



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA**

**MANUEL VELASCO SUAREZ**

**CORRELACIÓN CLÍNICO - VOLUMÉTRICA DEL CEREBELO Y OTRAS  
ESTRUCTURAS CEREBRALES EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA  
EN NEURORRADIOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DR. ABEL MEDINA ISLAS**

**TUTOR DE TESIS**

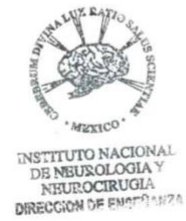
**DR. HÉCTOR RUBÉN MARTÍNEZ HERNÁNDEZ**



Ciudad de México, 27 de Octubre del 2021



  
DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



  
ROGER CARRILLO MEZO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA  
ASESOR DE TESIS

  
HÉCTOR RUBÉN MARTÍNEZ HERNÁNDEZ  
TUTOR DE TESIS

CARTA DE AUTENTICIDAD

Ciudad de México, a 27 de Octubre de 2021.

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA  
P R E S E N T E

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis: CORRELACIÓN CLÍNICO - VOLUMÉTRICA DEL CEREBELO Y OTRAS ESTRUCTURAS CEREBRALES EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que estas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso NO EXCLUSIVA que se otorga al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE

TUTOR DE TESIS

  
Abel Medina Torres

  
Hector Roberto Martinez Hernandez

## **AGRADECIMIENTOS**

Para mis padres y hermanito, mi apoyo incondicional. Sin ellos esto no sería posible.

A todos mis maestros que han sembrado en mí un poco de su conocimiento.

## ÍNDICE

|       |                             |    |
|-------|-----------------------------|----|
| I.    | RESUMEN                     | 6  |
| II.   | MARCO TEÓRICO               | 7  |
| III.  | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA  | 15 |
| IV.   | HIPÓTESIS                   | 16 |
| V.    | OBJETIVOS                   | 17 |
| VI.   | JUSTIFICACIÓN               | 18 |
| VII.  | DISEÑO DEL ESTUDIO          | 19 |
| VIII. | PLAN ESTADÍSTICO            | 24 |
| IX.   | METODOLOGÍA                 | 25 |
| X.    | CONSIDERACIONES ÉTICAS      | 29 |
| XI.   | CONSIDERACIONES FINANCIERAS | 30 |
| XII.  | RESULTADOS                  | 30 |
| XIII. | DISCUSIÓN                   | 37 |
| XIV.  | CONCLUSIONES                | 38 |
| XV.   | BIBLIOGRAFÍA                | 39 |

## RESUMEN

**Introducción:** La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y hereditario que afecta al cerebro, causado por la expansión anormal en el número de repeticiones del trinucleótido CAG (Citosina-Adenina-Guanina) en el gen que codifica a la proteína huntingtina, ubicado en el cromosoma 4. Aunque la degeneración del estriado y vías frontoestriatales podría justificar la mayoría de los síntomas progresivos de la EH, existe evidencia emergente de la posible afección de estructuras extraestriatales, como el cerebelo, que podría contribuir significativamente a la explicación de síntomas presentados en el padecimiento, como la alteración de la postura, en el equilibrio, los movimientos alternos rápidos, los cambios oculomotores y la disartria. Incluso el cerebelo se ha visto implicado en trastornos cognitivos y psiquiátricos. A pesar de lo anterior, sigue siendo controvertido la afección del cerebelo en la neuropatología y sintomatología de la EH.

**Objetivo:** A través de la medición volumétrica de diferentes estructuras cerebrales y del cerebelo, describir los cambios que presentan los pacientes con enfermedad de Huntington diagnosticados con prueba molecular y correlacionar estos resultados con escalas clínicas cuantitativas.

**Métodos:** Se realizó volumetría a 22 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Huntington comprobado mediante prueba molecular, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se compararon los resultados con la volumetría de un grupo control con diagnóstico de Espasmo hemifacial. Finalmente, se correlacionaron los resultados de la volumetría de los pacientes con EH y escalas clínicas cuantitativas (UHDRS, UPDRS, SARA y BFMDS).

**Resultados:** Al comparar con el grupo control, en los pacientes con EH se encontró una disminución estadísticamente significativa de las siguientes estructuras cerebrales; volumen total de la sustancia blanca ( $p=0.0230$ ), volumen del cerebro ( $p=0.0358$ ), volumen de la sustancia blanca del cerebro ( $p=0.0200$ ) y del grosor cortical promedio del cerebelo ( $p=0.0469$ ). Por otro lado, en los pacientes con EH se observó un mayor volumen que fue significativo de las siguientes estructuras cerebrales; volumen del líquido cefalorraquídeo ( $p=0.000$ ), volumen del cerebelo ( $p=0.0295$ ) y volumen de la sustancia gris del cerebelo ( $p=0.0389$ ). La comparación entre la escala UPDRS y las estructuras cerebrales y cerebelosas mostraron una correlación significativa con los siguientes volúmenes; volumen total de la SB ( $p=0.0439$ ), volumen de la SB del cerebro ( $p=0.0455$ ), volumen del cerebelo ( $p=0.0059$ ), grosor cortical promedio del cerebelo ( $p=0.0150$ ) y volumen de la SG del cerebelo ( $p=0.0016$ ). La comparación entre la escala UHDRS (total) y las estructuras cerebrales y cerebelosas mostraron una correlación significativa con los siguientes volúmenes; volumen total de la SG ( $p=0.0439$ ), encéfalo total (SG + SB) ( $p=0.0432$ ), volumen del cerebelo ( $p=0.0065$ ) y volumen de la SG del cerebelo ( $p=0.0016$ ). La comparación entre la escala UHDRS (corea) y las estructuras cerebrales y cerebelosas mostraron una correlación significativa con los siguientes volúmenes; volumen total de la SB ( $p=0.0490$ ), volumen total de la SG ( $p=0.0262$ ), encéfalo total (SG + SB) ( $p=0.0223$ ), volumen del cerebro ( $p=0.0183$ ), volumen de la SG del cerebro ( $p=0.0198$ ), volumen de la SB del cerebro ( $p=0.0473$ ) y con el volumen de la SG del cerebelo ( $p=0.0473$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con Enfermedad de Huntington muestran menor volumen de las estructuras cerebrales, al comparar con sujetos con un cerebro normal. Se identificó un incremento en el volumen de la sustancia gris del cerebelo en los pacientes con EH, que puede estar en relación con un mecanismo compensatorio motor del cerebelo, debido a la afección predominante del cuerpo estriado. Existe una correlación negativa entre las escalas clínicas UPDRS, UHDRS motor, UHDRS corea y SARA con algunas medidas generales del cerebro y cerebelo (un menor volumen, se asocia a mayor puntuación en las escalas clínicas). Por lo tanto, logramos determinar que, a mayor grado de atrofia cerebral y cerebelosa, existen manifestaciones clínicas de mayor gravedad y discapacidad funcional. Se puede concluir que estas mediciones generales del volumen cerebral y del cerebelo pueden ser un biomarcador para sugerir progresión de la enfermedad.

## MARCO TEÓRICO

La Enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y hereditario que afecta al cerebro, causado por la expansión anormal en el número de repeticiones del trinucleótido CAG (Citosina-Adenina-Guanina) en el gen que codifica a la proteína huntingtina, ubicado en el cromosoma 4 (gen *IT-15*)<sup>1-3, 25</sup>.

El modo de herencia es autosómico dominante y es completamente penetrante, lo que significa que los hijos de un padre afectado con este trastorno, ya sea hombre o mujer, tienen el 50% de riesgo de heredar el gen defectuoso y desarrollar la enfermedad<sup>2</sup>.

A pesar de que la naturaleza hereditaria de la corea se identificó por varios médicos en el siglo XIX, la enfermedad lleva el nombre del médico estadounidense George Huntington, quien publicó en 1872 de manera muy detallada una nueva forma hereditaria de corea<sup>4</sup>. Durante las décadas siguientes y hasta la actualidad se han hecho investigaciones importantes para comprender mejor la enfermedad, como en 1993, año donde se descubrió la mutación genética que causa la EH<sup>2,4</sup>. Lo anterior favoreció un aumento en el interés por este trastorno, ya que se permitió hacer el diagnóstico de la enfermedad incluso antes de que clínicamente fuera evidente, mientras que otras investigaciones se han enfocado en el estudio molecular de la enfermedad.

La EH es causada por la expansión patológica del trinucleótido CAG, (que se encarga de codificar la glutamina) en el gen de la huntingtina (*HTT*), ubicado en el brazo corto del cromosoma 4. Una persona normal suele tener de 7 a 12 repeticiones del triplete CAG. La penetrancia incompleta de la enfermedad se manifiesta con 35 a 39 repeticiones, mientras que con un número de 40 o más repeticiones, la enfermedad ocurrirá invariablemente en algún momento de la vida del paciente<sup>4,5</sup>.

El tamaño de la expansión de los nucleótidos se correlaciona inversamente con la edad de inicio del padecimiento (cuanto más se repite el triplete CAG, la enfermedad se manifiesta a una edad más temprana), y explica hasta el 60% de la variabilidad en la edad de inicio de la enfermedad. Existen índices que ayudan a estimar la edad a la que se presentarán los síntomas en los pacientes con EH, basándose en el número de repeticiones CAG<sup>5</sup>.

La característica patológica de la EH es la acumulación anormal del trinucleótido CAG y de la proteína mutante huntingtina. Ésta proteína anormal forma inclusiones intranucleares y en el citoplasma de las neuronas, siendo tóxicas para el cerebro, por lo que inician una cascada patogénica que conduce a la muerte neuronal y degeneración de los ganglios de la base, principalmente con pérdida de neuronas espinosas medianas (NEM) las cuales forman más del 90% del cuerpo estriado<sup>3,5, 25</sup>. Lo anterior condiciona una degeneración celular del cuerpo estriado y la corteza cerebral, lo que explica la aparición de síntomas motores (corea), cognitivos y psiquiátricos<sup>4</sup>.

