




ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA ENFERMEDAD
DE HUNTINGTON. EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE SU RELACION
CON VARIABLES COGNITIVAS, MOTORAS Y FUNCIONALES**

AUTOR

JESÚS M. RUIZ IDIAGO

DIRECTORES

RAYMOND SALVADOR CIVIL

EDITH POMAROL CLOTET

TUTOR

RAFAEL TORRUBIA BELTRI

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal.

Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma de Barcelona

BARCELONA 2023

A mi mujer, mi compañera de vida, que ha navegado tormentas conmigo y me ha dado luz.

A mi hijo Daniel y a mi hija Blanca, mis tesoros más preciados, mi ser.

A mi familia entera, a los que están y a los que se fueron, por su amor.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el resultado de un esfuerzo continuado, con un breve paréntesis inesperado, de varias personas que han querido acompañarme en un viaje apasionante y a las que quiero agradecer su apoyo, enseñanzas y guía.

A Rai y Edith, mi director y mi directora, que han sido pacientes y diligentes, que me han contagiado su entusiasmo por investigar.

A Rafael Torrubia, mi tutor, por su disposición y ayuda

Al Profesor Bulbena, mil veces gracias por su humanidad y apoyo en los momentos más complicados.

A mis Hermanas Hospitalarias, institución de la que siento orgullo de pertenencia, porque sin su dedicación a los excluidos quizá nunca hubiera encontrado la enfermedad de Huntington.

A Pedro y a José, por creer en mí y seguir confiando.

A todos los profesionales del Hospital Mare de Déu de la Mercè, a los compañeros y compañeras de la Unitat Polivalent Barcelona Nord por su dedicación, su hospitalidad, por el trabajo compartido durante tantos años.

A Gerard, a Elisa, a Antonia, a Miriam, a Marta, a Raúl, a Miguel, a Eva, a Sergio, a Oscar... a tantas personas que me han mostrado sus vidas, sus miedos, sus alegrías y me han honrado permitiéndome acompañarles.

A la familia Huntington entera, a ACMAH, a mis compañeros y compañeras de la red de Huntington por su generosidad, por el trabajo bien hecho.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ASO oligonucleótidos anti sentido

DA Dopamina

DCL Nivel de confianza diagnóstica

EH Enfermedad de Huntington

fRMN Resonancia magnética funcional

GABA Ácido gama amino butírico

GWAS Genome Wide Association Study

HD-ISS Huntington Disease Integrated Staging System

HTT Huntingtina

HTT^m Huntingtina mutada

IMC índice de masa corporal

LCR Líquido Ceforraquídeo

NLF neurofilamentos

NME neuronas medianas espinosas

NPI Neuropsychiatric Inventory

OMS Organización Mundial de la Salud

OPFC Córtex orbitario prefrontal

PBA-S Problem Behavior Assessment short

PET Tomografía por emisión de positrones

SDMT Symbol Digit Modality Test

SNP síntomas neuropsiquiátricos

TFC Total Functional Capacity

UHDRS Unified Huntington Disease Rating Scale

RESUMEN

La Enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa de base genética que se produce por una expansión anómala del triplete CAG que codifica una proteína anómala, la huntingtina mutada, responsable de unos efectos sobre la función celular que resultan en su disfunción y muerte celular. Se ha visto que la neuropatología de la EH evoluciona con unos patrones temporales concretos lo que se traduce a nivel clínico en la aparición de una sintomatología motora, cognitiva y neuropsiquiátrica característica que evoluciona a lo largo de su progresión y que afecta la capacidad funcional del individuo.

Aunque varios estudios han analizado la prevalencia y progresión de los síntomas nucleares de la EH, la relación a lo largo de la enfermedad entre los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) y las otras dimensiones clínicas de la misma ha sido menos estudiada, con resultados dispares debido a las diferentes poblaciones estudiadas y a la distinta metodología utilizada por los investigadores.

La escala de evaluación de los SNP más ampliamente utilizada es la Problem Behavior Assessment short (PBA-S). En un primer estudio, se realiza la validación de la mencionada escala, analizando sus características psicométricas sobre una muestra de 117 participantes, obteniéndose un conjunto de datos sobre los que se llevó a cabo un análisis estadístico de: consistencia interna, fiabilidad intra e interobservador y validez concurrente, análisis factorial. Los resultados obtenidos sugieren que la versión en español de la escala PBA-s es válida y fiable para medir los SNP en pacientes con EH.

Desde el punto de vista clínico, este primer estudio señaló una importante asociación de los SNP con la funcionalidad, aspecto controvertido en la literatura, lo que justificó la realización de un segundo estudio con una muestra más amplia y un análisis de las asociaciones de los SNP con variables clínicas y de progresión de la enfermedad que arrojen pistas sobre su fisiopatología.

Se obtuvo una muestra de 639 individuos en la fase manifiesta de la enfermedad que tenían 3 o más evaluaciones anuales consecutivas completas de las variables motoras, cognitivas, neuropsiquiátricas y funcionales. Para profundizar en el conocimiento de las relaciones de los SNP se añadieron además variables relacionadas con el debut clínico y la progresión de la enfermedad. Se llevó a cabo para cada uno de los SNP un estudio de modelos logísticos de

efectos mixtos para evaluar sus posibles asociaciones con las variables cognitivas, motoras y funcionales.

Los resultados señalan que los SNP se asocian con la funcionalidad, indicando que a medida que la enfermedad progresa, los pacientes muestran más SNP, especialmente apatía y perseveración y de manera menos significativa delirios, alucinaciones y conductas agresivas. El estudio muestra una notable falta de asociación entre los SNP y las variables cognitivas al contrario de lo esperado. Asimismo indican la presencia de tres perfiles distintos en la neuropsiquiatría de la EH en sus fases iniciales. Uno claramente relacionado con la progresión de la enfermedad, que incluye los síntomas apatía y perseveración. Otro, constituido por la irritabilidad, en relación a variables motoras y cognitivas y un tercero que tiende a evolucionar independientemente de las otras dimensiones de la enfermedad (depresión, ansiedad, ideación suicida y agresión). La ausencia de asociación entre la mayoría de los SNP y las variables cognitivas estudiadas puede indicar el compromiso de otras vías de conexión aparte de las frontosubcorticales en los modelos explicativos de la neuropsiquiatría de la EH, así como la influencia de otras variables no incluidas en el análisis, tales como las circunstancias ambientales y el estilo de vida. Asimismo, los distintos perfiles encontrados evidencian variaciones fenotípicas en la expresión sintomática de la EH que merecen ser estudiados en el futuro.

