

Análisis del deterioro cognoscitivo en pacientes con enfermedad de Huntington mediante las pruebas de la escala unificada (UHDRS)

Marie-Catherine Boll¹, Erika Melissa Báez Martínez³, Adriana Ochoa²,
Ma. Elisa Alonso²

RESUMEN

En la enfermedad de Huntington (EH) previo a la aparición de las alteraciones motoras puede presentarse un discreto deterioro cognoscitivo. Durante la primera década de evolución de la enfermedad, el examen del Mini-Mental State y el coeficiente intelectual (IQ) pueden ser normales siendo necesaria la aplicación de pruebas altamente sensibles para la detección de estas anomalías. Estudiamos el deterioro cognitivo de pacientes con EH de menos de 10 años de evolución mediante las pruebas de: fluidez verbal, Symbol Digit y prueba de Stroop. En un análisis transversal de las evaluaciones realizadas en 61 sujetos, se buscó la correlación entre estas pruebas, el tiempo de evolución de la enfermedad, y el deterioro motor. En 52 sujetos que completaron las evaluaciones subsecuentes, calculamos las tasas de cambio semestral, anual y a 18 meses. Todas las pruebas cognoscitivas se relacionaron de manera significativa con la escala motora y el tiempo de evolución. La correlación con la escala motora mostró un coeficiente de -0.76 para el Stroop A, -0.68 para el Stroop B y de -0.64 para el Stroop C. El tiempo de evolución de la enfermedad se relacionó más con las dos pruebas. En

el estudio longitudinal, no encontramos cambio significativo a excepción de la prueba de lectura rápida de Stroop A, con un deterioro a los 18 meses de un promedio de 7 puntos. Esta prueba resultó más sensible que las tareas complejas para detectar algún deterioro.

Palabras clave: enfermedad de Huntington, cognición, fluidez verbal, Stroop Test.

ANALYSIS OF COGNITIVE DECLINE IN PATIENTS WITH HUNTINGTON'S DISEASE USING UNIFIED HUNTINGTON'S DISEASE RATING SCALE

ABSTRACT

Previous to appearance of motor alterations in Huntington's disease (HD), there can be a discreet cognitive deterioration. During the first decade of evolution of the disease, Mini-Mental State Examination and IQ test may be normal and application of highly sensitive tests become necessary in prediction of anomalies. The cognitive deterioration of HD subjects with less than 10 years evolution was studied using the tests of Verbal Fluency, Symbol Digit Modalities and the entire 3 parts of the Stroop test. A transversal analysis in 61 subjects was employed to seek for correlations of results in these tests and time of evolution of disease and motor deterioration. In the 52 subjects that finished every subsequent evaluation, rates of six-month, yearly and eighteen-month change were estimated. All cognitive tests were significantly related to the motor subscale and time of evolution. Correlation of results in the Stroop test with motor scale produced a Pearson's correlation coefficient of -0.76 for word reading (part A), -0.68 for color naming (B) and -0.64 for interference

Recibido: 6 octubre 2007. Aceptado: 21 noviembre 2007.

¹Departamento de Investigación Clínica. ²Departamento de Neurogenética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. México. ³Facultad de Medicina. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Bogotá - Colombia. Correspondencia: Marie Catherine Boll. Departamento de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877. Col. La Fama 14269. México, D.F. bollneur@servidor.unam.mx.

test (C). Time of evolution was more highly related to the 2 remaining tests. The longitudinal study did not set in evidence any significant change with the exception of the quick reading section of Stroop A test, which showed 7 points deterioration in 18 months. This test turned out to be more sensitive than the other complex tasks for detection of any deterioration.

Key words: Huntington's disease, cognition, Stroop interference test.

