

Frecuencia de Casos Juveniles con Enfermedad de Huntington en Población Mexicana.

Frequency Of Juvenile Huntington's Disease In A Mexican Population.

Victoria Perez-González,^{1,2} Eric De la Cruz-Estrada,¹ Amin Cervantes-Arriaga,² Mayela Rodriguez-Violante²

Resumen

Objetivo. El propósito de este estudio es determinar la prevalencia de casos juveniles en una muestra de sujetos mexicanos con enfermedad de Huntington (EH) confirmada molecularmente. **Métodos.** Se incluyeron pacientes con inicio clínico antes de los 21 años de edad que acudieron a la clínica de trastornos del movimiento del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La información demográfica y clínica se obtuvo de la revisión de expedientes. **Resultados.** Se revisaron un total de 198 casos de pacientes con diagnóstico de EH, de los cuales el 6.5% (n=13) correspondió a formas juveniles. La media de edad para el inicio de síntomas fue de 17.8 ± 3.9 años. La puntuación media del UHDRS-motor fue de 46.2 ± 17.4 puntos. El síntoma motor predominante fue corea en el 53.8% de los casos. El 84.6% de los afectados presentó al menos una alteración neuropsiquiátrica. **Conclusión.** Se detectó que el fenotipo motor de estos pacientes fue predominantemente corea, contrario a lo reportado mundialmente hasta ahora, es decir, nuestro grupo presentó clínica motora atípica de EHJ.

Palabras clave: enfermedad de Huntington; corea; México; juvenil; Westphal.

Abstract

Objective. The purpose of this study is to know the prevalence of juvenile cases in a sample of mexican subjects with confirmed Huntington Disease (HD). **Methods.** Patients with clinical debut before 21 years of age were included who attended at movement disorders clinic of the National Institute of Neurology and Neurosurgery. The demographic and clinical information was obtained from the review of files. **Results.** A total of 198 cases of patients diagnosed with HD were reviewed, of which 6.5% (n = .13) corresponded to juvenile forms. The mean age for the onset of symptoms was 17.8 ± 3.9 years. The mean score of the UHDRS-motor was 46.2 ± 17.4 points. The predominant motor symptom was chorea in (53.8%) of the cases. 84.6% of those affected presented at least one neuropsychiatric disorder. **Conclusion.** It was detected that the dominant motor phenotype of these patients was chorea compared to the world reports until now, accordingly to that, our group of juvenile HD shows atypical motor clinical.

Keywords: Huntington disease; chorea; Mexico; juvenile; Westphal.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 28, N° 1, 2019

Introducción

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa rara con herencia autosómica dominante, cuenta con una prevalencia de 5-10 personas afectadas por 100,000 en la población caucásica.¹ Se estima que en el 2017 existían 8,000 pacientes con enfermedad de Huntington en México.² Clínicamente la enfermedad se caracteriza por síntomas motores, psiquiátricos y cognitivos. La EH es causada por una repetición anormal del triplete CAG que codifica para el ami-

noácido glutamina. El número normal de repetidos es de hasta 26 repeticiones; un número de repetidos mayor o igual a 27 se considera anormal. Lo anterior conlleva a una sobreexpresión de glutamina la cual conlleva a una alteración de la proteína huntingtina ubicada en el cromosoma 4p. La presencia de más de 40 repetidos CAG establece el diagnóstico de EH definitiva.

La EH se puede presentar en cualquier momento de la vida, sin embargo, esta patología usualmente se mani-

¹Facultad de Medicina, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

²Clínica de Trastornos del Movimiento, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Correspondencia:

Ana Victoria Pérez González

Clínica de trastornos del movimiento, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez", Insurgentes sur 3877, Col. La Fama, Tlalpan, 14269, CDMX, México.

E-mail: victoriapergonmx@gmail.com

fiesta en la edad adulta (30 a 40 años de edad). Se ha establecido que menos del 10% de estos enfermos presentarán la enfermedad antes de los 21 años de edad, a estos se le conoce como enfermedad de Huntington juvenil (EHJ)^{4,5}. Por otra parte, si los síntomas se presentan antes de los 10 años de edad se denomina de inicio infantil⁴. La mayoría de los casos con EHJ manifestarán una clínica caracterizada por cuadro de rigidez y acinesia conocido como variante Westphal, esto a diferencia de los pacientes con edad de inicio habitual quienes cursan predominantemente con corea.