El cuerpo estriado es el principal núcleo aferente de los ganglios basales, formado por el núcleo caudado y el núcleo lenticular. Muchas publicaciones han demostrado la marcada atrofia en esta región del cerebro en pacientes con EH incluso asintomáticos, lo que sugiere que el compromiso del cuerpo estriado es un evento temprano del proceso neurodegenerativo en la EH<sup>25</sup>.

La EH es un trastorno poco común, con una prevalencia estimada de 5 a 10 casos por cada 100,000 habitantes en América, siendo mucho menos frecuente en Japón (con una prevalencia de 0.5 casos por cada 100,000 habitantes)<sup>5,6</sup>.

Las personas con EH pueden presentar síntomas en cualquier momento de la vida, entre las edades de 1 a 80 años<sup>1</sup>, presentándose en la mayoría de los casos en la edad adulta, con una edad promedio entre los 30 a 50 años<sup>6</sup>. Cuando los síntomas se presentan antes de los 20 años, se conoce como enfermedad de Huntington juvenil (EHJ), y suelen ser personas con más de 55 repeticiones del CAG.

La duración media de la enfermedad es de 17 a 20 años, siendo las causas más comunes de muerte en estos pacientes la neumonía y el suicidio<sup>6</sup>.

En términos generales, los signos y síntomas de la EH se pueden catalogar en 3 grupos, que consisten en alteraciones motoras (corea), síntomas psiquiátricos y deterioro cognitivo (demencia).

El signo clásico de la EH es la corea, que se extiende gradualmente a todos los músculos<sup>6</sup>. El término proviene del griego "*choreia*", que significa danza, y se utiliza para describir movimientos rápidos, involuntarios, irregulares, no predecibles, de duración breve y baja amplitud, que cambian de una zona corporal a otra, sin una secuencia definida<sup>7</sup>. Además de los movimientos coreicos involuntarios, los pacientes también desarrollan síntomas psiquiátricos y deterioro cognitivo. Fue hasta la década de 1980, cuando teniendo un conocimiento pleno de los signos y síntomas no motores, se cambió el nombre de corea de Huntington a EH.

Los movimientos motores involuntarios inicialmente suelen ocurrir en extremidades distales, como los dedos de las manos y en los pies, así como en pequeños músculos faciales. Gradualmente los movimientos no deseados se extienden a todos los demás músculos (de distal a proximal). La disartria y la disfagia se vuelven prominentes a medida que avanza la enfermedad. Todos los pacientes desarrollan bradicinesia (lentitud del movimiento), acinesia (dificultad para iniciar el movimiento) y rigidez, que producen un ritmo más lento de las actividades cotidianas. La distonía puede ser el primer signo motor de la EH. Esta se caracteriza por movimientos más lentos con un aumento del tono muscular, que conducen a una posición anormal (por ejemplo, tortícolis). Pueden existir alteraciones en la marcha, que se describen como similares a la ataxia cerebelosa. A medida que pasa el tiempo, las actividades de la vida diaria se van volviendo cada vez más difíciles de realizar<sup>7</sup>.

Con mucha frecuencia, los síntomas psiquiátricos están presentes en una etapa temprana de la enfermedad, incluso antes de la aparición de síntomas motores. El signo

que ocurre con mayor frecuencia es la depresión. Otros signos y síntomas psiquiátricos incluyen la apatía, la ansiedad y psicosis, ésta en la última etapa de la enfermedad<sup>7</sup>.

Aunque el diagnóstico clínico de la EH se basa primordialmente en manifestaciones clínicas motoras, las alteraciones cognitivas y conductuales han ido ganando importancia para el diagnóstico de la enfermedad<sup>8</sup>. Investigaciones han sugerido que los cambios cognitivos y conductuales suponen la mayor carga para los familiares de un paciente con EH. Además de esto, se ha demostrado que los signos y síntomas cognitivos y conductuales son evidentes hasta 15 años antes de tener el diagnóstico establecido<sup>8</sup>. Dentro de estas alteraciones se encuentran dificultad para estimar el tiempo (por ejemplo, los pacientes pueden demorar mucho tiempo en realizar alguna actividad), menor habilidad del pensamiento, alteraciones del olfato, problemas para aprender nueva información así como déficit de atención. Un hallazgo muy temprano en estos pacientes es la dificultad para reconocer emociones, lo que dificulta las relaciones sociales<sup>8,7</sup>.

La herramienta clínica estándar en la evaluación de la EH es la Escala unificada de valoración de la Enfermedad de Huntington (UHDRS), propuesta por el Grupo de Estudio de Huntington, publicada en 1996. Esta escala se ha desarrollado para controlar la progresión de la enfermedad en pacientes individuales y también se utiliza en investigaciones<sup>8,9</sup>. La escala UHDRS tiene 4 dominios principales de evaluación, que son 1) la función motora, 2) la función cognitiva, 3) alteraciones del comportamiento y 4) habilidades funcionales. La función cognitiva incluye 3 evaluaciones, que es la prueba de *Symbol Digit*, la prueba de interferencia de Stroop y la prueba de fluidez verbal<sup>9,10</sup>.

Así como la UHDRS se emplea para estudiar a los pacientes con EH, existen escalas que permiten evaluar otros trastornos degenerativos específicos, y que pretenden correlacionarse en el presente estudio.

La revisión patrocinada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS) de la Escala Unificada de valoración de la Enfermedad de Parkinson (MDS-UPDRS) es una evaluación clínica publicada en 2008, creada como una revisión a partir de la escala UPDRS originada en 1980, siendo la escala de clasificación clínica más empleada en esta enfermedad. Esta escala consta de cuatro partes: la Parte I se refiere a las experiencias no motoras de la vida diaria, la Parte II se refiere a las experiencias motoras de la vida diaria, la Parte III se refiere al examen motor y la Parte IV se refiere a las complicaciones motoras<sup>11</sup>.

La Escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia (SARA) es una clínica confiable y válida para medir la severidad de la ataxia. Mide 8 parámetros, los cuales arrojan una puntuación total de 0 (sin ataxia) a 40 puntos (ataxia más severa); 1 marcha (puntuación de 0 a 8 puntos), 2 postura (0 a 6), 3 sentado (0 a 4), 4 alteración del habla (0 a 6), 5 persecución de dedos (0 a 4), 6 prueba nariz-dedo (0 a 4), 7 movimientos rápidos alternos de la mano (0 a 4) y 8 deslizamiento de talón y espinilla (0 a 4)<sup>12</sup>.

Desde el punto de vista de imagen, el hallazgo más consistente, sensible y característico es la atrofia del núcleo caudado y putamen, con dilatación secundaria de los recesos frontales de los ventrículos laterales. Generalmente la pérdida de volumen procede de

medial a lateral y de dorsal a ventral<sup>13,14</sup>. Estos hallazgos son más evidentes en la resonancia magnética. Con este método de imagen también se han observado alteraciones en la intensidad de señal del cuerpo estriado en la secuencia T2. La hiperintensidad se ha atribuido a la pérdida neuronal y gliosis, mientras que la hipointensidad se ha atribuido a la acumulación de hierro<sup>13,15</sup>.

En la espectroscopía se ha observado una disminución en el pico de NAA y Cr a nivel de los ganglios basales, hasta en el 60% de los pacientes sintomáticos<sup>13</sup>.

Se ha informado una reducción del 50-54% en el volumen medio del putamen y del 28-29% en el volumen medio del núcleo caudado<sup>16</sup>. Investigaciones han encontrado que la cantidad de pérdida de volumen en el cuerpo estriado se correlaciona con la edad de inicio, la duración de la enfermedad y con el número de repeticiones del trinucleótido CAG<sup>16-19</sup>. También se ha descrito pérdida de volumen cortical cerebral en pacientes con EH, que procede de las regiones corticales posteriores a anteriores a medida que avanza la enfermedad<sup>16</sup>.

En los estudios de imagen molecular, hay reportes de casos en los que se describe una disminución en la captación y metabolismo a nivel del cuerpo estriado empleando el radiofármaco 18F-FDG, sin alteraciones metabólicas a nivel cortical<sup>20</sup>.

Aunque la degeneración del estriado y vías frontoestriatales podría justificar la mayoría de los síntomas progresivos de la EH, existe evidencia emergente de la posible afección de estructuras extraestriatales, como el cerebelo, que podría contribuir significativamente a la explicación de síntomas presentados en el padecimiento, como la alteración de la postura, el desequilibrio alterno de la marcha, los movimientos alternos rápidos, los cambios oculomotores y la disartria<sup>25-27</sup>. Incluso el cerebelo se ha visto implicado en trastornos cognitivos y psiquiátricos. A pesar de lo anterior, sigue siendo controvertido la afección del cerebelo en la neuropatología y sintomatología de la EH<sup>21-24</sup>.

Anatómicamente el cerebelo se divide en vermis cerebeloso ubicado en la línea media dorsal a la protuberancia y dos hemisferios cerebelosos laterales, los cuales están rodeados por una capa de sustancia gris que crea pliegues llamados folias<sup>33</sup>. El vermis y los hemisferios cerebelosos también se dividen en 10 lóbulos representados en números romanos, los cuales están separados por fisuras<sup>37</sup>.

Tradicionalmente se ha dividido al cerebelo en 3 regiones de anterior a posterior; el lóbulo anterior (lóbulos I - V), que está separado del lóbulo posterior (lóbulos VI - IX) por la fisura primaria y el lóbulo floculonodular (lóbulo X) que está separado del lóbulo posterior por la fisura posterolateral<sup>37</sup>. Las áreas corticales cerebrales relacionadas con el procesamiento sensoriomotor están vinculadas con el lóbulo anterior del cerebelo (I a V), al lóbulo VIII y en menor grado al lóbulo VI, mientras que las áreas de asociación cerebral que no reciben impulsos motores (área prefrontal, parietal posterior, temporal superior, áreas parahipocampales y cíngulos posteriores), se dirigen principalmente a los lóbulos VI y VII, así como al núcleo caudado<sup>37</sup>.