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo de herencia autosómica dominante que puede describirse clínicamente como una triada de alteraciones motoras, cognitivas y conductuales. La mutación responsable de este trastorno es la expansión del trinucleótido CAG en el brazo corto del cromosoma 4, lo cual la clasifica dentro del grupo de las enfermedades neurodegenerativas con expansión poliglutamínica en la proteína afectada¹. Se ha confirmado que la edad de inicio de la enfermedad es más temprana si la herencia es por vía paterna ya que hay una expansión del trinucleótido durante la espermatogénesis y se ha documentado que existe una relación directa entre el número de repetidos CAG y la edad de inicio de la enfermedad; sin embargo, no se relaciona con la tasa de progresión². Histopatológicamente la enfermedad se caracteriza por atrofia dada por muerte de neuronas espinosas productoras de encefalina y GABA del neocórtex (caudado y putamen), y de otras regiones como son el *globus pallidus*, el núcleo subtalámico, la ínsula, la amígdala y el tálamo. Los síntomas inician de forma insidiosa, más comúnmente entre los 35 y 50 años, aunque rara vez puede presentarse fuera de este rango de edad y la muerte por lo general ocurre 15 a 20 años después de la aparición de los síntomas aunque algunos mueren tempranamente por caídas o suicidio mientras otros pueden sobrevivir por más de tres décadas. Las anomalías motoras incluyen movimientos involuntarios como la corea y alteraciones de los movimientos voluntarios. Estas últimas inician de forma insidiosa con torpeza, pérdida del equilibrio, también se afectan los movimientos oculares con lentitud y sacadas hipométricas, incoordinación para los movimientos finos, disfagia, disartria, disdiado-cocinesia, rigidez y anomalías de la marcha³. Dentro de los síntomas psiquiátricos, los trastornos del afecto son comunes, siendo la depresión el más importante. La irritabilidad y la agresividad son otros síntomas que se pueden llegar a presentar. La apatía se hace evidente en el transcurso de la enfermedad y una que vez se presenta, tiende a

persistir o incluso empeorar³. Las anomalías cognitivas al inicio consisten en pérdida de la velocidad y flexibilidad del pensamiento. Los pacientes tienen problemas para cambiar de una prueba a otra, para seguir el rastro de pruebas seriadas y pueden necesitar más tiempo para pensar cómo resolver un problema, lo cual se refleja en una disminución del rendimiento laboral. Por lo general, al inicio presentan un cociente intelectual (IQ) normal; sin embargo, se encuentran alteraciones en pruebas neuropsicológicas que requieran velocidad, atención, concentración, flexibilidad mental y aprendizaje de nuevo lenguaje. Al inicio se considera una demencia subcortical ya que se diferencia de la enfermedad de Alzheimer y de otras demencias corticales porque no presentan mayor alteración de la memoria y del cálculo; sin embargo, el déficit cognitivo se acumula progresivamente, se adiciona déficit en la memoria, a las habilidades visuoespaciales y de juicio, de esta forma la demencia se torna global. Los sujetos con depresión pueden desarrollar un declive recuperable en la cognición lo cual ha sido llamado síndrome demencial de la depresión o pseudodemencia⁴. El *Mini-Mental State Examination* (MMSE) es una prueba de tamizaje de demencia⁵, la cual generalmente no resulta menor a 24 puntos antes de 8 años de evolución de la enfermedad³, lo que significa que no hay demencia. Por lo tanto, el IQ *test* puede permanecer en un rango normal en las etapas tempranas. Pero, debido a que los cambios cognitivos comienzan a ocurrir de manera sutil antes de las manifestaciones motoras y del diagnóstico clínico de la enfermedad⁶⁻⁸ es necesario aplicar pruebas más sensibles para la detección y medición de la progresión del deterioro cognoscitivo en estos pacientes. Hay relativamente pocos estudios longitudinales de los cambios cognoscitivos en la EH. Snowden, *et al* realizaron una evaluación longitudinal de los trastornos cognitivos de esta enfermedad mediante el seguimiento de 87 pacientes con diagnóstico clínico y molecular, por un periodo de un año a lo largo del cual se aplicó en varias ocasiones una batería de pruebas neuropsicológicas. Los resultados obtenidos muestran que los cambios cognitivos sí pueden ser demostrados en pacientes con EH en un periodo de un año; sin embargo, no todas las pruebas fueron sensibles al cambio, se encontró una diferencia significativa en la prueba de fluidez verbal, remembranza de objetos y en la prueba de Stroop. En contraste el *Wisconsin Card Sorting Test* modificado no reveló cambios ni siquiera en un seguimiento a 3 años⁹. En otro estudio reciente, con el fin de clarificar si las alteraciones cognitivas en los estadios tempranos de la EH se relacionan con los

cambios estructurales locoregionales en imagen de resonancia magnética en 3D, Peinemann, *et al* encontraron que la disminución del volumen del caudado y del putamen en forma bilateral, juega un papel importante no sólo para el control motor sino también en las funciones ejecutivas¹⁰. Adicionalmente se encontró una marcada atrofia insular bilateral, predominante en la región dorsal, en el subgrupo de pacientes que desarrollaron alteración severa de las funciones ejecutivas revelada por la aplicación de las pruebas neuropsicológicas: torre de Hanoi, prueba de interferencia de Stroop y el *Wisconsin Card Sorting Test* que mostraron déficit en la planeación y resolución de problemas, respuesta selectiva a estímulos y formación de conceptos. Sólo 16% de los pacientes con EH en estadios tempranos tuvo resultados normales en las tres pruebas, 60% tuvo deficiencias en al menos dos de las pruebas¹⁰.