SUMMARY

Huntington's disease (HD) is a genetically based neurodegenerative disease caused by an abnormal expansion of the CAG triplet encoding an abnormal protein, mutant huntingtin, responsible for effects on cell function that result in cell dysfunction and death. The neuropathology of HD has been shown to evolve in specific temporal patterns that translate clinically into the appearance of characteristic motor, cognitive and neuropsychiatric symptomatology that evolves throughout its progression and affects the individual's functional capacity.

Although several studies have analyzed the prevalence and progression of the core symptoms of HD, the relationship throughout the disease between neuropsychiatric symptoms (NPS) and the other clinical dimensions of the disease has been less studied, with disparate results due to the different populations studied and the different methodology used by the investigators.

The most widely used NPS assessment scale is the Problem Behavior Assessment short (PBA-S). In a first study, the validation of this scale was carried out, analyzing its psychometric characteristics on a sample of 117 participants, obtaining a set of data on which a statistical analysis of: internal consistency, intra- and inter-observer reliability and concurrent validity, factorial analysis was carried out. The results obtained suggest that the Spanish version of the PBA-s scale is valid and reliable for measuring NPS in HD patients.

From the clinical point of view, this first study pointed out an important association of NPS with functionality, a controversial aspect in the literature, which justified conducting a second study with a larger sample and an analysis of the associations of NPS with clinical and disease progression variables that shed clues about their pathophysiology.

We obtained a sample of 639 individuals in the manifest phase of the disease who had 3 or more consecutive complete annual assessments of motor, cognitive, neuropsychiatric, and functional variables. To deepen the understanding of NPS relationships, variables related to clinical debut and disease progression were also added. A mixed-effects logistic modeling study was performed for each NPS to evaluate their possible associations with cognitive, motor and functional variables.

The results indicate that NPS are associated with functionality, indicating that as the disease progresses, patients show more NPS, especially apathy and perseveration and less significantly

delusions, hallucinations and aggressive behaviors. The study shows a remarkable lack of association between SNPs and cognitive variables contrary to expectations. They also indicate the presence of three distinct profiles in the neuropsychiatry of early HD. One clearly related to disease progression, which includes symptoms of apathy and perseveration. Another one, constituted by irritability, in relation to motor and cognitive variables and a third that tends to evolve independently of the other dimensions of the disease (depression, anxiety, suicidal ideation and aggression). The absence of association between most of the SNPs and the cognitive variables studied may indicate the involvement of connection pathways other than the frontosubcortical ones in the explanatory models of HD neuropsychiatry, as well as the influence of other variables not included in the analysis, such as environmental circumstances and lifestyle. Likewise, the different profiles found evidence phenotypic variations in the symptomatic expression of HD that deserve future study.

INDICE

| | |
|--|------------|
| 1. INTRODUCCION GENERAL..... | 12 |
| 1.1 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON | 12 |
| 1.2 GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON..... | 15 |
| 1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON | 17 |
| 1.3.1 Patología molecular..... | 17 |
| 1.3.2 Neuropatología de la EH..... | 20 |
| 1.3.3 Alteración de los mecanismos de neurotransmisión..... | 22 |
| 1.4 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON | 30 |
| 1.5 MARCADORES BIOLÓGICOS..... | 34 |
| 1.6 LA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON | 36 |
| 1.6.1 Dimensión motora..... | 37 |
| 1.6.2 Dimensión cognitiva..... | 38 |
| 1.6.3 Dimensión funcional | 39 |
| 1.6.4 Dimensión psiquiátrica..... | 40 |
| 1.7 EVALUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS | 47 |
| 1.8 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD..... | 50 |
| 1.9 TRATAMIENTO DE LA EH..... | 56 |
| 1.9.1 TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD | 56 |
| 1.9.2 TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS..... | 56 |
| 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS..... | 68 |
| 2.1 OBJETIVOS e HIPÓTESIS DE LOS ESTUDIOS | 71 |
| 2.2 METODOLOGIA | 73 |
| 3. RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN GENERAL DE LOS MISMOS..... | 77 |
| 4. CONCLUSIONES FINALES..... | 80 |
| 5. COPIA DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS | 81 |
| Estudio 1. VALIDACIÓN AL CASTELLANO DE LA ESCALA PROBLEM BEHAVIOR ASSESSMENT-SHORT (PBA-s)..... | 81 |
| Estudio 2. ANÁLISIS LONGITUDINAL DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON EH MANIFIESTA..... | 90 |
| 6. REFERENCIAS..... | 100 |

1. INTRODUCCION GENERAL

1.1 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Américo Negrette en la década de los 50 del siglo pasado compendia en su figura el paradigma de investigador clínico, un médico rural que observa y describe con minuciosidad patrones de conducta alterados en una población maldita, la de los “coreicos y tarados” que inusualmente abundan en la región de Zulia, en Venezuela, zona en la que el Dr. Negrette desarrolla inicialmente su carrera profesional ¹

Sus exhaustivas descripciones de 39 casos afectos de la enfermedad de Huntington constituyen el primer tratado sistemático de la mencionada enfermedad, un hito que despertó un interés científico que traspasó las fronteras de su país en un momento en el que la difusión del conocimiento científico no viajaba por la red. Y describe la enfermedad de un modo lírico, de apariencia poética a veces desgarradora:

“En San Francisco de Maracaibo, o en Lagunetas, una noche cualquiera, cualquier hombre simple se consigue una hembra. Mujer humilde que le entrega el sexo a un hombre inquieto frente al paisaje de una hamaca sucia. Este comportamiento, esta migaja de actitud humana, será un eterno lastre de desdicha. En los estratos cerebrales del hombre o la mujer, y también en el óvulo o en el espermatozoide, estará el lobo negro de la Corea de Huntington. Después veremos esto: un espermatozoide que llega a la matriz. Lo recibe un óvulo sediento. Del abrazo vendrá un buevo y un embrión y un niño nuevo. Niño que será hombre con el lobo coreico vagando en las estepas cerebrales. Y que una noche estará cansado del trabajo rudo, se tenderá en los brazos de mujeres sedientas y soltará su sperma... a cabalgar dolor sobre los úteros”

Menos de un siglo antes del trabajo de Negrette, otro médico rural recién licenciado ejercía su profesión en una pequeña localidad de Ohio. Desde pequeño había observado en compañía de su padre personas cuya apariencia y conducta llamaron su atención. Al igual que el venezolano, George Huntington relata con precisión literaria la descripción de los rasgos principales de la enfermedad que llevaría su epónimo ²:

“Conduciendo con mi padre a través de un camino boscoso que conduce de East Hampton a Amagansett, de repente nos encontramos con dos mujeres, madre e hija, ambas altas, delgadas, casi cadavéricas, ambas inclinadas, torcidas, haciendo muecas. Miré con asombro, casi con miedo. ¿Qué podría significar? Mi padre se detuvo para hablar con ellas y seguimos adelante. A partir de este momento, mi interés por la enfermedad

nunca ha cesado por completo. Luego vino el ahorcamiento de D. H. en su herrería. Era víctima de un incipiente corea, lo sabía, posiblemente lo había estado esperando, el “Sanctus Invictus”, y sabiendo bien el carácter del enemigo que debía enfrentar, el tan temido, el largamente esperado, el vencedor, cortó en seco. El cirio y su vida se apagaron. Otras víctimas habían buscado el mismo refugio una y otra vez ahogándose. Otros, tal vez de una organización nerviosa diferente, vivían, aunque no contentos, todavía aparentemente reconciliados con el Destino, hasta que tanto la mente como el cuerpo estaban exhaustos y se dormían”

En su descripción, George Huntington señaló las características que principalmente distinguían al tipo de corea que afectaba a las personas “exclusivamente en el este de Long Island”:

1. En primer lugar, su naturaleza hereditaria, ya que estaba *«limitada a ciertas y, afortunadamente, a unas pocas familias, y les ha sido transmitida, una reliquia de generaciones lejanas en el oscuro pasado»*. Sin embargo, difería *“de las leyes generales de las llamadas enfermedades hereditarias”* en las que la enfermedad puede saltarse una generación. *“Por inestable y caprichosa que pueda ser la enfermedad en otros aspectos, en esto es firme, nunca salta una generación para volver a manifestarse en otra; una vez que ha cedido sus pretensiones, nunca las recupera”*.
2. En segundo lugar, estaba la *“tendencia a la locura”* y, a veces, *“esa forma de locura que conduce al suicidio”*. Es necesario recordar que el término locura en el siglo XIX incluía un amplio rango de alteraciones conductuales y del humor así como cambios de personalidad.
3. Otra de las características observadas por Huntington fue la tendencia a presentar un deterioro cognitivo en la práctica totalidad de los casos, además de pérdida de conciencia de padecer un trastorno y de control de la inhibición en algunos casos.
4. Finalmente, destaca que la enfermedad se manifiesta en la edad adulta, mayoritariamente entre los 30 y los 40 años y que el deterioro que la acompaña se incrementa gradualmente hasta que *“el último de los músculos del cuerpo se ve afectado”*. *“Una vez que comienza, se aferra al amargo final”*.

Huntington no fue inicialmente consciente del alcance de su descubrimiento, que relató en su publicación con la frase: *“no es que lo considere de gran importancia práctica, sino simplemente como una curiosidad médica, y como tal puede tener algún interés”*.

En el siglo XX, los esfuerzos colaborativos de la comunidad científica internacional ampliaron de manera notable el conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad. Su origen

genético fue desvelado en 1983 y se iniciaron esfuerzos para convenir una clasificación diagnóstica mediante escalas de evaluación de la sintomatología característica de la enfermedad: motora, cognitiva y psiquiátrica. La pérdida de funcionalidad causada por la EH se ha considerado indicadora de la progresión de la enfermedad y desde entonces numerosas investigaciones han profundizado en analizar los factores relacionados con la variabilidad observada en la práctica clínica por distintos pacientes que, teniendo una enfermedad con un origen genético concreto, expresan trayectorias clínicas y funcionales muy diferentes. La identificación y descripción de estos fenotipos, el conocimiento de los factores biológicos, sociodemográficos y ambientales que pueden alterarlos han sido un campo de especial interés en la búsqueda de tratamientos modificadores de la enfermedad. La disponibilidad de herramientas tecnológicas cada vez más sofisticadas y precisas, tales como las técnicas estructurales y funcionales de neuroimagen, los estudios genéticos cada vez más complejos que permiten estudiar la asociación de los mínimos cambios genotípicos observados en la enfermedad con otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas, la mejora de la capacidad de medición de los marcadores biológicos en LCR o en el plasma de los individuos afectados...todo ello han contribuido al avance exponencial que en el momento actual estamos viviendo en la investigación de la EH.

Como resultado de todo este esfuerzo y del conocimiento que de él se deriva, el objetivo de la comunidad científica es la curación de la enfermedad más que su tratamiento sintomático. Es decir, la corrección del defecto genético que la causa, objetivo tremendamente ambicioso pero afortunadamente hoy más al alcance de la mano que nunca en la historia de la EH.

La EH es una enfermedad minoritaria. Tiene una prevalencia de 10,6 a 13,7 individuos por cada 100 000 en poblaciones occidentales. Japón, Taiwán y Hong Kong tienen una incidencia mucho menor de EH con una prevalencia de 1-7 por millón; en Sudáfrica se observan tasas más bajas en las poblaciones negras en comparación con las poblaciones blancas y mixtas. La diferencia en la prevalencia de la enfermedad entre grupos étnicos está relacionada con diferencias genéticas en el gen HTT. Las poblaciones con una prevalencia alta tienen una media de repeticiones CAG más larga. Por ejemplo, las de ascendencia europea tienen una media de 18,4-18,7, mientras que las de ascendencia asiática tienen una media de 16,9-17,4³.

Dada esta baja prevalencia, ningún avance se hubiera logrado sin la extraordinaria generosidad de la familia Huntington. Es de justicia agradecer de manera especial a la comunidad del Lago Maracaibo, en Venezuela, cuyo papel en la identificación del gen responsable de la EH fue

crucial. También a todos los participantes en los estudios de cohortes internacionales. Su firme disposición para formar parte de diversos estudios, su generosidad a la hora de compartir sus experiencias con los investigadores es un ejemplo de solidaridad extraordinario.

1.2 GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.

Como ya hemos visto anteriormente, George Huntington caracterizó la naturaleza hereditaria de la enfermedad y la imposibilidad de la misma de saltarse generaciones. Actualmente, la genética de la EH es bien conocida, fundamentalmente gracias al esfuerzo llevado a cabo por investigadores que en los años 70, atraídos por las descripciones realizadas por el Dr. Negrette de familias venezolanas, aterrizaron en la región de Zulia a la búsqueda del gen causante de la enfermedad. La extremadamente elevada prevalencia en Maracaibo de la EH (1 de cada 10 personas) hizo posible gracias a los trabajos de investigación liderados por Nancy Wexler, y a las donaciones de millares de muestras de sangre de personas afectadas y sus familiares, la identificación del defecto genético causante de la EH. Gusella ⁴ en 1983, en uno de los primeros análisis de ligamiento exitosos utilizando marcadores de ADN polimórfico realizados en humanos, asignó al cromosoma 4 el defecto genético causante de la EH. No fue hasta 1993 ⁵ cuando se identificó el gen HTT, en la región 4p 16.3. Su exón 1 contiene la secuencia de tripletes CAG cuya expansión anómala codifica la producción de una proteína, la huntingtina mutada (HTTm), que es la responsable de los cambios moleculares que en última instancia condicionarán la aparición de la sintomatología característica de la EH. A partir de este descubrimiento se hizo asimismo posible realizar test genéticos a poblaciones en riesgo con el análisis directo de la mutación, revolucionando la investigación de la enfermedad. Dentro de la huntingtina hay un segmento amino terminal de longitud variable. La longitud de la repetición del triplete CAG en ese segmento puede ser determinado en cualquier individuo. En la población normal la repetición es polimórfica en el rango entre 6 y 35 repeticiones. Si se expande por encima de las 39 repeticiones la mutación es de penetrancia completa, lo que desencadena inexorablemente el proceso de enfermedad. Entre 36 y 39 repeticiones la penetrancia es reducida: algunas personas desarrollarán la enfermedad, normalmente a edades más avanzadas de lo habitual, mientras que otras no mostrarán síntomas de enfermedad a lo largo de su vida.