Las publicaciones de casos juveniles e infantiles, es escasa en la población mundial, y México no es la excepción. Los estudios publicados en población mexicana disponibles a la fecha no están dirigidos a determinar la prevalencia y/o clínica de los casos juveniles^{6,7,8,9}. El propósito de este estudio es conocer la prevalencia de casos juveniles en una muestra de sujetos con EH confirmada y presentar sus principales características clínicas.

Método

Se trata de un estudio transversal, en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico molecular de EH que acudieron a la clínica de trastornos del movimiento del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Se revisaron un total de 198 registros de pacientes con EH atendidos entre enero de 2011 y diciembre de 2018. Se identificó a aquellos con inicio de síntomas motores antes de los 21 años de edad. Se llevó a cabo la recolección de los siguientes datos: antecedentes heredo-familiares, personales patológicos y no patológicos, así como historial de la EH incluyendo edad, género, síntomas motores (disonía, rigidez, acinesia, y mioclonías) y tratamiento. Asimismo, se recolectó la presencia y frecuencia de severidad cognitiva, y síntomas psiquiátricos, estos últimos como depresión, ideación suicida, ansiedad, agresividad, y psicosis.

Adicionalmente se recolectó la puntuación de la Escala Unificada de la Enfermedad de Huntington: parte motora (UHDRS-motor), número de repetidos en el alelo mutado, y hallazgos de resonancia magnética. De estos instrumentos mencionados tenemos el UHDRS-motor donde se examinan aspectos motores, este contiene 31 ítems, con una escala del 0 al 4: 0 normal (sin anormalidades motoras); 1 anormalidades motoras no específicas; 2 anormalidades motoras que pueden ser signos de EH (50–89% de confianza); 3 anormalidades motoras que pueden ser signos probables de EH. (90–98% de confianza); 4 anormalidades motoras que son signos inequívocos de EH, con base a lo anterior el puntaje máximo para esta prueba es de 124 puntos. Los estudios de resonancia magnética (RM) de encéfalo (T1, T2 Flair) se realizaron en un equipo de 1.5 teslas.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética local y todos los participantes, o en su caso los tutores legales, otorgaron su consentimiento informado por escrito.

Resultados

Del total de 198 pacientes con EH, el 6.5% correspondieron a EHJ.

Características demográficas

Se incluyeron 12 pacientes con inicio juvenil, y un paciente de inicio en la niñez (8 años). Seis (46.2%) de ellos correspondieron al género femenino, y siete (53.8%) al masculino. El rango de edad de inicio de 8 a 21 años, con una media de 17.8 ± 3.9 y (mediana de 20). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 12 ± 3.9 años.

La manifestación clínica inicial fue sintomatología psiquiátrica en el 53.8%; el 38.4% inicio con sintomatología motora y solo un 7.6% (n=1) con alteraciones cognitivas.

Características genéticas

Respecto a herencia; el 69.2% (n= 9) presentó herencia paterna y el 30.7% por herencia materna (n=4).

El rango de número de repetidos de CAG fue de 52 a 73, con una media de 59.9 ± 6.7 .

Características clínicas

Los datos demográficos, clínicos y genéticos de los sujetos afectados se resumen en la Tabla 1.

El 53.8% (n=7) presentó corea como síntoma motor predominante; por otra parte, el 38.4% (n=5) manifestó cuadro rígido acinéptico. Se reportaron otros síntomas motores durante la progresión tales como distonía encontrado en un 38.4% (n=5), temblor en el 23% (n=3), y un paciente con mioclonías. La puntuación del UHDRS-motor con un puntaje mínimo de 28, y máximo de 83 puntos, con una media de 46.2 ± 17.4 , y mediana de 40.