Dentro de la Escala Unificada de la enfermedad de Huntington (UHDRS), que fue propuesta por el Grupo de Estudio de Huntington y publicada en 1996, los investigadores formularon cuatro dominios principales de evaluación: función motora, función cognitiva, anomalías del comportamiento y capacidad funcional. La función cognitiva incluye tres evaluaciones: prueba de *Symbol Digit*, prueba de interferencia de Stroop y prueba de fluidez verbal¹¹. En un estudio comparativo para evaluar la progresión de las funciones cognitivas en pacientes con EH vs portadores asintomáticos del gen mutado, Lemiere, *et al* aplicaron la batería neuropsicológica del Core Assessment Protocol for Intracerebral Transplantation in HD la cual incluye tareas para evaluar funcionamiento intelectual, aprendizaje, memoria, atención, lenguaje, percepción visual y funciones ejecutivas mediante diversas escalas entre ellas el *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) y la prueba de interferencia de Stroop. Encontraron diferencias significativas entre los pacientes con EH y los portadores asintomáticos, evidenciando un deterioro de la atención y funciones ejecutivas. En la prueba de interferencia de Stroop y el Trail Making Test no se observó deterioro significativo, pero en la prueba de Symbol Digit sí se encontraron resultados contundentes¹¹. Estos hallazgos fueron concordantes con un estudio realizado por los mismos investigadores^{12,13}, en el cual trataron de observar si mediante una batería neuropsicológica era posible determinar las diferencias cognitivas entre pacientes portadores asintomáticos del gen mutado y sujetos normales, los resultados de este estudio mostraron que la prueba no sólo es altamente sensible para el seguimiento de los pacientes sino que también es útil como marcador de

inicio de la enfermedad.

El objetivo del presente estudio es determinar el grado de deterioro cognitivo sufrido por los pacientes sintomáticos así como la sensibilidad de estas pruebas para detectarlo.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio se incluyeron 61 pacientes adultos cumpliendo los criterios para participar en un ensayo clínico terapéutico con 100 mg de minociclina vs 300 mg de coenzima Q10 diariamente durante 18 meses y capaces de realizar el examen cognoscitivo. Todos los pacientes tenían diagnóstico molecular confirmatorio de EH¹² y un tiempo de evolución menor a 10 años en el momento de la selección. La edad al inicio de los síntomas fue interrogada de manera separada en el Departamento de Neurogenética y por el neurólogo. Del grupo inicial 52 pacientes completaron el estudio longitudinal es decir que acudían bimensualmente a sus visitas programadas y se les aplicaba la UHDRS completa, semestralmente.

Las pruebas neuropsicológicas aplicadas en este estudio incluyeron después de una prueba eliminatoria de detección de demencia⁵ las tres pruebas incluidas en la escala UHDRS¹¹. La prueba de fluidez verbal contabiliza en la misma unidad de tiempo nombres de animales, frutas y palabras que inician con la letra S. El *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) es una tarea de atención compleja en la cual se presenta una fila de 9 símbolos donde a cada símbolo corresponde un dígito del 1 al 9. Se presenta al sujeto varios renglones de símbolos debajo de los cuales debe poner el número correspondiente durante un tiempo de 90 segundos. La prueba de Stroop fue realizada para determinar atención selectiva y respuesta inhibitoria (respuesta selectiva a estímulos) para reconocer un estímulo distinto entre otros. La prueba comporta tres clases de estímulos: tres columnas de nombres de colores impresos en negro (condición A), tres columnas con diferentes colores (rojo, verde, azul o negro) (condición B), y tres columnas de nombres de colores impresos en un color que no corresponde forzosamente con la palabra (por ejemplo, la palabra "verde" impresa en azul, (condición C). Las 3 partes de la prueba consisten en **A.** velocidad de lectura de las palabras (nombres de colores impresos en negro), **B.** velocidad de nominación, el sujeto debe nombrar los colores. **C.** respuesta inhibitoria, llamada prueba de interferencia, en donde el sujeto debe nombrar el color en el cual está impresa la palabra con el nombre de otro color. El sujeto tiene 45 segundos para realizar

cada tarea. Se contabilizan las respuestas correctas.