La repetición del triplete CAG muestra una inestabilidad durante el proceso de transmisión meiótica en rango intermedio entre 27 y 35 repeticiones y se hace mayor conforme aumenta el número de repeticiones. Este proceso de amplificación es más notable en la transmisión

paterna lo cual implica una especial predisposición a la inestabilidad en relación a la espermatogénesis.

Tabla 1. Rango de repeticiones CAG y riesgo de padecer la enfermedad

| Rango de repeticiones | Tipo de repetición | Penetrancia | Enfermedad | Riesgo Transmisión |
|------------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------|
| <27 | Polimórfica | Normal | No | No |
| 27-35 | Inestable | Rango Intermedio | No | >50% |
| 36-39 | Inestable | Reducida | Puede | 50% |
| > 39 | Inestable | Completa | Sí | 50% |

Diversos estudios han mostrado que la longitud de la repetición del triplete CAG es responsable de aproximadamente el 56% de la variabilidad en la edad de debut de la enfermedad ⁶, considerándose como debut el inicio de sus manifestaciones motoras. Otros factores relacionados con la reparación del DNA han mostrado su capacidad de modificar la enfermedad de Huntington. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado otros genes que pueden alterar la edad de debut motora (por ejemplo, FAN1 y MTMR10 en el cromosoma 15, RRM2B y URB5 en el 8) ³.

La disponibilidad de un test predictivo y el conocimiento de que la longitud de la repetición del triplete CAG es responsable en gran parte de la edad de debut de los síntomas motores de la enfermedad hizo posible la elaboración de modelos predictivos que respondieran a las preguntas “¿voy a tener la enfermedad?, ¿cuándo empezarán los síntomas” que las personas con familiares afectados de la EH hacen a los profesionales. Diversas fórmulas han sido diseñadas tomando los rangos de repetición más frecuentes en la población afecta y se han publicado tablas que, para un número determinado de repeticiones en una determinada edad, estiman la probabilidad de aparición de síntomas motores. La fórmula más frecuentemente utilizada ha sido la de Langbehn ⁷ que permiten clasificar a los individuos en función de franjas más lejanas, intermedias o cercanas al debut motor de la enfermedad.

La EH tiene una herencia autosómica dominante lo que confiere a la persona que tiene un progenitor afecto un 50% de posibilidad de padecer la enfermedad. Los resultados de los test predictivos pueden impactar de manera notable a las personas a riesgo. Por ello, se han establecido recomendaciones para la práctica de este tipo de estudios, las primeras en 1994⁸ y otras más reciente en 2013⁹, encaminadas establecer unos estándares mínimos, guiar a los clínicos y a las familias en el proceso y proporcionar un punto de referencia en los dilemas éticos y clínicos que pueden ir surgiendo.

Los aspectos más importantes de estas recomendaciones se centran en proporcionar la mejor información para que la persona adulta (se recomienda no hacer test predictivos en menores de 18 años a no ser que se presenten síntomas altamente sugestivos de una presentación infantil/juvenil) pueda tomar una decisión y consentir o no la realización del test. Se recomienda asimismo evaluar la situación psiquiátrica del individuo teniendo en cuenta el impacto emocional que un resultado positivo pudiera tener sobre la misma antes del test, durante la espera del resultado y con posterioridad a la comunicación del mismo. Dada la complejidad que desde el punto de vista predictivo pueden tener los resultados en estadios de penetrancia reducida es recomendable que el consejo genético se lleve a cabo en unidades específicas. Las consecuencias de un resultado positivo con respecto a otros miembros de la familia también deben ser discutidas. Ya que una de las razones más frecuentemente aducidas para realizar el test es un proyecto reproductivo se deben plantear las distintas opciones disponibles: embarazo sin test, diagnóstico prenatal, preimplantacional, donación para gestación in vitro o adopción.

1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

1.3.1 PATOLOGIA MOLECULAR

La huntingtina (HTT) es una proteína esencial para el desarrollo embrionario de varias especies, codificada por el gen HTT. Se expresa de manera ubicua en los animales adultos, sobre todo en el cerebro, pero también en corazón, placenta, pulmones, hígado, músculos, riñones, páncreas y testículos.¹⁰ La HTT es imprescindible para la embriogénesis: en los modelos murinos knock-out se produce un fallecimiento en el periodo de desarrollo embrionario precoz (día 7.5). En los ratones adultos, la ablación de la HTT en el encéfalo y testículos conlleva neurodegeneración y esterilidad. La participación de la HTT en la neurogénesis y en la actividad sináptica neuronal está bien documentada. La HTT participa en

diversos procesos fisiológicos celulares que tienen como elemento común su papel como regulador de la transcripción y de la dinámica intracelular.

En su viaje entre el citoplasma y el núcleo celular, la HTT interactúa con numerosos factores de transcripción, así como represores transcripcionales por lo que puede promover o suprimir la transcripción de diferentes genes, algunos de ellos involucrados en el control del ciclo celular, la respuesta celular al estrés, la apoptosis y la reparación del DNA. La HTT está fundamentalmente situada en el citoplasma celular, donde se asocia con vesículas y microtúbulos siendo crucial en el tráfico vesicular y, en consecuencia, en el transporte axonal y en la endocitosis. Actúa asimismo como interruptor molecular determinando si el transporte de proteínas al centrosoma es anterógrado o retrógrado.

Las funciones de la HTT no sólo se limitan al sistema nervioso. Parece ser una reguladora clave entre la diferenciación, supervivencia y muerte celular cuyos resultados fisiológicos son diferentes en relación al tipo y contexto celular en la que se exprese. Así se ha visto en modelos animales HTT knock-out en los que se observan deficiencias de hierro y secundariamente alteraciones celulares sanguíneas y alteraciones en la espermatogénesis.