Alteraciones neuropsiquiátricas

El 84.6% de los casos presentaron alguna alteración neuropsiquiátrica. La afección psiquiátrica más prevalente fue depresión (69.2%) destacando ideación o intento de suicidio en el 30.7% de los mismos. Otras alteraciones reportadas fueron agresividad en el 23%, ansiedad en un 15.3%, y psicosis en el 7.6%.

Deterioro cognitivo

Todos los pacientes presentaron algún grado de deterioro cognitivo, se encontró deterioro cognitivo leve en el 9% de los casos, moderado en el 63.6%, y severo en el 27.2%. En todos los casos se reportaron alteraciones en funciones ejecutivas de moderadas a severas; mientras que en solo dos pacientes se registró afección en procesos prácticos y gnósticos.

Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y genéticos de los casos de enfermedad de Huntington juvenil.

#	Género	Transmisión	Edad inicio de síntomas	Tipo de inicio de síntomas	Síntoma de Inicio de cuadro motor	UHDRS1	Años de evolución	Repetidos CAG5
1	M2	Madre	20	Psiquiátrico	Corea	47	10	24/52
2	F3	Padre	21	Psiquiátrico	Corea	40	8	17/52
3	M	Madre	20	Motor	Corea	35	9	19/62
4	M	Padre	8	Cognitivo	Westphal	28	21	19/73
5	F	Madre	20	Motor	Corea	32	10	25/56
6	M	Padre	15	Psiquiátrico	Westphal	ND4	20	17/61
7	M	Padre	20	Psiquiátrico	Distonía	83	10	29/67
8	F	Padre	21	Psiquiátrico	Corea	31	12	18/54
9	F	Padre	21	Motor	Corea	66	9	16/60
10	F	Padre	16	Motor	Westphal	ND4	9	18/53
11	F	Padre	12	Psiquiátrico	Westphal	ND4	12	29/70
12	M	Padre	21	Psiquiátrico	Corea	ND4	14	19/55
13	M	Madre	17	Motor	Westphal	54	12	18/64

1 escala unificada para la enfermedad de Huntington (UHDRS).

2 masculino (M).

3 femenino (F).

4 no disponible (ND).

5 tripletes de aminoácidos: citosina, adenina, guanina (CAG).

Estudios de Imagen

El estudio de neuroimagen reportó mayor frecuencia de atrofia severa con 38.4%, en un 23% moderada, y en 23% leve. En 15.3% de casos se reporta imagen sin alteraciones. En la figura 1 se muestra estudio de imagen de paciente que corresponde al caso infantil.

Terapéutica

El tratamiento recibido para las alteraciones motoras fue olanzapina en el 30.7% (n=4), amantadina en el 23% (n= 3), haloperidol en el 23% (n=3), clonazepam en el 23% (n=3), biperideno en el 7.6% (n=1), pramipexol en el 7.6% (n=1) y, levodopa en el 15.4% (n=2).

Con relación al tratamiento indicado para síntomas psiquiátricos, el 30.7% (n=4) de los pacientes recibió tratamiento con fluoxetina, el 30.7% (n=4) con valproato de magnesio, 7.6% (n=1) recibió escitalopram, y el 7.6% mirtazapina.

Discusión

Fue en 1872 cuando George Huntington describe por primera vez a la enfermedad de Huntington, describiendo sobre la edad de presentación que "la tercera peculiaridad de la enfermedad es su aparición, al menos como una enfermedad grave, solo en la vida adulta. No conozco un solo caso que haya mostrado signos marcados de corea antes de los treinta o cuarenta años"¹⁰

En retrospectiva, la publicación inicial de estos casos singulares de EH comenzó como reporte de casos, pero en la actualidad se ha reconocido su relevancia y han tomado lugar las publicaciones descriptivas en poblaciones específicas!¹¹

No existen a la fecha descripciones clínicas de pacientes mexicanos con EHJ. Alonso y colaboradores⁶ publicaron sobre las características genéticas de casos con EH en México; de la muestra recabada se obtuvo que el 8.5% correspondían a casos con EHJ. Sin embargo, dicho estudio no presentó datos clínicos motores, psiquiátricos o cognitivos de la muestra.