Filogenética y funcionalmente el cerebelo tiene tres subdivisiones bien definidas: 1) el lóbulo floculonodular, llamado vestibulocerebelo (arquicerebelo), 2) el espinocerebelo (paleocerebelo) que incluye la región del vermis y paravermis y 3) el pontocerebelo (neocerebelo) que constituye los hemisferios laterales. El arquicerebelo desempeña un papel importante en el equilibrio corporal al controlar los músculos axiales, el paleocerebelo se asocia con el control de la ejecución de los movimientos de las extremidades y el neocerebelo está involucrado en el inicio y la planificación de los movimientos. El daño a estas estructuras provoca una serie de signos y síntomas que incluye alteraciones en el equilibrio, en la posición y en la marcha (arquicerebelo), hipotonía, disartria, deterioro del control axial, ataxia de la marcha y la postura (por lesión del paleocerebelo) y finalmente dificultad para iniciar movimientos, dismetría, disdiadococinesia, disartria y ataxia cuando se afecta el neocerebelo<sup>25</sup>.

El análisis cuantitativo de las estructuras cerebrales basadas en imagen de resonancia magnética, tiene una utilidad importante y ayuda de manera objetiva al diagnóstico y seguimiento de muchas enfermedades neurológicas<sup>32</sup>.

La volumetría de las diferentes estructuras anatómicas que conforman el cerebro ha sido evaluada mediante segmentación manual durante varios años. Sin embargo, este trabajo requiere de mucho tiempo y paciencia, limitando su uso en la práctica clínica diaria a casi exclusivamente al campo de la investigación.

Por lo anterior, se han desarrollado procesos de cuantificación que segmentan las estructuras cerebrales de manera automatizada. Las primeras herramientas de segmentación se encargaron de separar los tejidos no cerebrales del parénquima cerebral y calcular el volumen total de este último. El software BET (Brain Extraction Tool)<sup>41</sup> y el BSE (Brain Surface Extractor)<sup>42</sup> son técnicas muy conocidas de este tipo. Otros métodos de segmentación se diseñaron para dividir los principales componentes del tejido cerebral como sustancia blanca, sustancia gris y líquido cefalorraquídeo. El software SPM (Statistical Parametric Mapping)<sup>43</sup> permite medir además del volumen cerebral global, otras estructuras como la sustancia blanca, la sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo<sup>32</sup>.

El análisis de estructuras cerebrales más específicas (por ejemplo el cerebro, el cerebelo, el tallo cerebral y los hemisferios cerebrales) resulta muy útil para evaluar algunas enfermedades que presentan alteraciones locales tempranas, en lugar de globales. Se han desarrollado varias técnicas de segmentación cerebral, iniciando con algunas basadas en extracción del plano sagital medio, que luego demostraron arrojar resultados inexactos. Más recientemente se han creado técnicas de segmentación cerebral que miden volúmenes a una escala más fina (por ejemplo, midiendo el hipocampo, ventrículos laterales y ganglios basales), siendo herramientas útiles en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades como Alzheimer y Huntington. Los softwares FSL y Freesurfer son herramientas disponibles de manera gratuita que pueden segmentar de manera automática estas estructuras específicas del cerebro<sup>32</sup>.

La herramienta volBrain es un software que proporciona la volumetría de diferentes estructuras cerebrales de manera automatizada, empleando una interfaz web sencilla

que no requiere instalación de algún programa o requerimientos avanzados computacionales y además es gratuita. Este software fue creado por el ingeniero en informática José V. Manjón y el ingeniero en biomédica Pierrick Coupé.

Estudios previos<sup>32</sup> han comparado este método con otras técnicas de segmentación manual bien establecidas (Freesurfer y FSL-FIRST) mostrando evidencia de una adecuada precisión y reproducibilidad con el software volBrain, al compararlo con las otras dos herramientas mencionadas.

Este programa proporciona los volúmenes/segmentación de las siguientes estructuras cerebrales: cavidad intracraneal (IC por sus siglas en idioma inglés y que es la suma de la sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo), sustancia gris (GM), sustancia blanca (WM), líquido cefalorraquídeo (CSF), cerebro y cerebelo (separándolos en hemisferio derecho e izquierdo), tallo cerebral, ventrículos laterales, putamen, núcleo caudado, globo pálido, tálamo, hipotálamo, amígdalas y núcleo accumbens.

Estos volúmenes se obtienen a partir de la comparación del estudio que se quiera medir, con una biblioteca de imágenes de resonancia magnética preestablecidas. Esta biblioteca de imágenes son secuencias basadas en T1 de cortes finos, en las cuales se delinearon manualmente las diferentes estructuras cerebrales que es capaz de medir esta herramienta<sup>32</sup>. Este conjunto de imágenes consiste en 50 plantillas, que incluye a 30 pacientes adultos sanos entre 24 a 75 años, 10 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer con edad media de 75 años y 10 pacientes pediátricos lactantes. Las imágenes de los treinta adultos sanos se obtuvieron de la página web <http://brain-development.org/>, la cual alberga un conjunto de atlas cerebrales de acceso abierto, usados para la investigación y análisis computacional del desarrollo del cerebro, albergando casi 600 sujetos sanos de varios hospitales de Londres. Los pacientes con diagnóstico de Alzheimer se obtuvieron de la base de datos de acceso libre OASIS (<http://www.oasis-brain.org>). Los pacientes pediátricos se obtuvieron de la primera base de datos descrita (brain-development). A cada una de estas plantillas se le realizó un preprocesamiento para corregir ruido en la imagen y asegurar que la intensidad de señal fuera la correcta para cada una de las estructuras cerebrales a estudiar<sup>32</sup>. La segmentación manual se llevó a cabo en cada plantilla por un experto utilizando las 3 vistas ortogonales, empleando el software ITK-SNAP, que es una aplicación que permite abrir imágenes médicas en 3D y delinear manualmente regiones anatómicas de interés.

Estas plantillas procesadas y segmentadas manualmente son comparadas con una secuencia T1 volumétrica del paciente que necesite evaluarse. Esta secuencia también es procesada de manera automática desde la página web oficial. El procesamiento consiste en 9 pasos divididos en dos partes: la primera parte consiste en el procesamiento de la imagen para que tenga el mismo espacio geométrico e intensidad de señal que la biblioteca de plantillas, mientras que la segunda parte consiste en estimar los volúmenes cerebrales de acuerdo con la segmentación manual previamente realizada.

El software volBrain ofrece como ventaja en comparación a la mayoría de las herramientas desarrolladas para el análisis de imágenes de resonancia magnética, que no requiere instalación, configuración o capacitación de algún programa para la evaluación volumétrica. Únicamente requiere el registro con datos personales del usuario, aceptar el uso de los datos solo con fines de investigación y enviar la secuencia

T1 de cortes finos, en formato Nifti y comprimida a la web principal. Este archivo es enviado al servidor web, donde es distribuido a una de las 7 máquinas que se encargan del procesamiento y cálculo de los volúmenes. Finalmente el servidor web regresa el informe de la volumetría en un archivo pdf y cvs, los cuales son enviados al correo electrónico del usuario registrado<sup>32</sup>. El tiempo promedio que tarda el procesarse toda la información es de 12 minutos, un tiempo mucho más corto en comparación a la herramienta Freesurfer, la cual puede tardar hasta 15 horas.

Aunque el cerebelo representa un pequeño porcentaje del volumen intracraneal total (alrededor del 10%), este juega un papel importante en la coordinación motora y en el aprendizaje<sup>33</sup>. Estudios recientes de neuroimagen, indican que el cerebelo también está involucrado en funciones cognitivas, como la atención, las emociones y en el comportamiento<sup>33-35</sup>. Publicaciones previas han reportado hallazgos interesantes respecto a la morfología del cerebelo. En pacientes con Alzheimer se ha observado lóbulos posteriores cerebelosos más pequeños, mientras que en pacientes con esquizofrenia han mostrado un vermis cerebeloso más pequeño<sup>33</sup>. Otras publicaciones han mostrado resultados no concluyentes sobre el papel del cerebelo en diferentes trastornos neuropsiquiátricos<sup>33-36</sup>.

Debido a la anatomía complicada del cerebelo, la evaluación volumétrica mediante segmentación manual es difícil y requiere de mucho tiempo. Por lo anterior, se han desarrollado herramientas similares a volBrain, capaces de medir de manera automatizada la volumetría de las diferentes estructuras cerebelosas en poco tiempo.

La herramienta CERES (segmentación del CEREBellum) es un software muy similar a volBrain, que se creó a partir de un atlas de 5 imágenes de resonancia magnética (secuencias T1 volumétricas) de sujetos sanos (2 hombres y 3 mujeres, de entre 29 a 57 años), las cuales fueron segmentadas (o delineadas) manualmente por dos expertos, dividiendo al cerebelo en 26 estructuras: sustancia blanca y lóbulos I-II, III, IV, V, VI, Crus I, Crus II, VIIIB, VIIIA, VIIIB, IX y X en cada hemisferio cerebeloso<sup>33</sup>. El software proporciona una volumetría automatizada del cerebelo en un tiempo promedio de 10 minutos, la cual ha mostrado ser efectiva al compararse con otros métodos actuales de segmentación del cerebelo (SUIT, MAgEt y RASCAL)<sup>33</sup>. La obtención de los resultados es similar a la descrita para el programa volBrain, usando a misma interfaz web.

Aunque existen muchas investigaciones que analizan la volumetría del cerebro en pacientes con EH, existen pocos estudios que analicen la morfometría del cerebelo, en parte debido a la compleja anatomía del mismo y a que la segmentación manual lleva mucho tiempo y puede no ser confiable cuando se analizan estructuras muy pequeñas y complejas<sup>39</sup>. Estas investigaciones han reportado resultados variables<sup>18, 21-24</sup>.

Algunas de estas se describen en una revisión sistemática que evalúa la relación que guarda el cerebelo en la EH, publicada recientemente en el 2020<sup>25, 29-31</sup>. Esta publicación menciona artículos que reportan pérdida de volumen del cerebelo en pacientes con EH, con mayor atrofia de la sustancia blanca en relación a la sustancia gris. El estudio de

Rosas et al<sup>18</sup> no informó atrofia cerebelosa significativa en los pacientes con EH, que sugiere que el cerebelo se preserva en comparación con la corteza cerebral y la degeneración de los ganglios basales. El estudio de Galvez et al<sup>28</sup> encontró una correlación significativa entre las puntuaciones globales de la escala UHDRS y la disminución del volumen cerebeloso.