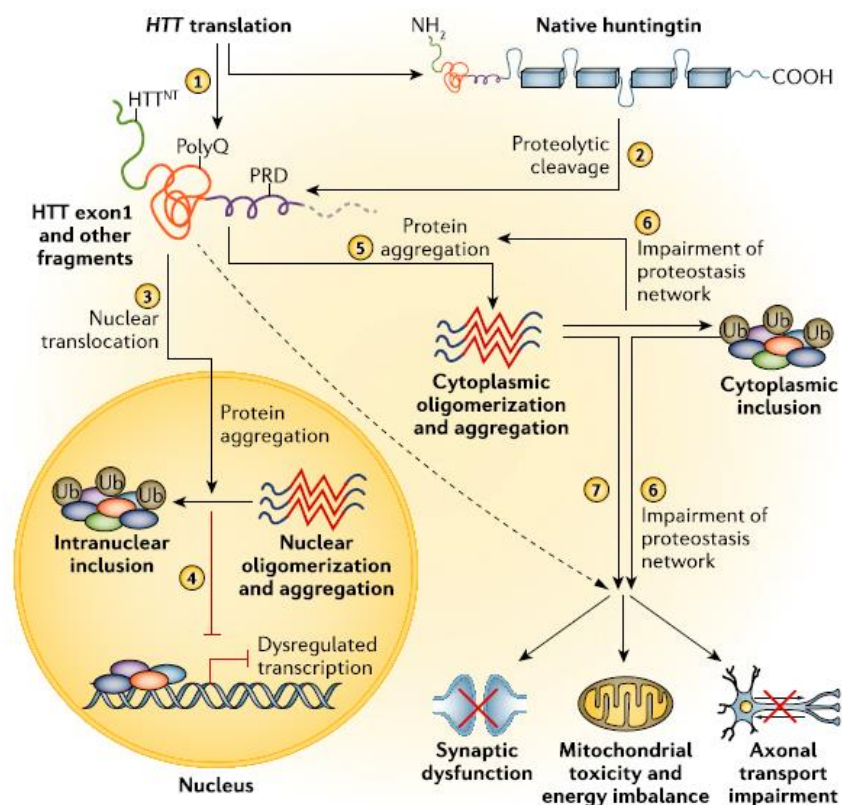
En general, la HTT funciona como una proteína de andamio en una serie de complejos moleculares que están involucradas en diversas funciones cuya alteración puede tener consecuencias fisiológicas amplias durante el desarrollo y en el mantenimiento de la homeostasis en el adulto.

Como hemos visto, la HTT salvaje es fundamental para la vida, aunque sus funciones no son totalmente conocidas, y la existencia de una expansión anómala del triplete CAG condiciona la aparición de la huntingtina mutada (HTT^m).

La HTT^m produce unos efectos sobre la función celular que resultan en su disfunción y muerte a través de diferentes mecanismos. La fragmentación de la HTT parece ser un elemento precoz clave en la patogénesis de la EH. La concentración de estos fragmentos en distintos tipos celulares depende de la expresión del gen *HTT*. Su mayor expresión en neuronas contribuye al predominio de la patología neuronal. La agregación de estos fragmentos parece ser responsable de los efectos tóxicos a nivel celular, de modo similar a otras enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica o en las encefalopatías espongiiformes. El umbral de agregación necesario para causar disfunción celular puede estar influenciado por numerosos factores entre

los que se encuentran el nivel de expresión de la HTT mutada, diferente según líneas celulares, el estado de arresto mitótico de la célula, lo que explicaría la mayor inestabilidad en las líneas germinales espermáticas, y el tamaño de la expansión de la repetición CAG, entre otros. En este último caso, una mayor expansión induciría una reducción del umbral de agregación proteica y condicionaría una aparición más precoz de los síntomas de la enfermedad, como ocurre en las formas juveniles. Esta agregación puede extenderse de una a otra célula a modo prion-like. Una vez que se han generado las formas citotóxicas de la HTTm su comportamiento aberrante provoca disfunción celular en forma de alteración de la red proteostásica, toxicidad mitocondrial con el consiguiente desbalance energético y alteración de la sinapsis y del transporte axonal. Estos mecanismos conducirían finalmente a la muerte neuronal.

Figura 1. Mecanismos patogénicos celulares en la EH. Fuente ³



Además de la HTTm, se ha demostrado que otras proteínas también están involucradas en la patología de la enfermedad de Huntington.

La **proteína tau** es una proteína que se encuentra normalmente en las células nerviosas y que juega un papel importante en el mantenimiento de la estructura de los microtúbulos. Se ha investigado el papel de la proteína tau en la neuropatología de la EH tanto en su interacción con la Htt como de manera aislada. Los estudios muestran que la presencia de HTT^m en las células neuronales afecta a la fosforilación de la proteína tau, lo que lleva a una redistribución de la misma en las células, con la formación de agregados de tau en las células cerebrales lo que puede contribuir a la degeneración neuronal y a la disfunción cognitiva. Revisiones recientes se han hecho en este campo, con hallazgos discordantes en modelos animales en cuanto a su implicación en la toxicidad celular y los cambios conductuales subsecuentes.¹¹

Otras proteínas que se han investigado y que pueden tener un papel en la patogenia de la EH son la huntingtina-interacting protein 1 (HIP1), la huntingtina-interacting protein 2 (HIP2), la huntingtina-interacting protein K (HIPK), la huntingtina-interacting protein X (HIX), y la huntingtina-interacting protein HYPB¹². También se ha estudiado la proteína p53, que está involucrada en la respuesta celular al estrés observándose que se acumula en las células cerebrales en la EH contribuyendo a la muerte celular. La inhibición de la actividad de p53 en modelos animales de la enfermedad de Huntington mejoró la función cerebral y redujo la muerte celular¹³

1.3.2 NEUROPATHOLOGÍA DE LA EH

Desde el punto de vista anatomopatológico, la EH se caracteriza por la neurodegeneración de los ganglios basales, particularmente severa en el estriado, aunque también se observa en el neocórtex, que es la región que principalmente recibe los input del estriado. Conforme avanza la enfermedad, otras regiones cerebrales se ven afectadas¹⁴.