La literatura internacional reporta que al menos el diez por ciento de las personas con la EH desarrollan síntomas antes de los 21 años y más del 90% de los mismos ha heredado la enfermedad por vía paterna.^{12,13,14} En el presente estudio el 6.5% de casos correspondió a EHJ y la mayoría de ellos con herencia paterna. Para el caso de Huntington infantil, a nivel mundial se ha reportado una incidencia de entre el 0.5% a 2% de los pacientes con EH.^{15,16,17} En el presente estudio se tuvo únicamente un paciente con inicio infantil (0.5%).

En Grecia,¹⁸ Panas y cols estudiaron un total de 248 casos con EH, de estos siete fueron casos juveniles en los que se reportaron edad y repetidos CAG. La edad media de inicio de síntomas fue de 16.6 ± 1.9 años y la media de repetidos CAG de 55.6 ± 5.6 (rango 48–62). Lo cual es similar a nuestra población de estudio.

En concordancia con los hallazgos encontrados por otros autores.^{19,20,21,22} Los síntomas más frecuentes de aparición de la enfermedad incluyen alteraciones cognitivas y del comportamiento.

En el estudio aquí presentado la manifestación motora dominante fue corea en la mayoría de los casos (53.8%). Contrario a lo documentado en la literatura donde la sintomatología motora de los pacientes con EHJ es muy diferente al de inicio adulto, este cuadro de apari-

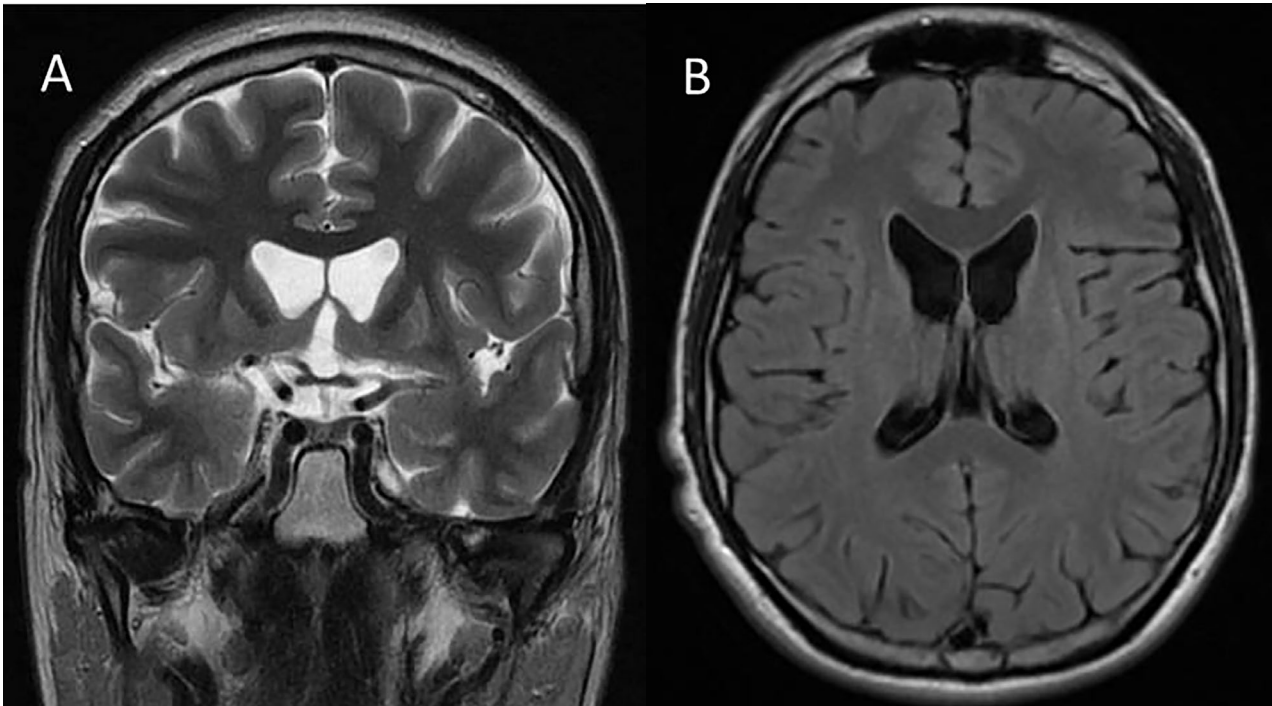


Figura 1. Estudios de resonancia magnética de encéfalo (RM) de paciente a los 16 años, que debutó con síntomas de la enfermedad a los 8 años. A) corte coronal ponderación en T2. B) corte axial ponderal T2 flair; en los cuáles se observa atrofia severa de caudados.