Análisis estadístico

El análisis de los resultados, después de la exploración descriptiva de las variables, comprende una parte transversal donde el deterioro cognoscitivo se relaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad y el deterioro motor, además un análisis longitudinal donde se evalúan las tasas de cambio semestral, anual y a 18 meses. Para este efecto se busca una diferencia significativa entre las evaluaciones subsecuentes.

RESULTADOS

Los sujetos estudiados (27m, 25f) con edad promedio de 43.8 años (± 10) y un tiempo de evolución al nivel basal de 5.7 años (2.5 DE) completaron todas las pruebas a excepción de los casos que no pudieron completar el *Symbol digit* por no poder escribir las respuestas: un caso de fractura de muñeca, 4 casos de corea distonía y 2 de disimetría importante en el miembro superior.

De la prueba de fluidez verbal obtuvimos datos muy dispersos con franca mejoría a los 6 meses de más de 5 palabras, pero sin diferencia significativa entre el estado basal (promedio 35.46 palabras con 16 DE) y el estado final a los 18 meses (promedio 35.20 palabras con 17 DE). La correlación con el deterioro motor en la escala motora de la UHDRS fue la más dramática, con un coeficiente de Spearman de -0.85, $p < 0.001$ y con el tiempo de evolución de la enfermedad, con un coeficiente de Spearman -0.75, $p < 0.001$. La prueba de Symbol Digit se relaciona con el deterioro motor y el tiempo de evolución con los siguientes coeficientes de Pearson -0.69 (figura 1) y -0.44 respectivamente, ambos con $p < 0.001$. El estudio longitudinal no muestra diferencia a seis meses y el deterioro a los 18 meses es de menos de un punto en promedio. En cuanto a la prueba de Stroop, los resultados obtenidos en cada uno de sus componentes: A. Palabras, B. Color, C. Interferencia, las correlaciones con la escala motora de la UHDRS fueron significativas ($p < 0.001$) con los respectivos coeficientes de Pearson A:-0.76, B:-0.68 y C:-0.64 mientras las relaciones con el tiempo de evolución de la enfermedad fueron menos significativas A:-0.41, B: -0.34 y C: -0.36 ($p < 0.05$). Las evaluaciones subsecuentes no muestran ningún deterioro a los 6 meses, al contrario, existe una pequeña mejoría en todas las pruebas debida quizás al recuerdo del examen. Al año no existe deterioro significativo y a los 18 meses únicamente en la prueba

Stroop A (lectura de palabras) muestra una disminución de cerca de 7 puntos, la cual resultó significativa. La prueba Stroop C, más compleja, no muestra ningún cambio a los 18 meses (tabla 1).

Por otra parte, las respuestas en Stroop C son dramáticamente relacionadas con las de la otra tarea compleja, el *symbol digit* ($r=0.87$).

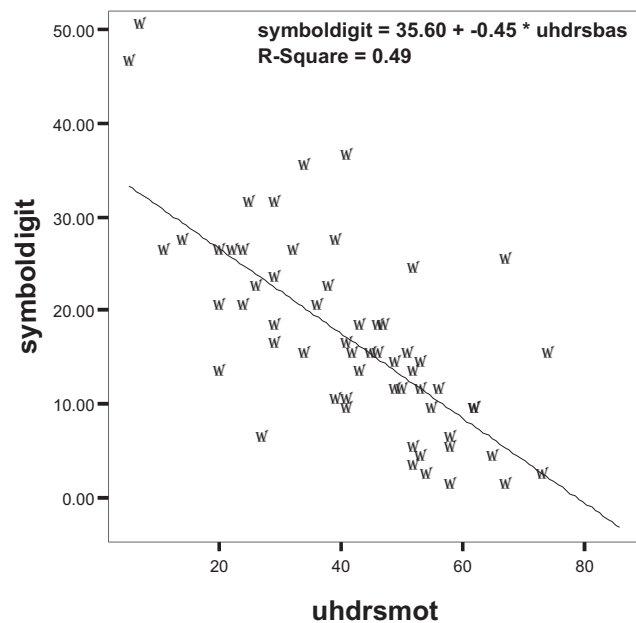


Figura 1. Relación entre la prueba de *symbol digit* y la escala motora de la UHDRS.