Los primeros estudios neuropatológicos ya establecieron que el cuerpo estriado estaba afectado en la EH. En 1985 Vonsattel publica el estudio que definiría un sistema de gradación de la severidad de la afectación neuropatológica de la EH estudiando postmortem los tejidos cerebrales de 163 personas con diagnóstico clínico de EH¹⁵. Este sistema de gradación según el autor era necesario ya que muchos investigadores se habían sorprendido de la gran variabilidad de los cambios neuropatológicos encontrados haciendo imposible la comparación de resultados entre los diversos estudios. Los hallazgos anatomopatológicos más relevantes y aceptados eran que el cuerpo estriado (caudado y putamen) presentaban una atrofia difusa en forma de pérdida neuronal y astrogliosis, siendo el caudado el núcleo más afectado. En menor

medida, el globo pálido también presentaba atrofia, mientras que a nivel cortical se observaban sutiles cambios. Vonsattel estableció un sistema de 5 grados (de 0 a 4) en base a la atrofia observada tanto macroscópica como microscópicamente en el núcleo estriado. Asimismo correlacionó clínico-patológicamente la discapacidad funcional de la enfermedad previa al fallecimiento con los grados descritos. Observó que los cambios neuropatológicos en el estriado se incrementan gradualmente a lo largo del eje antero-posterior, latero-medial y ventro-dorsal estableciendo un gradiente caudo-rostral, dorso-ventral y medio-lateral. Como veremos, este gradiente de degeneración del estriado se ha intentado correlacionar con la aparición de los distintos síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos característicos de la enfermedad. Hoy en día está establecido que las neuronas espinosas medianas del estriado son selectivamente vulnerables a los efectos de la HTTm. Otras poblaciones neuronales especialmente afectadas son las neuronas piramidales de las capas III y V del córtex. Aparte del estriado, se ha demostrado tanto por exámenes anatomopatológicos como de neuroimagen que otras regiones cerebrales, subcorticales y corticales, muestran cambios significativos en la progresión de la EH: tálamo, núcleos subtalámicos, sustancia blanca y cerebelo. En 2012, un grupo liderado por Vonsattel actualizó el estudio anatomopatológico de 50 regiones para evaluar la afectación cerebral en 523 cerebros con EH ¹⁶ que, tras análisis factorial, encontró dos clusters principales, cortical y estriatal, con asociaciones independientes con la cantidad de repeticiones del triplete CAG, el peso cerebral, la duración de la enfermedad y la edad de debut, señalando que esta disparidad indica una degeneración neuropatológica diferenciada en ambos niveles. Así, mientras que la expansión del triplete CAG es el principal determinante del componente estriatal, otros procesos más complejos y desconocidos pueden condicionar la afectación cortical. Otros estudios, a la luz de los hallazgos que implican una amplia afectación de la neurodegeneración en la EH en distintos territorios cerebrales, sugieren abandonar el paradigma clásico de la EH como enfermedad reduccionistamente limitada al estriado categorizándola como enfermedad neurodegenerativa multisistémica del cerebro humano ¹⁷

Papel de la inflamación

Una característica patológica común de las proteinopatías neurodegenerativas es la activación inmune crónica, que abarca respuestas inmunes innatas y adaptativas. En la última década, una plétora de estudios ha demostrado una notable conexión entre los agregados patogénicos de proteínas mal plegadas y la activación inmune en la EH. Una reciente revisión resume los hallazgos más importantes y el desarrollo de terapias que puedan retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad ¹⁸:

La Htt mutante se expresa abundantemente en las células inmunes periféricas y residentes en el cerebro, actuando como un estímulo inflamatorio para estas células. En pacientes con EH y en varios modelos de EH en roedores, se ha demostrado que el aumento de la activación microglial y el incremento de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias se correlacionan con la progresión de la enfermedad.

A lo largo de los años, se han desarrollado varias modalidades inmunoterapéuticas para la inmunosupresión (utilizando terapias antiinflamatorias/basadas en anticuerpos), potenciando la propia respuesta inmune adaptativa del huésped contra proteínas patógenas específicas (mediante vacunación activa) y/o la neutralización mediada por anticuerpos de proteínas patógenas específicas (vacunación pasiva) para la EH. Ejemplos de estas estrategias son los estudios con laquinimod.

1.3.3 ALTERACIÓN DE LOS MECANISMOS DE NEUROTRANSMISIÓN

La disfunción celular en la EH puede secundariamente afectar el funcionamiento de otras células y, por ende, de otras regiones cerebrales a través de la alteración de la transmisión sináptica. La afectación selectiva de las neuronas espinosas medianas (NEM) del estriado con abundancia de receptores dopaminérgicos D2, afectan la neurotransmisión alterando la comunicación córtico-subcortical. Es necesario explicar los sustratos anatómicos y funcionales de estos circuitos córtico-subcorticales para comprender la patogenia de los síntomas principales de la EH.

Los ganglios basales son un grupo de estructuras subcorticales que incluyen el núcleo estriado (formado por dos núcleos con estructuras y funciones muy similares: caudado y putamen), el globo pálido (interno y externo), la sustancia negra y el núcleo subtalámico. Se subdividen en una división dorsal y otra ventral. La dorsal está formada por el neostriado (caudado + putamen) y el paleostriado (globo pálido medial o interno + globo pálido lateral o externo). La división ventral, también denominada estriado ventral o límbico, incluye partes de los ganglios basales que están implicadas en funciones cognitivas y emocionales tales como el núcleo accumbens, el tubérculo olfatorio y la sustancia innominada, incluyendo esta última el núcleo basal de Meynert.

El estriado recibe aferencias de prácticamente toda la corteza cerebral, estando involucrado en diversos tipos de funciones sensoriales, cognitivas y motoras.

Los ganglios de la base reciben aferencias de la corteza cerebral, para devolver señales a la misma después de realizar una serie de procesamientos. La información viaja a través de unos circuitos, denominados córtico-subcorticales, que fundamentalmente conectan regiones corticales con subregiones del estriado que a su vez establecen conexiones con subregiones del globo pálido y desde allí a la sustancia negra que se proyectan al tálamo para volver a de nuevo a la corteza.

Estos circuitos presentan tres vías fundamentales:

1. Una **vía directa** que conecta la corteza con el estriado; el estriado con la porción interna del globo pálido y la porción compacta de la sustancia negra, y de allí al tálamo para volver a la corteza
2. Una **vía indirecta** que desde la corteza pasa al estriado, de allí al globo pálido externo que se proyecta al núcleo subtalámico de Luys, para conectar con el globo pálido interno, la porción reticulada de la sustancia negra, pasa por el tálamo y vuelve a la corteza.
3. Una **vía hiperdirecta** que conecta la corteza directamente con el núcleo subtalámico y de allí con la parte interna del globo pálido y la porción reticular de la sustancia negra, volviendo tras pasar por el tálamo a la corteza cerebral.

Funcionalmente, los ganglios basales pueden estar agrupados en cuatro categorías:

1. **Núcleos aferentes:** neostriado y núcleo subtalámico, que reciben aferencias corticales de tipo excitatorio desde las neuronas piramidales glutamatérgicas.
2. **Núcleos eferentes:** porción interna del globo pálido y la porción reticular de la sustancia negra, que se proyectan fuera de los ganglios hacia el tálamo y el tronco encefálico.
3. **Núcleo de conexión:** porción externa del globo pálido, que conecta los núcleos aferentes a los núcleos eferentes.
4. **Núcleo modulador:** la porción compacta de la sustancia negra, que modula la actividad de los ganglios basales a través de la vía nigroestriada aportando dopamina al estriado.