ción temprana en particular incluye rigidez, bradicinesia, distonía, parkinsonismo e incluso epilepsia de difícil control, y es poco común encontrar corea.^{23,24} Un reporte realizado en población de los Países Bajos²⁵ donde se reportaron 53 casos juveniles, corroboró el predominio de clínica de rigidez sobre la corea (60.3% versus 39.6%). Otros estudios como el realizado en Argentina,²⁶ con una descripción de 14 casos, reportaron que el 85.7% de los sujetos con EHJ mostraron en tan solo el 25% (n=3) predominó la corea como manifestación dominante en el cuadro clínico motor de estos pacientes. El sustrato patológico del porqué este cuadro rígido-acinético predomina sobre la corea ha sido atribuido al daño severo en el globo pálido o áreas periventriculares del núcleo caudado²⁷ en comparación a otras estructuras. Sin embargo, no se excluye la posibilidad de daño en otros sitios con variaciones en los niveles de neurotransmisores que conduzcan a la predominancia de corea u otro síntoma motor sobre la variante Westphal. Otra posible explicación de la predominancia de un fenotipo no habitual en los pacientes aquí reportados, pudiera ser la edad, ya que los pacientes que predominaron con corea iniciaron a los 20 y 21 años de edad, a diferencia de los casos más tempranos en quienes predominó la variante Westphal.

Por otra parte, se ha reportado que la demencia es más prominente en este grupo de edad y presenta una rápida progresión que resulta en un deterioro mental temprano y severo.²⁸ Todos los pacientes de la muestra pre-

sentaron algún grado de deterioro cognitivo desde leve hasta demencia subcortical, esto siendo consistente con lo reportado en otras poblaciones.^{19,29} Se requieren estudios de cohorte para evaluar adecuadamente esta progresión.

La imagen en EH de inicio en la edad adulta ha sido bien descrita, lo contrario ocurre en pacientes con EHJ. Ante esta limitante se han publicado diversos estudios tratando de ofrecer un apoyo al clínico. Vicent y cols²⁹ reportaron en seis pacientes de EHJ, todos presentaron atrofia de núcleos caudados. Asimismo, Gonzalez-Alegre y Afifi²² evidenciaron en 12 pacientes con EHJ la presencia de atrofia de caudados y putamen a los dos años de inicio de síntomas. Schapiro y cols³⁰ también mostraron atrofia de caudados en dos casos de variante Westphal. La mayoría de los pacientes en la serie presentada presentaron atrofia. Esta anomalía es similar no solo a lo ya reportado en casos juveniles, sino también a los hallazgos característicos de casos adultos con EH. En resumen, los casos EHJ presentan los mismos hallazgos en resonancia magnética estructural que otras variantes de EH por lo que su utilidad clínica es limitada.

La mayoría de nuestros pacientes recibían tratamiento para la sintomatología motora, seguido de antidepresivos. En un estudio realizado en Reino Unido³¹ se encontró diferencia en cuanto a la frecuencia de prescripción de estos pacientes en los cuales en dicho estudio mostraron mayor indicación para tratamiento antidepresivo que manejo para alteraciones motoras (66.6%, sobre 58.3%).

Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y genéticos de los casos de enfermedad de Huntington juvenil.