DISCUSIÓN

Una prueba de tamizaje como el MMSE⁵ por lo general no se ve alterada en los pacientes con enfermedad de Huntington de menos de 10 años de evolución ya que se encuentran orientados en persona, tiempo y lugar, logran realizar cálculo mental, abstracción, escribir una oración y copiar un dibujo, en adición, la prueba les otorga un tiempo ilimitado. Los cambios cognoscitivos pueden ser sutiles durante esta primera década de evolución de la enfermedad. En la prueba de fluidez verbal interviene la rapidez de respuesta, por lo tanto se correlaciona significativamente con la disartria y el resto de las pruebas motoras pero no se observó cambio significativo en 18 meses, al menos en estos pacientes. Cabe mencionar que estos sujetos bajo control médico estrecho, recibieron todos los tratamientos sintomáticos necesarios además de un tratamiento potencialmente neuroprotector como la minociclina o la coenzima Q10. La depresión como causante de deterioro cognoscitivo¹⁴ podría interferir con los resultados si no estuviera con-

Tabla 1. Aciertos en las pruebas de *Symbol Digit* y de Stroop en las evaluaciones subsecuentes.

| Tiempo | Promedio | Intervalo de confianza a 95% | Rango | EEP |
|---------------------|----------|------------------------------|----------|------|
| SYMBOL DIGIT | | | | |
| Basal | 16.37 | 13.63 – 19.11 | 1 – 50 | 1.36 |
| Semestral | 17.07 | 13.86 – 20.23 | 2 – 53 | 1.58 |
| Anual | 18.21 | 13.59 – 22.8 | 4 – 56 | 2.26 |
| Final (18 meses) | 15.41 | 11.19 – 19.6 | 1 - 56 | 2.07 |
| STROOP A | | | | |
| Basal | 61.88 | 56.9 – 66.78 | 10 – 100 | 2.4 |
| Semestral | 63.57 | 58.08 – 69.06 | 20 – 100 | 2.7 |
| Anual | 59.76 | 52.5 – 66.98 | 12 – 100 | 3.5 |
| Final (18 meses) | 55.08 * | 47.62 – 62.54 | 6 - 100 | 3.6 |
| STROOP B | | | | |
| Basal | 34.89 | 31.44 – 38.35 | 3 – 77 | 1.7 |
| Semestral | 36.3 | 32.3 – 40 | 9 – 75 | 1.9 |
| Anual | 34.53 | 29.8 – 39.98 | 1 – 75 | 2.6 |
| Final (18 meses) | 31.57 | 25.9 – 37.15 | 9 – 81 | 2.7 |
| STROOP C | | | | |
| Basal | 17.32 | 14.2 – 20.3 | 1 – 60 | 1.5 |
| Semestral | 18.06 | 14 – 21 | 3 – 54 | 1.7 |
| Anual | 17.65 | 13 – 22 | 1 – 60 | 2.3 |
| Final (18 meses) | 16.65 | 12 – 21 | 1 – 63 | 2.2 |

* p<0.05 EEP: error estándar del promedio.

trolada. Uno de los aspectos más característicos de la evolución de la enfermedad de Huntington es el trastorno motor del lenguaje. Este incluye: **1.** Insuficiente aporte respiratorio, **2.** Irregularidades en la prosodia (fonología, fonética y acentuación), **3.** Aumento de la latencia para responder y **4.** Trastornos de la articulación. Mientras avanza la enfermedad, las frases son más cortas, el lenguaje reducido y las pausas más largas¹⁵. Estos pacientes exhiben fallas en la producción del lenguaje y en la sintaxis de frases complejas que corresponden más al problema motor del lenguaje que al impedimento cognoscitivo subyacente¹⁶. Como se debía esperar, la disfunción motora que frena la respuesta verbal se correlaciona muy significativamente con el Stroop A y el Stroop B mientras en el Stroop C que es más representativo de la función ejecutiva y cognición por excelencia, el coeficiente de correlación con la motricidad es menor (- 0.76 vs - 0.64), resultado concordante con los del HSG en la validación de la escala unificada¹¹. En cuanto a los cambios en 18 meses en estas pruebas, nuestros resultados también concuerdan con lo propuesto por Snowden, et al, quienes observaron que el patrón de cambio en