Fisiológicamente, la **vía directa** participa en la activación del movimiento. Esta vía se pone en marcha cuando la activación del córtex produce una liberación de glutamato en el estriado activando las neuronas medianas espinosas (NME) gabaérgicas. Mediante esta liberación de

GABA a la pars reticulata de la sustancia negra y al globo pálido interno, las NME inhiben las neuronas de ambos núcleos que también son gabaérgicas. Esto produce la activación de las neuronas glutamatérgicas del tálamo, que se proyectan al córtex, resultando en una activación del movimiento. En sentido contrario, la **vía indirecta** participa en la inhibición del movimiento. Cuando las NME gabaérgicas del estriado, que indirectamente se proyectan a la pars reticulata de la sustancia negra a través del globo pálido externo y del núcleo subtalámico, liberan GABA en el núcleo pálido externo, se produce una inhibición de las neuronas gabaérgicas presentes en este núcleo. Esto lleva a la desinhibición de las neuronas glutamatérgicas del núcleo subtalámico que a su vez activan las neuronas gabaérgicas de la pars reticulata de la sustancia negra y del globo pálido interno. Estas neuronas inhiben las gabaérgicas del tálamo que se proyectan hacia el córtex resultando en una inhibición del movimiento.

En la EH, la vía indirecta es selectivamente vulnerable en las fases iniciales. Esto induce un incremento de la actividad gabaérgica (inhibitoria) del globo pálido externo sobre el núcleo subtalámico que causa una pérdida de la capacidad inhibitoria del globo pálido interno y de la pars reticulata de la sustancia negra sobre las neuronas talámicas que proyectan sobre el córtex, produciendo esta activación talamocortical la aparición de movimientos coreicos (hipercinéticos). En las fases más avanzadas de la enfermedad, las NME de la vía directa también se afectan, dando lugar a una bradicinesia.

Circuitos córtico-subcorticales

La alteración de los circuitos córtico-subcorticales es clave para entender la emergencia de los distintos síntomas neuropsiquiátricos en las enfermedades que afectan su funcionamiento. Los circuitos frontosubcorticales son especialmente relevantes. Su lesión da lugar a una serie de síndromes que permiten entender las relaciones entre las estructuras que lo componen, la cognición y la conducta.

Se distinguen clásicamente cinco circuitos frontosubcorticales:

1. El ***circuito motor***: originado en el área motora suplementaria, interviene en funciones motoras generales.
2. ***Circuito oculomotor***: implicado en la coordinación de los movimientos oculares, originándose en las áreas corticales oculomotoras

3. ***Circuito prefrontal dorsolateral (PFDL)***: implicado en funciones cognitivas, fundamentalmente en las funciones ejecutivas. Los pacientes con lesiones a este nivel tienen dificultades en razonamiento abstracto, resolución de problemas, planificación, formación de conceptos, ordenamiento temporal de los estímulos, aprendizaje asociativo, atención, mantenimiento de la información en la memoria de trabajo, proceso de búsqueda en la memoria, metacognición, cognición social, alteración de algunas modalidades de habilidades motoras, generación de imágenes y manipulación de las propiedades espaciales de los estímulos. La memoria operativa, capacidad de mantener activa en mente una información que se va a necesitar en un breve plazo mientras se realiza una actividad concreta, se ve muy dificultada en la lesión del circuito PFDL. Mediante esta capacidad la información puede ser manipulada mentalmente y mantenida a pesar de distracciones, por lo que es fundamental en la resolución de problemas, efectuar cálculos, comprender el lenguaje, siendo eficaz en la conducta diaria. El control atencional, tanto a nivel de un estímulo relevante (atención selectiva), durante el tiempo necesario (atención sostenida) y en dos sucesos a la vez (atención dividida) se alteran. También la secuenciación y ordenación temporal de acontecimientos, por lo que no pueden seguir, detectar y aprender secuencias verbales, motoras o conductuales. El sentido del humor está alterado por incapacidad para comprender las secuencias de las historias más que por un estado emocional alterado. Hay un defecto en la programación motora, en la capacidad de recuperación de la información lo que implica la aparición de confabulaciones y falsos reconocimientos. Presentan dificultades para generar palabras y comprender estructuras gramaticales. Tienden a presentar un comportamiento enlentecido. En las lesiones izquierdas, la depresión es frecuente.
4. ***Circuito cingulado anterior***: originado en la corteza cingulada anterior, íntimamente relacionado con la motivación y la activación de la acción. La abulia, consistente en una falta de espontaneidad, apatía, escasez del habla y de movimientos y el mutismo acinético, forma grave de falta de respuesta al dolor, hambre, sed, ausencia de iniciativa, de verbalización, de respuesta a órdenes que se produce en lesiones bilaterales del córtex cingulado, son síndromes que se han relacionado con la alteración de este circuito. La apatía, síntoma que se incluye en ambos síndromes, constituye el SNP más frecuente en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas.

5. **Circuito orbitofrontal:** es la representación neocortical del sistema límbico. Está implicado en la adecuación en el tiempo, espacio e intensidad del comportamiento en relación a estímulos externos. Su división medial es considerada como un integrador de impulsos viscerales modulando el medio interno del organismo. Las lesiones del circuito órbito-frontal dan lugar a una desconexión de los sistemas de monitorización frontal de los inputs límbicos, provocando una desinhibición conductual y una labilidad emocional. Las respuestas conductuales dejan de estar sujetas a la razón, la lógica. Parecen olvidar las normas sociales, expresan un egocentrismo aumentado, no aprenden de experiencias emocionales, son hipersensibles a las recompensas inmediatas. La impulsividad por pérdida de la capacidad de inhibición es marcada. La toma de decisiones se altera ya que no pueden utilizar la experiencia para guiar su conducta, no pueden evaluar el riesgo-beneficio de sus actos ni sus consecuencias. En ocasiones, pequeños estímulos pueden provocar intensas reacciones emocionales, con irritabilidad en incluso agresividad. Se puede observar a su vez inatención, distraibilidad y un aumento de la actividad motora. Los cambios de personalidad son marcados, con pérdida del sentido de la responsabilidad en las obligaciones laborales o familiares. En ocasiones, presentan un ánimo exaltado, describiéndose este estado como hipomanía o manía. Hay pérdida de la empatía y en algunos casos, dependencia del entorno, con tendencia a imitar al explorador o tocar y utilizar los objetos que tienen a su alcance.