Fuente	Período de inclusión	N. pacientes total	N. pacientes inicio juvenil/infantil	País	Prevalencia EHJ1 (%)
Morrison et al. (32)	1920-1991	101	10	Irlanda del norte	10
Almqvist et al. (33)	1993-2000	205	2	ND2	0.9
Siesling S, et al. (34)	ND2	2,787	65	Países bajos	2.3
Alonso M, et al. (6)	1973-2008	691	57	México	8.2
Mabel E, et al. (26)	2003-2013	71	14	Argentina	19.7
Panas M, et al. (18)	1995-2008	248	13	Grecia	5.24
Hayden M, et al. (17)	ND2	480	17	Sur de África	7.7
Gonzalez-Alegre, et al. (22)	1988-2002	ND	12	Estados Unidos	ND
(2019)	2011-2018	198	13	México	6.5

1 enfermedad de Huntington juvenil (EHJ)

2 no disponible (ND)

En la Tabla 2 se presentan las características principales de las publicaciones a nivel mundial referente a la frecuencia de EHJ en muestras de pacientes con EH. Solo un estudio reportó una prevalencia superior a lo esperado, esto puede deberse que en dicho estudio estuvo involucrado un servicio de neuropediatría.²⁶

El presente estudio tiene limitaciones importantes. La población seleccionada fue valorada y tratada en un centro de referencia de tercer nivel por lo que existe un sesgo inherente. Los datos fueron obtenidos del expediente clínico.

Conclusiones

La prevalencia de casos juveniles en una población mexicana fue de 6.5% y el fenotipo motor de estos pacientes fue corea en poco más de la mitad de los casos.

Todos los pacientes de la muestra presentaron deterioro cognitivo desde leve hasta demencia subcortical. Se requieren estudios de cohorte para poder valorar la progresión.

El 84.6% presentó anomalías en RM y todas ellas corresponden a características bien identificadas en el inicio adulto.

Nuestro trabajo provee un aporte adicional a lo publicado en México, e intenta sumarse a los trabajos ya realizados en otros centros a nivel mundial, con el fin de representar una perspectiva epidemiológica y descriptiva de una población particular de afectados.

Referencias

- Roos R. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:1-8.
- INNN. Enfermedad de Huntington. 14 de agosto de 2017: [Internet] [consultado 01/11/18]. Disponible en: <http://www.innn.salud.gob.mx/interna/medica/padecimientos/huntington.html>.
- Deng P, Torrest A, Pollock K, Dahlenburg H, Annett G, Nolte JA, et al. Clinical trial perspective for adult and juvenile Huntington's disease using genetically-engineered mesenchymal stem cells. *Neural Regen Res.* 2016;11(5):702-705.
- Quarrell O, O'Donovan KL, Bandmann O, Strong M. The prevalence of juvenile Huntington's disease: a review of the literature and meta-analysis. *PLoS Curr.* 2013;113:1913-1917.
- Faroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:52-56.
- Alonso M, Ochoa A, Boll M, Sosa A, Yescas P, López M, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Mexican Huntington's Disease Patients. *Mov Disord.* 2009;24(13):2012-2014.
- Alonso ME, Ochoa A, Sosa A, Rodríguez Y, Chávez M, Boll C, et al. Presymptomatic Diagnosis in Huntington's disease: The Mexican Experience. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009;13(6):717-720.
- Alonso ME, Yescas P, Cisneros B, Martínez C, Silva G, Ochoa A, et al. Analysis of the (CAG)_n repeat causing Huntington's disease in a Mexican Population. *Clin Genet.* 1997;51:225-230.
- Boll M, Báez E, Ochoa A, Alonso M, et al. Análisis del deterioro cognoscitivo en pacientes con enfermedad de Huntington mediante las pruebas de la escala unificada (UHDRS). *Arch Neurocienc (Mex).* 2008;13(1):25-30.
- Huntington G. On chorea. *Adv Neurol.* 1973;1:33-35.
- Lyon JW. Chronic hereditary chorea. *Am Med Times.* 1863;7:289-290.
- Koutsis G, Karadima G, Kladi A. The challenge of juvenile Huntington disease: to test or not to test. *Neurology.* 2013;80:990-996.
- Nance MA, Myers RH. Juvenile onset huntington's disease—clinical and research perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7:153-157.
- Telenius H, Kremer HP, Theilmann J, Andrew SE, Almqvist E, Anvret M, et al. Molecular analysis of juvenile Huntington disease: the major influence