Wolf et al<sup>30</sup> encontraron una disminución en el volumen de la sustancia gris del lóbulo cerebeloso derecho VIIa, en pacientes con EH manifiesta, en comparación con pacientes con EH premanifiesta y controles sanos. Gomez Anson et al<sup>31</sup> encontraron disminución del volumen en los hemisferio cerebelosos y en la corteza prefrontal izquierda de pacientes con EH preclínica, en comparación con sujetos sanos.

Finalmente, también se han hecho investigaciones en pacientes con EH juvenil, encontrando también resultados variables. El estudio de Abderrahmane H et al<sup>39</sup> describió una atrofia difusa presente en todos los lóbulos cerebelosos, con predominio en el lóbulo posterior (VI, VII, VII, IX, Crus I y Crus II) empleando la herramienta CERES, mientras que el estudio de Tereshchenko et al<sup>40</sup> reportó un incremento de tamaño del cerebelo proporcional a la disminución de volumen de las estructuras cerebrales subcorticales, haciendo la hipótesis de un mecanismo compensatorio del cerebelo debido a la disfunción del estriado.

En esta investigación se evaluará la volumetría de diferentes estructuras cerebrales, con enfoque especial al cerebelo, en un grupo de pacientes con enfermedad de Huntington ya diagnosticados mediante prueba molecular y se hará comparación de estos los resultados con un grupo control sano. Adicionalmente se hará una correlación entre los hallazgos volumétricos y escalas clínicas cuantitativas, como la UHDRS, la UPDRS y la SARA, con el fin de comprender mejor el involucro del cerebelo en la fisiopatología de la EH.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cerebelo es una estructura del sistema nervioso central que tiene una conectividad con diferentes estructuras motoras corticales y subcorticales del encéfalo. Desempeña un papel importante en diferentes funciones, como en el control motor, en la iniciación del movimiento, en la postura, en la coordinación y equilibrio, así como en otras habilidades cognitivas como la atención, las emociones y en el comportamiento.

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta a múltiples estructuras cerebrales, no limitándose al cuerpo estriado. En particular, sigue siendo controvertido la relevancia del cerebelo en la enfermedad de Huntington. Existe escasa evidencia y poco precisa de las características morfológicas del cerebelo en relación con el cuadro clínico y la evolución de los pacientes con enfermedad de Huntington.

Recientemente en una revisión sistemática de Gustavo L. Franklin et al de 2020, se ha descrito que diferentes síntomas motores que se presentan en la enfermedad de Huntington, como la ataxia, disartria, la inestabilidad postural y de la marcha pueden ser secundarios a degeneración cerebelosa. Lo anterior hace sospechar que el deterioro del cerebelo puede ser más central en la degeneración de la enfermedad de Huntington.

En esta presente investigación se pretende evaluar la volumetría cerebelosa y de otras estructuras cerebrales a partir de estudios de resonancia magnética en pacientes con enfermedad de Huntington comprobados por prueba molecular en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y hacer una comparación con un grupo de sujetos sanos con diagnóstico de espasmo hemifacial del mismo hospital.

El fin es identificar un patrón de atrofia que sea característico de la enfermedad, así como correlacionar diferentes síntomas clínicos (previamente valorados mediante pruebas clínicas cuantitativas; UHDRS, UPDRS y SARA) con grados de atrofia cerebelosa focales y de otras estructuras cerebrales.

# **HIPÓTESIS**

## **Hipótesis nula**

La volumetría de los diferentes lóbulos cerebelosos y otras estructuras cerebrales no tienen correlación con el déficit neurológico en pacientes con Enfermedad de Huntington.

El volumen del cerebelo y otras estructuras cerebrales en pacientes con enfermedad de Huntington, no muestran diferencias al compararlos sujetos sanos con diagnóstico de espasmo hemifacial.

## **Hipótesis alterna**

La volumetría del cerebelo y otras estructuras cerebrales tienen una relación inversa con el déficit neurológico en pacientes con Enfermedad de Huntington.

A mayor grado de atrofia cerebral y cerebelosa, existen manifestaciones clínicas de mayor gravedad y discapacidad funcional.

El cerebelo y otras estructuras cerebrales subcorticales muestran un menor volumen en comparación por sujetos sanos diagnosticados con espasmo hemifacial.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

- A través de la medición volumétrica de diferentes estructuras cerebrales y del cerebelo, describir los cambios que presentan los pacientes con enfermedad de Huntington diagnosticados con prueba molecular y correlacionar estos resultados con escalas clínicas cuantitativas.

### **Objetivos secundarios o específicos**

- Determinar el volumen del cerebelo y otras estructuras cerebrales en pacientes con Enfermedad de Huntington.
- Establecer un patrón de atrofia en los pacientes con Huntington en base a los valores cuantitativos de la volumetría.
- Comparación de la volumetría en los pacientes con Huntington VS grupo de 27 sujetos sanos con diagnóstico de espasmo hemifacial.
- Correlación de la volumetría con la Escala unificada de valoración de la Enfermedad de Huntington (UHDRS).
- Correlación de la volumetría con la Escala unificada de valoración de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS).
- Correlación de la volumetría con la Escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia (SARA).
- Correlación de la volumetría con la Escala de clasificación de la distonía Burke-Fahn-Marsden (BFMDRS).

## JUSTIFICACIÓN

Aunque se sabe que la enfermedad de Huntington afecta principalmente al neocórtex, no es la única estructura cerebral que se altera. Existe sintomatología cerebelosa importante en los pacientes con esta enfermedad. A pesar de esto, se ha estudiado poco el papel que juega el cerebelo en esta enfermedad.

Algunos estudios describen la conexión que existe entre el cerebelo con el tallo cerebral, los tálamos y el neocórtex.

Se propone medir cuantitativamente el grado de atrofia que se presenta en el cerebelo y otras estructuras cerebrales, para tratar de encontrar algún patrón que sea específico de esta enfermedad, además de la atrofia del núcleo caudado y putamen que ya es ampliamente conocida.

Actualmente algunos artículos han tratado de identificar si existe algún predominio de atrofia por ciertos lóbulos cerebelosos en diferentes patologías, como en el trastorno por consumo de alcohol, en la esquizofrenia y en pacientes con atrofia muscular espinal. En esta investigación se evaluará la atrofia cerebelosa focal en pacientes con Huntington para establecer cuáles son los lóbulos más afectados y además se comparará con un grupo de 27 sujetos sanos con espasmo hemifacial.

También se propone establecer una asociación entre el grado de atrofia de la corteza y los diferentes lóbulos cerebelosos con síntomas que han sido previamente valorados mediante escalas clínicas cuantitativas y objetivas. Aún existe controversia sobre qué tanto está involucrado el cerebelo en la enfermedad de Huntington.

Encontrar una relación entre el grado de atrofia de diferentes estructuras cerebrales con escalas clínicas cuantitativas, ayuda a comprender mejor la causa de las diferentes manifestaciones clínicas en los pacientes con Huntington.

De encontrar algún patrón de atrofia característica en el grupo de pacientes con enfermedad de Huntington, se podrían solicitar estudios de volumetría específicamente a pacientes con sospecha de enfermedad de Huntington que no cuenten con prueba molecular.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio retrolectivo, transversal y descriptivo.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Huntington diagnosticados mediante prueba molecular en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”, tomados de una base de datos del departamento de movimientos anormales, a los que se les realizó un estudio de resonancia magnética, incluyendo una secuencia T1 simple volumétrica.

Grupo control de 27 pacientes con diagnóstico de Espasmo hemifacial, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

### **Método de muestreo y Tamaño de muestra**

No probabilístico, por conveniencia en casos confirmados genéticamente y que cuentan con estudio de resonancia magnética que sea apta para valoración volumétrica mediante el software “volBrain” y “CERES”.

22 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Huntington, comprobados por estudio molecular, que cuentan con resonancia magnética secuencia T1 simple.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Huntington confirmados mediante estudio molecular en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, tomados de una base de datos del departamento de movimientos anormales en este mismo instituto.
2. Pacientes con enfermedad de Huntington que hayan sido sometidos a estudio de resonancia magnética de encéfalo, que dentro del protocolo incluya una secuencia T1 simple volumétrica.
3. Pacientes con enfermedad de Huntington que hayan sido evaluados previamente con escalas clínicas cuantitativas (UHDRS, UPDRS, SARA y

BFMDRS) por médicos del departamento de movimientos anormales del instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

#### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes con enfermedad de Huntington diagnosticados mediante cuadro clínico.
3. Pacientes con estudio de resonancia magnética con artificio de movimiento y/o que carezcan de secuencia T1 simple volumétrica.
4. Pacientes que no hayan sido evaluados mediante escalas clínicas cuantitativas (UHDRS, UPDRS, SARA y BFMDRS).

#### **Criterios de eliminación**

1. Pacientes que no cuenten con secuencia T1 simple volumétrica o que solo tengan secuencia T1 volumétrica contrastada.
2. Pacientes con estudio de RM de mala calidad, que impida la realización de la volumetría mediante el software volBrain y CERES.