la Prueba de Stroop a lo largo de un año mostró que aunque el deterioro fue evidente en cada una de las tres condiciones de la prueba: **A.** Lectura de palabras, **B.** Nombrar los colores y **C.** Prueba de interferencia palabra/color, el mayor cambio ocurrió en la condición A considerada como la fase más sencilla de la prueba y no como se había anticipado, en la C, de mayor complejidad. Esta tendencia a tener mayor dificultad para realizar las tareas más sencillas en comparación con las complejas fue consistente con lo encontrado en otras pruebas como por ejemplo, al pedir a los pacientes que nombraran los meses del año había mayor dificultad al nombrarlos en forma ascendente que en reversa. Este efecto diferencial observado por las tareas fáciles fue explicado debido a que la ejecución de las pruebas de mayor demanda cognitiva se encuentra comprometida desde el inicio de la enfermedad y está sustancialmente alterada al momento de la evaluación del paciente (por lo general en el estadio II de la enfermedad), mientras que la ejecución de pruebas sencillas tan sólo empieza a mostrar alteración, de ahí la detección de cambios para las pruebas sencillas y no para las difíciles⁹. Otra explicación consiste en que posiblemente sea la naturaleza “automática” de las pruebas cognitivas la que determine los hallazgos detectados a lo largo de un año. Por ejemplo, leer las palabras o nombrar los colores en la Prueba de Stroop es bajo circunstancias normales, una tarea fácilmente automatizada ya que el rango de respuestas posibles es muy bajo y las mismas palabras se repiten múltiples veces, de igual forma, repetir los meses del año es una tarea ya aprendida y relativamente automática. Si los pacientes con EH tienen alteración en su habilidad para implementar y ejecutar un programa de respuestas automáticas entonces esto generará un efecto desproporcionado sobre las pruebas que no requieren gran demanda cognitiva comparado con las pruebas que sí la requieren y que necesitan de mayor esfuerzo que el control automático. Está bien establecido que la alteración de los ganglios basales juega un papel crítico en la ejecución de programas motores. Las técnicas de imagen funcional que detectan las áreas con aumento de la actividad sináptica, podrán quizá determinar en base a paradigmas automáticos o aprendidos *versus* tareas complejas, el comportamiento de estas áreas de activación en diferentes estadios de la enfermedad de Huntington y bajo diferentes tratamientos.

REFERENCIAS

1. Riley BE, Orr HT. Polyglutamine neurodegenerative diseases

- and regulation of transcription: assembling the puzzle. *Genes Dev* 2006; 20: 2183-92.
2. Mahant N, McCusker E.A., Byth K, Graham S. Huntington Study Group. Huntington's disease. Clinical correlates of disability and progression. *Neurology* 2003;61:1085-92.
 3. Ross CA, Margolis RL, Rosenblatt A, Ranen NG, Becher MW, Aylward E. Huntington Disease and the Related Disorder, Dentatorubral – Pallidoluysian Atrophy (DRPLA). *Medicine* 1997;76:305-37.
 4. Fischer P. The spectrum of depressive pseudo-dementia. *J Neural Transm Suppl* 1996;47:193-203.
 5. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of subjects for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
 6. Hahn-Barma V, Deweer B, Durr A, 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.
 7. Kirkwood SC, Siemers E, Stout JC et al. Longitudinal cognitive and motor changes among presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Arch Neurol.* 1999;56:563-8.
 8. Snowden JS, Craufurd D, Thompson J, Neary D. Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24:133-45.
 9. Snowden J, Craufurd D, Griffiths H, Thompson J, Neary D. Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 33-44.
 10. Peinemann A, Schuller S, Pohl C, Jahn T, Weindl A, Kassubek J. Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel – based morphometric study. *J Neurol Sci* 2005; 239:11-9.
 11. Huntington study group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996; 11:136-42.
 12. Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandebussche E, Dom R. Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation. A longitudinal follow - up study. *J Neurol* 2004; 251:935-42.
 13. Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandebussche E, Dom R. Longitudinal study evaluating neuropsychological changes in so-called asymptomatic carriers of the Huntington's disease mutation after 1 year. *Acta Neurol Scand* 2002;106:131-41.
 14. Alonso ME, Yescas P, Cisneros B, et al. Analysis of the (CAG)_n repeat causing Huntington's disease in a Mexican population. *Clin Genet* 1997; 51: 225-30.
 15. Podoll K, Caspary P, Lange HW, et al. Language functions in Huntington's disease. *Brain* 1988;111:1475-503
 16. Murray LL, Lenz LP. Productive syntax abilities in Huntington's and Parkinson's diseases. *Brain Cogn* 2001;46:213-9.