- on (CAG) n repeat length is the sex of the affected parent. *Hum Mol Genet.* 1993;2:1535–1540.
15. Rasmussen A, Macias R, Yescas P, Ochoa A, Davila G, Alonso E. Huntington Disease in Children: Genotype-Phenotype Correlation. *Neuropediatrics.* 2000;31:190-194.
 16. Hansotia P, Cleeland C, Chun R. Juvenile Huntington's chorea. *Neurology.* 1968;18:217-224.
 17. Haslam R, Curry B, Johns R. Infantile Huntington's disease. *Can J Neurol Sci.* 1983;10:200-203.
 18. Panas M, Karadima G, Vassos E, Kalfakis N, Kladi A, Christodoulou K, et al. Huntington's disease in Greece: the experience of 14 years. *Clin Genet.* 2011;80:586–590.
 19. Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF. Huntington's disease in children Division of Movement Disorders. En: Letort D, Gonzalez-Alegre P, Dulac O, Lassonde M, Sarnat H.B, Editors. *Handbook of Clinical Neurology: 3a ed. IA, USA: Elsevier B.V; 2013. p. 1913-1917.*
 20. Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V, Gourfinkel-An I, Vidailhet M, Legout A, et al. Psychiatric and Cognitive Difficulties as Indicators of Juvenile Huntington Disease Onset in 29 Patients. *Arch Neurol.* 2007;64:813-819.
 21. Quarrell O, O'Donovan KL, Bandmann O, Strong M. The prevalence of Juvenile Huntington's disease: a review of the literature and meta-analysis. *PLoS Curr.* 2012;1:1-24.
 22. Gonzalez-Alegre P, Afifi A. Clinical Characteristics of Childhood-Onset (Juvenile) Huntington Disease: Report of 12 Patients and Review of the Literature. *J Child Neurol.* 2006;21:223–229.
 23. Becher M, Kotzuc J, Sharp A, Davies SW, Bates GP, Price DL, et al. Intranuclear neuronal inclusions in Huntington's disease and dentatorubral and pallidolusian atrophy: correlation between the density of inclusions and IT15 CAG triplet repeat length. *Neurobiol Dis.* 1998;4:387–97.
 24. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conneally PM. Differences in duration of Huntington's disease based on age at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:52–56.
 25. Siesling S, Vegter-van der VM, Raymund A. Juvenile Huntington Disease in the Netherlands. *Pediatric Neurology.* 1997;17(1):37-43.
 26. Mabel E, Parisi V, Etcheverry J, et al. Juvenile Huntington disease in Argentina. *Arq Neuropsiquiat.* 2015;74(1):50-54.
 27. Donaldson I, Marsden C, Schneider S, Bhatia K. Huntington's disease. Huntington's disease. Donaldson I, Marsden C, Schneider S, Bhatia K. Marsden's book of movement disorder, New York: Oxford university press, 2012. p.755.
 28. Nance M y Myers R. Juvenile onset huntington's disease—clinical and research Perspectives. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7:153–157.
 29. Ho V, Chuang S, Rovira M, Koo B. Juvenile Huntington Disease: CT and MR Features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16:1405–1412.
 30. Schapiro M, Cecil K, Doescher J, Kiefer AM, Jones BV. MR imaging and spectroscopy in juvenile Huntington disease. *Pediatr Radiol.* 2004;34:640–643.
 31. Douglas I, Evans S, Rawlins M, Smeeth L, Tabrizi SJ, Wexler NS. Juvenile Huntington's disease: a population-based study using the General Practice Research Database. *BMJ Open.* 2015;3:1-4.
 32. Morrison P, Johnston W, Nevin N. The epidemiology of Huntington's disease in Northern Ireland. *J Med Genet.* 1995;32:524-530.
 33. Almqvist E, Elterman D, MacLeod P, Hayden M, et al. High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia. *Clin Genet.* 2001;60:198-205.
 34. Siesling S, Vegter-van der Vlis M, Raymund A. Juvenile Huntington Disease in the Netherlands. *Pediatric Neurology.* 1997;17(1):37-43.