#### **VARIABLES**

| <b>Variable de desenlace (dependiente)</b>                          |                                                                                                   |                                                                                                                |                  |                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Nombre                                                              | Definición conceptual                                                                             | Definición operacional                                                                                         | Tipo de variable | Instrumento y unidad de medición                                |
| <b>Volumen total de la SB (sustancia blanca), en cm<sup>3</sup></b> | Volumen total de la sustancia blanca del encéfalo, incluido el cerebro, cerebelo y tallo cerebral | Medición del volumen de la sustancia blanca total expresado en cm <sup>3</sup> , mediante el software volBrain | Cuantitativa     | Software volBrain<br><br>Centímetros cúbicos (cm <sup>3</sup> ) |
| <b>Volumen total de la SG (sustancia gris), en cm<sup>3</sup></b>   | Volumen total de la sustancia gris del encéfalo, incluido el cerebro, cerebelo y tallo cerebral   | Medición del volumen de la sustancia gris total expresado en cm <sup>3</sup> , mediante el software volBrain   | Cuantitativa     | Software volBrain<br><br>Centímetros cúbicos (cm <sup>3</sup> ) |

|                                                                            |                                                                                                          |                                                                                                                      |              |                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Volumen total del LCR (líquido cefalorraquídeo) en cm<sup>3</sup></b>   | Volumen total del líquido cefalorraquídeo                                                                | Medición del volumen del líquido cefalorraquídeo expresado en cm <sup>3</sup> , mediante el software volBrain        | Cuantitativa | Software volBrain<br><br>Centímetros cúbicos (cm <sup>3</sup> )        |
| <b>Volumen total del encéfalo (SB + SG), en cm<sup>3</sup></b>             | Volumen total del encéfalo (cerebro, cerebelo y tallo cerebral), incluyendo a la sustancia blanca y gris | Medición del volumen total del encéfalo expresado en cm <sup>3</sup> , mediante el software volBrain                 | Cuantitativa | Software volBrain<br><br>Centímetros cúbicos (cm <sup>3</sup> )        |
|                                                                            |                                                                                                          |                                                                                                                      |              |                                                                        |
| <b>Volumen total del cerebro, en cm<sup>3</sup></b>                        | Volumen total del cerebro (incluyendo la sustancia blanca y gris)                                        | Medición del volumen total del cerebro expresado en cm <sup>3</sup> , mediante el software volBrain                  | Cuantitativa | Software volBrain<br><br>Centímetros cúbicos (cm <sup>3</sup> )        |
| <b>Volumen de la SB (sustancia blanca) del cerebro, en cm<sup>3</sup></b>  | Volumen de la sustancia blanca del cerebro                                                               | Medición del volumen de la sustancia blanca del cerebro expresado en cm <sup>3</sup> , mediante el software volBrain | Cuantitativa | Software volBrain<br><br>Centímetros cúbicos (cm <sup>3</sup> )        |
| <b>Volumen de la SG (sustancia gris) del cerebro, en cm<sup>3</sup></b>    | Volumen de la sustancia gris del cerebro                                                                 | Medición del volumen de la sustancia gris del cerebro expresado en cm <sup>3</sup> , mediante el software volBrain   | Cuantitativa | Software volBrain<br><br>Centímetros cúbicos (cm <sup>3</sup> )        |
|                                                                            |                                                                                                          |                                                                                                                      |              |                                                                        |
| <b>Volumen total del cerebelo, en cm<sup>3</sup></b>                       | Volumen total del cerebelo                                                                               | Medición del volumen total del cerebelo expresado en cm <sup>3</sup> , mediante el software volBrain, CERES          | Cuantitativa | Software volBrain, CERES<br><br>Centímetros cúbicos (cm <sup>3</sup> ) |
| <b>Grosor cortical promedio del cerebelo, en mm</b>                        | Grosor cortical promedio del cerebelo                                                                    | Medición del grosor cortical promedio del cerebelo, expresado en mm, mediante el software volBrain, CERES            | Cuantitativa | Software volBrain, CERES<br><br>Centímetros cúbicos (cm <sup>3</sup> ) |
| <b>Volumen de la SB (sustancia blanca) del cerebelo, en cm<sup>3</sup></b> | Volumen de la sustancia blanca del cerebelo                                                              | Medición del volumen de la sustancia blanca del cerebelo, expresado en                                               | Cuantitativa | Software volBrain, CERES                                               |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                            |                         |                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                       | cm <sup>3</sup> , mediante el software volBrain CERES                                                                      |                         | Centímetros cúbicos (cm <sup>3</sup> )                                                                                                                                                     |
| <b>Volumen de la SG (sustancia gris) del cerebelo, en cm<sup>3</sup></b> | Volumen de la sustancia gris del cerebelo                                                                                                                                                                             | Medición del volumen de la sustancia gris del cerebelo, expresado en cm <sup>3</sup> , mediante el software volBrain CERES | Cuantitativa            | Software volBrain, CERES<br><br>Centímetros cúbicos (cm <sup>3</sup> )                                                                                                                     |
| <b>Principales variables independientes, covariables y confusoras</b>    |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                            |                         |                                                                                                                                                                                            |
| <b>Nombre</b>                                                            | <b>Definición conceptual</b>                                                                                                                                                                                          | <b>Definición operacional</b>                                                                                              | <b>Tipo de variable</b> | <b>Instrumento y unidad de medición</b>                                                                                                                                                    |
| <b>Edad</b>                                                              | Número de años cumplidos desde el nacimiento del paciente                                                                                                                                                             | Edad registrada en el expediente electrónico del INNN                                                                      | Cuantitativa            | Años                                                                                                                                                                                       |
| <b>Sexo</b>                                                              | Conjunto de características que definen a una persona como mujer u hombre                                                                                                                                             | El sexo registrado en el expediente electrónico del INNN                                                                   | Dicotómica              | 0 – Masculino<br><br>1 – Femenino                                                                                                                                                          |
| <b>Expansión del triplete CAG</b>                                        | Número de repeticiones del trinucleótido CAG (citosa-adenina-guanina) en el alelo del gen Huntingtina                                                                                                                 | Número de repeticiones del CAG, observado en estudio molecular                                                             | Cuantitativa            | Número de repeticiones                                                                                                                                                                     |
| <b>Escala UHDRS (Escala Unificada de Valoración de le EH)</b>            | Escala clínica que evalúa la presencia, la gravedad y la progresión de los signos y síntomas de los pacientes con enfermedad de Huntington. Se divide en 4 dominios; dominio motor, cognitivo, conductual y funcional | Escala clínica que se correlacionará con los valores cuantitativos de la volumetría                                        | Cuantitativa            | - Valoración motora<br><br>- Valoración cognitiva<br><br>- Valoración del comportamiento<br><br>- Escala de independencia<br><br>- Valoración funcional<br><br>- Capacidad funcional total |
| <b>Escala SARA (Escala de Evaluación y</b>                               | Escala clínica desarrollada por Schmitz-Hübsch que evalúa diferentes                                                                                                                                                  | Escala clínica que se correlacionará con los valores cuantitativos de la volumetría                                        | Cuantitativa            | - Marcha (0-8 puntos)<br><br>- Postura (0-6 puntos)                                                                                                                                        |

|                                                                                 |                                                                                                                                                                               |                                                                                     |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calificación de la Ataxia)</b>                                               | deficiencias en la ataxia cerebelosa                                                                                                                                          |                                                                                     |              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sentado (0-4 puntos)</li> <li>- Alteración del habla (0-6 puntos)</li> <li>- Persecución con los dedos (0-4 puntos)</li> <li>- Prueba de dedo nariz (0-4 puntos)</li> <li>- Movimiento rápido de la mano alterna (0-4 puntos)</li> <li>- Diapositiva talón-espinilla (0-4 puntos)</li> </ul> |
| <b>Escala BFMDRS (Escala de Calificación de Distonía de Burke-Fahn-Marsden)</b> | <p>Escala clínica de 120 puntos que evalúa la gravedad de la distonía en 9 regiones del cuerpo. Tiene en cuenta la gravedad y la frecuencia de los movimientos distónicos</p> | Escala clínica que se correlacionará con los valores cuantitativos de la volumetría | Cuantitativa | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ojos</li> <li>- Boca</li> <li>- Habla</li> <li>- Deglución</li> <li>- Cuello</li> <li>- Tronco</li> <li>- Brazos</li> <li>- Piernas</li> </ul>                                                                                                                                               |

## PLAN ESTADÍSTICO

Se utilizarán pruebas de tendencia central (media, moda, mediana y desviación estándar) y de dispersión (rangos) para caracterizar las variables demográficas de los participantes, las mediciones de escalas clínicas y de las mediciones volumétricas por Imagen de Resonancia Magnética.

Se realizarán pruebas no-paramétricas para comparar variables continuas (edad de presentación, años de evolución, número de repeticiones de la expansión del gen *HTT*, valores totales de escalas clínicas y mediciones volumétricas de IRM) para muestras independientes (U de Mann Whitney). Pruebas de correlación no paramétricas de Spearman para comparar dichas variables. Utilizaremos pruebas de  $\chi^2$  para comparar variables dicotómicas junto a cuadros de contingencia para otras variables nominales.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizará el programa SPSS (Versión 23.0).

## METODOLOGÍA

- Se obtendrá la base de datos de pacientes con enfermedad de Huntington diagnosticados por estudio molecular, por la clínica de trastornos del movimiento del instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).
- Adicionalmente se obtendrá una lista de pacientes con enfermedad de Huntington y de un grupo de sujetos control con diagnóstico de espasmo hemifacial, sin evidencia de patología por estudio de resonancia magnética.
- Se hará búsqueda de cada uno de estos pacientes en el sistema PACS del INNN, en busca de estudios de resonancia magnética que incluya secuencia T1 simple de cortes finos para hacer volumetría.
- La secuencia se extraerá del sistema PACS y se guardará como archivo externo en formato DICOM.
- Posteriormente el archivo DICOM es procesado con el software de uso libre **volBrain** y **CERES**. Este es un programa de uso libre en línea automatizado que no requiere de interacción humana, que proporciona el volumen esperado de diferentes estructuras cerebrales y cerebelosas según la edad y el sexo del sujeto en estudio, en un reporte en archivo pdf y cvs que es enviado al correo personal.
- El proceso para obtener el informe, se resume en 4 pasos: (1) Se debe registrar en la página oficial del programa volBrain (<https://www.volbrain.upv.es/instructions.php>), creando una cuenta personal. (2) Se debe cargar la secuencia T1 simple volumétrica de cada paciente de forma anónima, comprimida en formato NIFTI. Para lo anterior, es necesario descargar el programa **MRICroGL**, que es un visor de imágenes en formato NIFTI, el cual a su vez cuenta con una extensión llamada **dmc2nii**, la cual es capaz de convertir los archivos DICOM en formato NIFTI. Este programa se descargó de manera gratuita en una computadora personal. (3) Una vez que se convierte el archivo DICOM a formato NIFTI, este se comprime con el programa WinRAR y es cargado a la página oficial del programa volBrain. El software compara el sujeto en estudio, con un atlas de múltiples imágenes preestablecidas que fueron segmentadas manualmente por expertos. (4) Finalmente el software envía los resultados en los formatos previamente descritos correo personal, demorando aproximadamente 12 minutos para la volumetría del cerebro y 10 minutos para la volumetría del cerebelo.
- Una vez que se obtiene el informe de la volumetría, todos los valores cuantitativos de las diferentes estructuras cerebrales y cerebelosas se agrupan en una tabla en el programa Windows Excel.
- Se evaluarán los resultados cuantitativos y se buscará algún patrón particular que presenten los sujetos en estudio.
- Se hará una comparación de los resultados cuantitativos con las escalas clínicas también cuantitativas, que ya se realizaron previamente a cada uno de los sujetos en estudio.
- Se hará una comparación de la volumetría entre los pacientes con la enfermedad y sujetos controles diagnosticados con espasmo hemifacial.

