentes.

A sintomatologia gira em torno da tríade de sintomas psiquiátricos, cognitivos e motores, sendo os mais recorrentes disfunção cognitiva e comportamental, rigidez, bradicinesia, disartria e convulsão, podem ser observados ainda baixo peso, tiques motores e tremores.

Os achados de imagem são majoritariamente encontrados em pacientes com a doença avançada ou diagnosticados a mais tempo, são eles atrofia de caudado, putâmem e cerebelo, sendo ainda encontrado alargamento ventricular em alguns casos.

Contribuição dos autores: *Leticia Alves Nogueira*: design do estudo, aquisição de dados, interpretação de dados, análise de dados, elaboração do texto, revisão e aprovação final do artigo. *Anderson Elizeu de Oliveira Rocha*: aquisição de dados, interpretação de dados, análise de dados, elaboração do texto, revisão e aprovação final do artigo. *Ligia Maizman de Vasconcelos*: aquisição de dados, interpretação de dados, análise de dados, elaboração do texto, revisão e aprovação final do artigo. *José Alexandre B. de Figueiredo*: revisão dos termos e conceitos específicos da neurologia e aprovação final. *Simone Galli Rocha Bragato*: revisão e aprovação final.

REFERÊNCIAS

- Fusilli C, Migliore S, Mazza T, Consoli F, De Luca A, Barbagallo G, Ciammola A, et al. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):986-93. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30294-1.
- Nicolas G, Devys D, Goldenberg A, Maltête D, Hervé C, et al. Juvenile Huntington disease in a 18-month-old boy revealed by global developmental delay and reduced cerebellar volume. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(4):815-8. doi: 10.1002/ajmg.a.33911.
- Luis Enrique ME, Jorge Luis O, Yuri T, Yaseth A, Harry P. Retraso en el diagnóstico de un cuadro grave de enfermedad de Huntington juvenil: un reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):e23-e26. doi: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e23.
- Emilia MG, Virginia P, José Luiz E, Ana S, Lorena X, et al. Juvenile Huntington disease in Argentina. *Arq Neuropsiquiatr* (São Paulo). 2016;74(1):50-4. doi: 10.1590/0004-282X20150192.
- Wojaczyńska-Stanek K, Adamek D, Marszał E, Hoffman-Zacharska D. Huntington disease in a 90-year-old boy: clinical course and neuropathologic examination. *J Child Neurol*. 2006;21(12):1068-73. doi: 10.1177/7010.2006.00244.
- Yoon G1, Kramer J, Zanko A, Guzijan M, Lin S, et al. Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease. *Neurology*. 2006;67(7):1265-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000238390.86304.4e.
- Gonzalez-Alegre P, Afifi AK. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. *J Child Neurol*. 2006;21(3):223-9. doi: 10.2310/7010.2006.00055.
- Mariana T, Valeria G. Manifestaciones psiquiatricas em enfermedad de Huntington de inicio infantil. *Med Infantil*. 2015;22(3):243-8. Disponível em: http://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2015/xxii_3_243.pdf.
- Milunsky JM, Maher TA, Loose BA, Darras BT, Ito M. XL PCR for the detection of large trinucleotide expansions in juvenile Huntington's disease. *Clin Genet*. 2003 Jul;64(1):70-3. doi: https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00108.x
- Sunwoo JS, Lee ST, Kim M. A case of juvenile Huntington disease in a 6-year-old boy. *J Mov Disord*. 2010;3(2):45-7. doi: 10.14802/jmd.10012.
- Heloisa HR, Iscia LG, Tiago LL, Li ML, Fernando C. Clinical presentation of juvenile Huntington disease. *Arq Neuropsiquiatr* (São Paulo). 2006;64(1):5-9. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2006000100002.
- Latimer CS, Flanagan ME, Cimino PJ, Jayadev S, Davis M, et al. Neuropathological comparison of adult onset and juvenile Huntington's disease with cerebellar atrophy: a report of a father and son. *J Huntingtons Dis*. 2017;6(4):337-48. doi: 10.3233/JHD-170261.
- Ribaí P, Nguyen K, Hahn-Barma V, Gourfinkel-An I, Vidailhet M, et al. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. *Arch Neurol*. 2007;64(6):813-9. doi: 10.1001/archneur.64.6.813.
- Grabska N, Rudzińska M, Wójcik-Pędziwiatr M, Michalski M, Sławek J, et al. Saccadic eye movements in juvenile variant of Huntington disease. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(4):236-41. doi: 10.1016/j.pjnns.2014.06.003.
- Quigley J. Juvenile Huntington's disease: diagnostic and treatment considerations for the psychiatrist. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(2):9. doi: 10.1007/s11920-017-0759-9.
- Patra KC, Shirolkar MS. Childhood-onset (juvenile) Huntington's disease: a rare case report. *J Pediatr Neurosci*. 2015; 10: 276-9. doi: 10.4103/1817-1745.165709.
- Cloud LJ, Rosenblatt A, Margolis RL, Ross CA, Pillai JA, et al. Seizures in juvenile Huntington's disease: frequency and characterization in a multicenter cohort. *Mov Disord*.

- 2012;27(14):1797-800. doi: 10.1002/mds.25237.
 18. Hedjoudje A, Nicolas G, Goldenberg A, Vanhulle C, Dumant-Forrest C, Deverrière G, et al. Morphological features in juvenile Huntington disease associated with cerebellar atrophy – magnetic resonance imaging morphometric analysis. *Pediatr Radiol*. 2018;48(10):1463-71. doi: 10.1007/s00247-018-4167-z.
 19. Jessica KL, Kathy M, Bradley S, et al. Measures of growth in children at risk for Huntington disease. *Neurology*. 2012;79:668. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182648b65.
 20. Gilberto L, Maria Eduarda N, Vinicius TC, Salmo R, Elias E. Juvenile Huntington's disease confirmed by genetic examination in twins. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(3-B):867-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1999000500022>.
 21. Schapiro M, Cecil KM, Doescher J, Kiefer AM, Jones BV. MR imaging and spectroscopy in juvenile Huntington disease. *Pediatr Radiol*. 2004;34(8):640-3. doi: 10.1007/s00247-004-1159-y.
 22. Antonio PV, Francisco CA, Desine B, Carolina CV, Carmela DB, et al. Unusual early-onset Huntingtons disease. *J Child Neurol*. 2003;18(6):429-32. doi: 10.1177/08830738030180061301
 23. Chuo YP, Hou PH, Chan CH, Lin CC, Liao YC. Juvenile Huntington's disease presenting as difficult-to-treat seizure and the first episode of psychosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(4):436.e9-11. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2012.02.008.
 24. Cui SS, Ren RJ, Wang Y, Wang G, Chen SD. Tics as an initial manifestation of juvenile Huntington's disease: case report and literature review. *BMC Neurol*. 2017;17(1):152. doi: 10.1186/s12883-017-0923-1.
 25. Monrad P, Renaud DL. Typical clinical findings should prompt investigation for juvenile Huntington disease. *Pediatr Neurol*. 2013;48(4):333-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.023.
- Recebido: 23.07.2019
Aceito: 19.07.2019