## RECURSOS HUMANOS

| # | Nombre                              | Funciones delegadas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Dr. Héctor Rubén Martínez Hernández | <p>Médico Especialista en Neurología</p> <p>Médico adscrito en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía</p> <p>Creación de base de datos de pacientes con enfermedad de Huntington.</p> <p>Elaboración de las escalas clínicas cuantitativas en cada uno de los pacientes.</p> <p>Comparación de las escalas clínicas con los resultados de volumetría.</p>                                                                                                                                                             |
| 2 | Roger Carrillo Mezo                 | <p>Médico Especialista Neurorradiología</p> <p>Médico adscrito en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía</p> <p>Comparación de escalas clínicas con los resultados de volumetría.</p> <p>Descripción y análisis de datos.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 3 | Dr. Abel Medina Islas               | <p>Médico Especialista en Radiología</p> <p>Residente de segundo año de Neurorradiología en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.</p> <p>Recolección de los estudios de imagen en el sistema PACS, así como procesamiento de la secuencia de cada paciente en el software volBrain</p> <p>Recolección de los resultados cuantitativos de volumetría en una base de datos en Windows Excel.</p> <p>Comparación de las escalas clínicas con los resultados de volumetría.</p> <p>Descripción y análisis de datos.</p> |

## **RECURSOS MATERIALES**

- Computadora personal
- Computadoras del servicio de neurorradiología para revisar los estudios de resonancia magnética y obtener las secuencias T1 simple volumétricas
- Software de uso libre en línea volBrain
- Software de descarga gratuita MRICroGL
- Software de compresión de archivos

## **PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se trata de un estudio observacional, que consiste en la consulta retrospectiva de estudios de resonancia magnética para medir volúmenes de diferentes estructuras cerebrales y del cerebelo, comparar con sujetos sanos y correlacionar estos resultados con escalas clínicas cuantitativas ya valoradas en un estudio de investigación previo, en el INNN.

Los sujetos incluidos en la investigación no están expuestos a procedimientos que conlleven algún tipo de riesgo.

Tampoco es necesario contactar a los pacientes. Por lo anterior, se omite el uso de consentimiento informado.

## **INTERVENCIÓN PROPUESTA**

La presente investigación no requiere de empleo de medicamentos en los sujetos de estudio, ni modificará el manejo terapéutico ya establecido.

## **MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Base de datos en programa Windows Excel donde se recopilarán todos los valores cuantitativos de las volumetrías, agrupados en una sola tabla.

## **MANEJO Y PROCESAMIENTO DE DATOS**

El análisis volumétrico de las diferentes estructuras cerebrales se realizará mediante el programa libre en línea volBrain y CERES.

La conversión de archivo DICOM a formato NIFTI se realizará mediante el programa de descarga gratuita MRICroGL.

Los volúmenes cuantitativos de las diferentes estructuras cerebrales se organizarán en una tabla en el programa Windows Excel.

El análisis estadístico será realizado en el programa SPSS

#### **SEGURIDAD Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS**

La investigación no conlleva ningún tipo de riesgo para los sujetos en estudio, por lo que se descartan eventos adversos que pudieran ocurrir en el transcurso de la investigación.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Fracción I, el presente estudio se trata de una **Investigación sin riesgo**.

Se acepta cumplir con los principios éticos y morales que deben regir toda investigación que involucra sujetos humanos como lo son:

- Declaración de Helsinki
- Declaración de Taipei
- Buenas Prácticas Clínicas
- Las Normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y/o leyes vigentes.

También se compromete a respetar la confidencialidad de los datos obtenidos de los expedientes clínicos y de cualquier otro método de recolección de datos de ser necesaria su revisión, y a no divulgar ninguna información que permita identificar a los sujetos en estudio.

Se solicitarán permisos respectivos a las autoridades del INNN, así como la revisión y aprobación por el Comité de Ética.

## CONSIDERACIONES FINANCIERAS

El estudio no requiere de recursos económicos para su elaboración. El software empleado para el cálculo de la volumetría, así como los diferentes programas para el procesamiento, son de uso libre y gratuito.

## RESULTADOS

De un total de 38 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Huntington comprobada mediante estudio molecular (que fueron evaluados durante un periodo de 5 años en la clínica de trastornos del movimiento del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía), fue posible realizar las mediciones volumétricas por resonancia magnética del cerebro y cerebelo en 22 pacientes, 8 mujeres (36.36%) y 14 hombres (63.64%). Para cada paciente, se obtuvo el volumen de las siguientes estructuras:

| VOLUMETRÍA                                 |
|--------------------------------------------|
| Volúmenes totales (cm <sup>3</sup> )       |
| Volumen total de la SB (sustancia blanca)  |
| Volumen total de la SG (sustancia gris)    |
| Volumen del LCR                            |
| Encéfalo total (SB + SG)                   |
| Volúmenes del cerebro (cm <sup>3</sup> )   |
| Volumen del cerebro                        |
| Volumen de la SB del cerebro               |
| Volumen de la SG del cerebro               |
| Volúmenes del cerebelo (cm <sup>3</sup> )  |
| Volumen del cerebelo                       |
| Grosor cortical promedio del cerebelo (mm) |
| Volumen de la SB del cerebelo              |
| Volumen de la SG del cerebelo              |

También se realizó la volumetría a un Grupo control de pacientes evaluados en la misma clínica con diagnóstico de Espasmo hemifacial; un total de 27 pacientes, 15 mujeres (55.56%) y 12 hombres (44.44%).

| Sexo   | Grupo control  | Pacientes con EH | Total        |
|--------|----------------|------------------|--------------|
| Mujer  | 15<br>(55.56%) | 8<br>(36.36%)    | 23<br>(60%)  |
| Hombre | 12<br>(44.44%) | 14<br>(63.64%)   | 26<br>(40%)  |
| Total  | 27<br>(100%)   | 22<br>(100%)     | 65<br>(100%) |

*Tabla comparativa del grupo de pacientes con EH y el grupo control*

Mediante la Prueba t de Student para muestras independientes, se compararon los resultados de la volumetría en los pacientes con EH VS el grupo control con Espasmo hemifacial.

| Volumen total de la SB (sustancia blanca) |                     |                          |                     |                            |          |                            |
|-------------------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|
|                                           | Número de pacientes | Media (cm <sup>3</sup> ) | Desviación estándar | Intervalo de confianza 95% |          | Significancia (valor de p) |
| Grupo control                             | 27                  | 471.7772                 | 63.5115             | 446.6529                   | 496.9016 | t=2.3496                   |
| Pacientes con EH                          | 22                  | 426.6993                 | 70.6576             | 395.3715                   | 458.0272 | p=0.0230                   |

| Volumen total de la SG (sustancia gris) |                     |                          |                     |                            |          |                            |
|-----------------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|
|                                         | Número de pacientes | Media (cm <sup>3</sup> ) | Desviación estándar | Intervalo de confianza 95% |          | Significancia (valor de p) |
| Grupo control                           | 27                  | 620.1851                 | 50.44478            | 600.2298                   | 640.1403 | t=0.9052                   |
| Pacientes con EH                        | 22                  | 602.541                  | 84.60682            | 565.0284                   | 640.0535 | p=0.3700                   |

| Volumen del LCR (líquido ceforraquídeo) |                     |                          |                     |                            |          |                            |
|-----------------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|
|                                         | Número de pacientes | Media (cm <sup>3</sup> ) | Desviación estándar | Intervalo de confianza 95% |          | Significancia (valor de p) |
| Grupo control                           | 27                  | 201.3751                 | 60.22357            | 177.5515                   | 225.1988 | t=-5.1382                  |
| Pacientes con EH                        | 22                  | 295.5687                 | 68.02477            | 265.4082                   | 325.7292 | p=0.000                    |

| Encéfalo total (SB + SG total) |                     |                          |                     |                            |          |                            |
|--------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|
|                                | Número de pacientes | Media (cm <sup>3</sup> ) | Desviación estándar | Intervalo de confianza 95% |          | Significancia (valor de p) |
| Grupo control                  | 27                  | 1091.962                 | 101.8726            | 1051.663                   | 1132.262 | t=1.7611                   |
| Pacientes con EH               | 22                  | 1029.24                  | 146.8571            | 964.1275                   | 1094.353 | p=0.0847                   |

| Volumen del cerebro |                     |                          |                     |                            |          |                            |
|---------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|
|                     | Número de pacientes | Media (cm <sup>3</sup> ) | Desviación estándar | Intervalo de confianza 95% |          | Significancia (valor de p) |
| Grupo control       | 27                  | 954.2238                 | 93.44535            | 917.2581                   | 991.1895 | t=2.1612                   |
| Pacientes con EH    | 22                  | 884.9353                 | 130.6731            | 826.9981                   | 942.8725 | p=0.0358                   |

| Volumen de la SG del cerebro |                     |                          |                     |                            |          |                            |
|------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|
|                              | Número de pacientes | Media (cm <sup>3</sup> ) | Desviación estándar | Intervalo de confianza 95% |          | Significancia (valor de p) |
| Grupo control                | 27                  | 527.2311                 | 44.06115            | 509.8011                   | 544.6611 | t=1.5636                   |
| Pacientes con EH             | 22                  | 500.259                  | 75.2983             | 466.8736                   | 533.6444 | p=0.1246                   |

| Volumen de la SB del cerebro |                     |                          |                     |                            |          |                            |
|------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|
|                              | Número de pacientes | Media (cm <sup>3</sup> ) | Desviación estándar | Intervalo de confianza 95% |          | Significancia (valor de p) |
| Grupo control                | 27                  | 426.9927                 | 59.16791            | 403.5866                   | 450.3987 | t=2.4094                   |
| Pacientes con EH             | 22                  | 384.6763                 | 63.52057            | 356.5129                   | 412.8398 | p=0.0200                   |

| Volumen del cerebelo |                     |                          |                     |                            |          |                            |
|----------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|
|                      | Número de pacientes | Media (cm <sup>3</sup> ) | Desviación estándar | Intervalo de confianza 95% |          | Significancia (valor de p) |
| Grupo control        | 27                  | 109.543                  | 9.397867            | 105.8253                   | 113.2606 | t=-2.2455                  |
| Pacientes con EH     | 22                  | 117.182                  | 14.30505            | 110.8395                   | 123.5245 | p=0.0295                   |

| Grosor cortical promedio del cerebelo |                     |            |                     |                            |          |                            |
|---------------------------------------|---------------------|------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|
|                                       | Número de pacientes | Media (mm) | Desviación estándar | Intervalo de confianza 95% |          | Significancia (valor de p) |
| Grupo control                         | 27                  | 4.70926    | 0.2425272           | 4.613326                   | 4.805207 | t=2.0413                   |
| Pacientes con EH                      | 22                  | 4.53388    | 0.3570214           | 4.375587                   | 4.692176 | p=0.0469                   |

| Volumen de la SG del cerebelo |                     |                          |                     |                            |          |                            |
|-------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|
|                               | Número de pacientes | Media (cm <sup>3</sup> ) | Desviación estándar | Intervalo de confianza 95% |          | Significancia (valor de p) |
| Grupo control                 | 27                  | 81.72941                 | 7.170155            | 78.893                     | 84.56583 | t=-2.1250                  |
| Pacientes con EH              | 22                  | 87.74261                 | 12.39374            | 82.24754                   | 93.23769 | p=0.0389                   |

| Volumen de la SB del cerebelo |                     |                          |                     |                            |          |                            |
|-------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------|
|                               | Número de pacientes | Media (cm <sup>3</sup> ) | Desviación estándar | Intervalo de confianza 95% |          | Significancia (valor de p) |
| Grupo control                 | 27                  | 27.76286                 | 5.787011            | 25.47359                   | 30.05212 | t=0.6271                   |
| Pacientes con EH              | 22                  | 26.69446                 | 6.105883            | 23.98727                   | 29.40166 | p=0.5336                   |

Al comparar con el grupo control, en los pacientes con EH se encontró una disminución estadísticamente significativa de las siguientes estructuras cerebrales; volumen total de la sustancia blanca (p=0.0230), volumen del cerebro (p=0.0358), volumen de la sustancia blanca del cerebro (p=0.0200) y del grosor cortical promedio del cerebelo (p=0.0469).

Por otro lado, en los pacientes con EH se observó un mayor volumen que fue significativo de las siguientes estructuras cerebrales; volumen del líquido cefalorraquídeo (p=0.000), volumen del cerebelo (p=0.0295) y volumen de la sustancia gris del cerebelo (p=0.0389).

Para el volumen total de la sustancia gris (p=0.3700), el volumen del encéfalo total (SG + SB) (p=0.08.47), volumen de la sustancia gris del cerebro (p=0.1246) y volumen de la sustancia blanca del cerebelo (0.5336), no se encontraron diferencias significativas.

De los 38 pacientes con diagnóstico molecular de Enfermedad de Huntington, a 35 pacientes se les realizó las escalas clínicas cuantitativas descritas a continuación:

| Escala        | Puntaje obtenido (media) | Desviación estándar | Mínimo | Máximo |
|---------------|--------------------------|---------------------|--------|--------|
| UHDRS (total) | 44.65                    | 23.23               | 7      | 103    |
| UHDRS (corea) | 12.54                    | 6.80                | 1      | 28     |
| UPDRS (motor) | 18.8                     | 9.69                | 6      | 46     |
| SARA          | 13.25                    | 7.68                | 1      | 32     |
| BFMDRS        | 14.41                    | 13.59               | 0      | 66     |

*Puntaje obtenido en las escalas clínicas aplicadas*

Finalmente se hizo una correlación con la volumetría en los pacientes con EH y las escalas clínicas cuantitativas. Esta correlación se hizo en 19 pacientes que tenían volumetría y el análisis de las escalas clínicas cuantitativas.

| Cerebro                      | Escalas (significancia) |             |             |        |        |
|------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------|--------|
|                              | UPDRS motor             | UHDRS total | UHDRS corea | SARA   | BFMDRS |
| Volumen total de la SB       | 0.0439                  | 0.0883      | 0.0490      | 0.0810 | 0.1773 |
| Volumen total de la SG       | 0.2154                  | 0.0439      | 0.0262      | 0.1880 | 0.1393 |
| Volumen del LCR              | 0.3110                  | 0.5614      | 0.2196      | 0.9215 | 0.8123 |
| Encéfalo total (SG + SB)     | 0.0794                  | 0.0432      | 0.0223      | 0.0975 | 0.1255 |
| Volumen del cerebro          | 0.1060                  | 0.0544      | 0.0183      | 0.1240 | 0.1257 |
| Volumen de la SG del cerebro | 0.3325                  | 0.0770      | 0.0198      | 0.2564 | 0.1336 |
| Volumen de la SB del cerebro | 0.0455                  | 0.0798      | 0.0473      | 0.0927 | 0.1874 |

*Correlación entre las escalas clínicas cuantitativas y la volumetría de estructuras cerebrales*

| Cerebelo                              | Escalas (significancia) |             |             |        |        |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------|--------|
|                                       | UPDRS motor             | UHDRS total | UHDRS corea | SARA   | BFMDRS |
| Volumen del cerebelo                  | 0.0059                  | 0.0065      | 0.0642      | 0.0182 | 0.0952 |
| Grosor cortical promedio del cerebelo | 0.0150                  | 0.1178      | 0.0718      | 0.0897 | 0.0807 |
| Volumen de la SG del cerebelo         | 0.0016                  | 0.0095      | 0.0473      | 0.0088 | 0.0636 |
| Volumen de la SB del cerebelo         | 0.0616                  | 0.2511      | 0.0963      | 0.0761 | 0.0890 |

*Correlación entre las escalas clínicas cuantitativas y la volumetría de estructuras cerebelosas*

La comparación entre la escala UPDRS y las estructuras cerebrales y cerebelosas mostraron una correlación significativa con los siguientes volúmenes; volumen total de la SB ( $p=0.0439$ ), volumen de la SB del cerebro ( $p=0.0455$ ), volumen del cerebelo ( $p=0.0059$ ), grosor cortical promedio del cerebelo ( $p=0.0150$ ) y volumen de la SG del cerebelo ( $p=0.0016$ ). La comparación entre la escala UHDRS (total) y las estructuras cerebrales y cerebelosas mostraron una correlación significativa con los siguientes volúmenes; volumen total de la SG ( $p=0.0439$ ), encéfalo total (SG + SB) ( $p=0.0432$ ), volumen del cerebelo ( $p=0.0065$ ) y volumen de la SG del cerebelo ( $p=0.0016$ ).

La comparación entre la escala UHDRS (corea) y las estructuras cerebrales y cerebelosas mostraron una correlación significativa con los siguientes volúmenes; volumen total de la SB ( $p=0.0490$ ), volumen total de la SG ( $p=0.0262$ ), encéfalo total (SG + SB) ( $p=0.0223$ ), volumen del cerebro ( $p=0.0183$ ), volumen de la SG del cerebro ( $p=0.0198$ ), volumen de la SB del cerebro ( $p=0.0473$ ) y con el volumen de la SG del cerebelo ( $p=0.0473$ ).

La comparación entre la escala SARA y las estructuras cerebrales y cerebelosas mostraron una correlación significativa con los siguientes volúmenes; volumen del cerebelo ( $p=0.0182$ ) y volumen de la SG del cerebelo ( $p=0.0088$ ).

La comparación entre la escala BFMDRS y las estructuras cerebrales y cerebelosas no mostró correlaciones significativas con los volúmenes.

## DISCUSIÓN

Inicialmente se realizó la volumetría del cerebro y cerebelo en un grupo de pacientes mexicanos con diagnóstico de enfermedad de Huntington comprobado por estudio molecular de la clínica de trastornos del movimiento del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, así como en un grupo de pacientes con un cerebro sano, con diagnóstico de Espasmo hemifacial secundario a compresión nerviosa, evaluados en la misma clínica del instituto.

Al comparar el volumen de las estructuras cerebrales y cerebelosas de los pacientes con EH versus el grupo control, encontramos una disminución en el volumen estadísticamente significativa en la sustancia blanca del encéfalo, volumen del cerebro, volumen de la sustancia blanca del cerebro y en el grosor cortical promedio del cerebelo. Estos resultados son similares a los del estudio de Hedjoudje et al<sup>39</sup>, en donde se reportó una disminución significativa en el volumen de la sustancia gris del cerebelo, así como de otras estructuras cerebrales, particularmente en pacientes con EH de tipo juvenil. El volumen del líquido cefalorraquídeo mostró un volumen significativamente mayor en los pacientes con EH VS el grupo control. Esto va acorde a los hallazgos anteriores, en el que un cerebro con mayor atrofia provoca un incremento en el espacio subaracnoideo y del sistema ventricular.

Por otro lado, en los pacientes con EH se evidenció un incremento significativo en el volumen del cerebelo y en el volumen de la sustancia gris del cerebelo, al comparar con el grupo control. Una teoría es que el cerebelo trata de compensar la disfunción motora del estriado, condicionando un incremento de tamaño que realmente es patológico. No es la primer vez que se reporta este hallazgo, en un estudio de Tereshchenko et al<sup>40</sup>, se describe un incremento en el volumen del cerebelo en un grupo de pacientes con EH de tipo juvenil.

Al comparar los resultados de la volumetría de los pacientes con EH y las escalas clínicas cuantitativas, como primer dato identificamos una correlación significativa entre la escala UHDRS (corea) y prácticamente todas las estructuras cerebrales. Sólo el volumen de la sustancia gris del cerebelo fue significativo al comparar con esta escala. Lo anterior es de suponerse debido a que la corea es el síntoma predominante en la EH, y es ésta escala UHDRS la que se emplea para la evaluación clínica de estos pacientes.

De forma interesante encontramos una correlación negativa entre el volumen de la sustancia gris del cerebelo y las escalas UPDRS motor, UHDRS total, UHDRS corea y SARA. También hubo correlación significativa entre el volumen del cerebelo y las escalas UPDRS, UHDRS total y SARA. Lo anterior significa que, a mayor atrofia del cerebelo y en la sustancia gris del cerebelo, se correlaciona con una puntuación más alta en las escalas clínicas UPDRS, UHDRS total y SARA.

## CONCLUSIONES

- Los pacientes con Enfermedad de Huntington muestran menor volumen de las estructuras cerebrales, al comparar con sujetos con un cerebro normal.
- Se identificó un incremento en el volumen de la sustancia gris del cerebelo en los pacientes con EH, que puede estar en relación con un mecanismo compensatorio motor del cerebelo, debido a la afección predominante del cuerpo estriado.
- Una investigación futura podría determinar si existe una correlación entre el número de repeticiones CAG, el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de atrofia del cerebro y cerebelo.
- Existe una correlación negativa entre las escalas clínicas UPDRS, UHDRS motor, UHDRS corea y SARA con algunas medidas generales del cerebro y cerebelo (un menor volumen, se asocia a mayor puntuación en las escalas clínicas). Por lo tanto, logramos determinar que, a mayor grado de atrofia cerebral y del cerebelo, existen manifestaciones clínicas de mayor gravedad y discapacidad funcional.
- Se puede concluir que estas mediciones generales del volumen cerebral y del cerebelo pueden ser un biomarcador para sugerir progresión de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Francis O Walker. Huntington's disease. The Lancet, Seminar.; 2007. p. 218-28.
2. Snowden JS. The Neuropsychology of Huntington's Disease. Vol. 32, Archives of Clinical Neuropsychology. Oxford University Press; 2017. p. 876–87.
3. Wilson H, Dervenoulas G, Politis M. Structural Magnetic Resonance Imaging in Huntington's Disease. In: International Review of Neurobiology. Academic Press Inc.; 2018. p. 335–80.
4. Cepeda C, Tong XP. Huntington's disease: From basic science to therapeutics. Vol. 24, CNS Neuroscience and Therapeutics. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 247–9.
5. Fazio P, Paucar M, Svenningsson P, Varrone A. Novel Imaging Biomarkers for Huntington's Disease and Other Hereditary Chorea. Vol. 18, Current Neurology and Neuroscience Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
6. Roos RAC. Huntington's disease: A clinical review. Vol. 5, Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010.
7. Rayego Rodríguez J, Suárez González F. Corea. Situaciones clínicas, Semergen. 2008 Jun 1;34(6):308–10.
8. Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington disease: Diagnosis and treatment. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2011 Oct;11(5):474–83.
9. Boll M-C, Melissa Báez Martínez E, Ochoa A, Alonso ME, Velasco M, México S. Análisis del deterioro cognoscitivo en pacientes con enfermedad de Huntington mediante las pruebas de la escala unificada (UHDRS). Vol. 13, et al Arch Neurocién (Mex). 2008.
10. Winder JY, Achterberg WP, Marinus J, Gardiner SL, Roos RAC. Assessment Scales for Patients with Advanced Huntington's Disease: Comparison of the UHDRS and UHDRS-FAP. Movement Disorders Clinical Practice. 2018 Sep 1;5(5):527–33.
11. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. Movement Disorders. 2008 Nov 15;23(15):2129–70.
12. Schmitz-Hü T, Tezenas Du Montcel ; S, Baliko ; L, Berciano ; J, Boesch ; S, Depondt ; C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia Development of a new clinical scale [Internet]. Vol. 66, Neurology. 2006.
13. Negi RS, Manchanda KL, Sanga S. Imaging of Huntington's disease. Medical Journal Armed Forces India. 2014 Oct 1;70(4):386–8.
14. Anne G Osborn, Hedlung, Salzman. Osborn's brain. Imaging, Pathology and Anatomy. Elsevier. 2018.
15. Oliva D, Carella F, Savoiardo M, Strada L, Giovannini P, Testa D, et al. Clinical and Magnetic Resonance Features of the Classic and Akinetic-Rigid Variants of Huntington's Disease. JAMA. Vol. 50, Arch Neurol. 1993.
16. Niccolini F. Neuroimaging in Huntington's disease. World Journal of Radiology. 2014;6(6):301.
17. Rosas HD, Goodman ; J, Chen ; Y I, Jenkins ; B G, Kennedy ; D N, Makris ; N, et al. Striatal volume loss in HD as measured by MRI and the influence of CAG repeat. American Academy of Neurology. 2002. p. 1025-1028.
18. H D Rosas, W J Koroshetz, Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD. An MRI-based morphometric analysis. American Academy of Neurology. 2002.
19. Aylward E, Li Q, Stine O, Ranen N, Sherr M, Barta P, et al. Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. American Academy of Neurology. 1997. p. 394-99.

20. Michels S, Buchholz HG, Rosar F, Heinrich I, Hoffmann MA, Schweiger S, et al. 18F-FDG PET/CT: an unexpected case of Huntington's disease. *BMC Neurology*. 2019 May 1;19(1).
21. Singh-Bains MK, Mehrabi NF, Sehji T, Austria MDR, Tan AYS, Tippet LJ, et al. Cerebellar degeneration correlates with motor symptoms in Huntington disease. *Annals of Neurology*. 2019 Mar 1;85(3):396–405.
22. Fennema-Notestine C, Archibald S, Jacobson M, Corey-Bloom J, Paulsen J, Peavy G, et al. In vivo evidence of cerebellar atrophy and cerebral white matter loss in Huntington disease. *Neurology* 2004. p. 989-95.
23. Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010 May 4;107(18):8452–6.
24. Rüb U, Hoche F, Brunt ER, Heinsen H, Seidel K, del Turco D, et al. Degeneration of the cerebellum in huntingtons disease (HD): Possible relevance for the clinical picture and potential gateway to pathological mechanisms of the disease process. *Brain Pathology*. 2013 Mar;23(2):165–77.
25. Franklin GL, Henrique C, Camargo F, Meira AT, Lima NSC, Teive HAG. The Role of the Cerebellum in Huntington's Disease: a Systematic Review. *The Cerebellum*. 2021. 20 254-265.
26. Guell X, Gabrieli JDE, Schmahmann JD. Embodied cognition and the cerebellum: Perspectives from the Dysmetria of Thought and the Universal Cerebellar Transform theories. *Cortex*. 2018 Mar 1;100:140–8.
27. Schmahmann JD, Guell X, Stoodley CJ, Halko MA. The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition. *Annual Review of Neuroscience*; 2019. p. 337-56.
28. 1. Galvez V, Ramírez-García G, Hernandez-Castillo CR, Bayliss L, Díaz R, Lopez-Titla MM, et al. Extrastriatal degeneration correlates with deficits in the motor domain subscales of the UHDRS. *Journal of the Neurological Sciences*. 2018 Feb 15;385:22–9.
29. Rees EM, Farmer R, Cole JH, Haider S, Durr A, Landwehrmeyer B, et al. Cerebellar abnormalities in Huntington's disease: A role in motor and psychiatric impairment? *Movement Disorders*. 2014 Nov 1;29(13):1648–54.
30. Wolf RC, Thomann PA, Sambataro F, Wolf ND, Vasic N, Landwehrmeyer GB, et al. Abnormal cerebellar volume and corticocerebellar dysfunction in early manifest Huntington's disease. *Journal of Neurology*. 2015 Apr 1;262(4):859–69.
31. Gómez-Ansón B, Alegret M, Muñoz E, Monté GC, Alayrach E, Sánchez A, et al. Prefrontal cortex volume reduction on MRI in preclinical Huntington's disease relates to visuomotor performance and CAG number. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009 Mar;15(3):213–9.
32. 1. Manjón J v., Coupé P. Volbrain: An online MRI brain volumetry system. *Frontiers in Neuroinformatics*. 2016 Jul 27;10(JUL).
33. Romero JE, Coupé P, Giraud R, Ta VT, Fonov V, Park MTM, et al. CERES: A new cerebellum lobule segmentation method. *NeuroImage*. 2017 Feb 15;147:916–24.
34. Stoodley CJ. The cerebellum and cognition: Evidence from functional imaging studies. In: *Cerebellum*. 2012. p. 352–65.
35. Timmann D, Drepper J, Frings M, Maschke M, Richter S, Gerwig M, et al. The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review. Vol. 46, *Cortex*. 2010. p. 845–57.
36. Nenadic I, Sauer H, Gaser C. Distinct pattern of brain structural deficits in subsyndromes of schizophrenia delineated by psychopathology. *NeuroImage*. 2010 Jan 15;49(2):1153–60.

37. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*. 2010 Jul;46(7):831–44.
38. Park MTM, Pipitone J, Baer LH, Winterburn JL, Shah Y, Chavez S, et al. Derivation of high-resolution MRI atlases of the human cerebellum at 3T and segmentation using multiple automatically generated templates. *NeuroImage*. 2014 Jul 15;95:217–31.
39. 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. *Pediatric Radiology*. 2018 Sep 1;48(10):1463–71.
40. Tereshchenko A, Magnotta V, Epping E, Mathews K, Espe-Pfeifer P, Martin E, et al. Brain structure in juvenile-onset Huntington disease. *Neurology*. 2019 Apr 23;92(17):E1939–47.
41. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*. 2002 Nov;17(3):143–55.
42. Sandor S, Leahy R. Surface-Based Labeling of Cortical Anatomy Using a Deformable Atlas. Vol. 16, *IEEE Transactions on medical imaging*. 1997. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *NeuroImage*. 2005 Jul 1;26(3):839–51.