La aparición de la sintomatología anteriormente citada está en relación a las alteraciones que se producen en los mecanismos de neurotransmisión, y que se han visto involucrados en la expresión clínica de varias enfermedades entre ellas la esquizofrenia, la depresión, el TDAH y en diversas enfermedades neurodegenerativas como la E. Alzheimer, E. Parkinson y la propia EH.

Las alteraciones en la neurotransmisión son una característica clave de la EH. En la EH se ha encontrado que hay una disminución en los niveles de neurotransmisores como la dopamina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), mientras que los niveles de glutamato están aumentados. De manera genérica, se considera que el elemento clave en la aparición de los distintos síntomas de la EH es el desequilibrio entre neurotransmisores excitadores e inhibidores.

La **dopamina** (DA) es un neurotransmisor importante que desempeña un papel crítico en muchas áreas de la función normal del SNC, incluyendo el control del movimiento, la cognición, el procesamiento de la motivación/recompensa, así como un papel en el comportamiento psiquiátrico ¹⁹. Como resultado, no es sorprendente que la disfunción de las vías dopaminérgicas centrales se haya relacionado con muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos como la EH, la enfermedad de Parkinson, la drogadicción y la esquizofrenia ^{19 20}

Las principales vías dopaminérgicas son:

- *La vía nigroestriatal:* que une la sustancia negra con el estriado dorsal. Se sabe que esta vía tiene una función importante en el control motor, por lo que está relacionada con la corea de la EH, y su pérdida es fundamental en la patología de la EP.
- *La vía mesolímbica:* Incluye fibras que se proyectan desde el área tegmental ventral del mesencéfalo hasta el núcleo accumbens, la amígdala y el hipocampo. Esta vía está implicada en la regulación del procesamiento de la recompensa y está relacionada con ciertas formas de adicción a las drogas, enfermedades psiquiátricas, así como con la motivación y puede estar implicada en la apatía que se observa en la EH.
- *La vía mesocortical:* Conecta el área tegmental ventral con el córtex prefrontal (CPF) y otras áreas corticales. Las anomalías en esta vía se han relacionado con la disfunción ejecutiva en la esquizofrenia.
- *La vía tuberoinfundibular:* Se trata de una vía dopaminérgica que une el núcleo arqueado del hipotálamo con la hipófisis, y es importante en la regulación de la liberación hormonal.

Se han evidenciado hasta 5 tipos distintos de receptores dopaminérgicos (D1-D5) agrupados en D1-like y D2-like por sus propiedades farmacológicas.

En la EH, se produce una disfunción dopaminérgica por afectación de los receptores D1 y D2. Estos receptores juegan un papel importante en la regulación de las vías directa e indirecta en los circuitos corticoestriatales. Los niveles de DA parecen seguir un patrón bifásico con un aumento de los niveles en las primeras etapas y una disminución de las concentraciones en las últimas etapas de la progresión de la enfermedad.

La EH se asocia con una disminución en la expresión del receptor D2 de dopamina en el cuerpo estriado, lo que sugiere una disminución en la señalización de dopamina a través de los receptores D2. Además, la disminución de la expresión del receptor D2 se correlaciona con el

grado de degeneración neuronal en el cuerpo estriado ¹⁹. Esta disminución afecta el funcionamiento de las vías indirecta y directa.

Como se ha explicado anteriormente, la vía indirecta es una vía inhibitoria que se inicia en las neuronas de proyección que expresan el receptor D2 de dopamina. La activación de los receptores D2 por la dopamina inhibe la activación de la vía indirecta, lo que lleva a una reducción de la liberación de glutamato en las neuronas estriatales. En la EH, la disminución de la señalización de dopamina a través de los receptores D2 puede llevar a una hiperactividad de la vía indirecta, lo que contribuye a la disfunción de los circuitos frontosubcorticales en la EH. A nivel motor, esta hiperactividad de la vía indirecta implica la pérdida de inhibición y la aparición de movimientos involuntarios. Asimismo, la disminución en la expresión del receptor D2 de dopamina puede llevar a una reducción de la actividad de la vía directa.

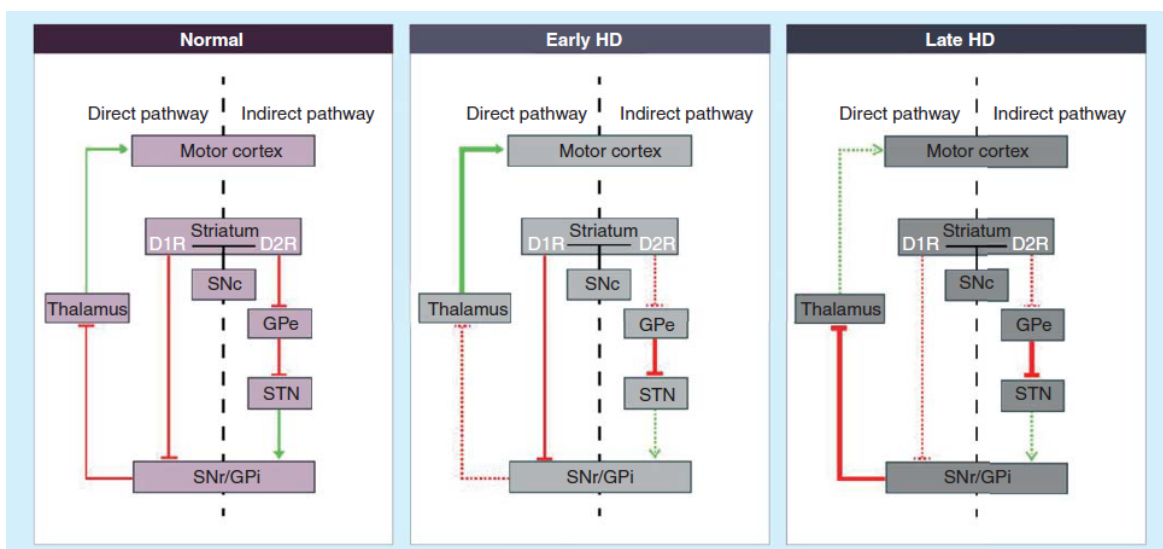


Figure 1. Schematic drawing of the direct and indirect pathways in normal conditions, as well as in early and late Huntington's disease. The direct pathway involves neurons expressing D1Rs and projecting directly to the SNr and to the GPI. Activation of D1Rs leads to a disinhibition of the motor cortex through glutamatergic signaling (green arrows). Activation of the indirect pathway via D2Rs results in a decrease in motor activation through a GABAergic inhibition (red lines) of the GPe and the STN, which will activate the SNr and to the GPI. In early HD, the decrease in D2R leads to dysfunctions in the indirect pathway, which halts the activation of the SNr and GPI and ultimately generates an overactivation in the motor cortical regions by the thalamus. As the disease progresses to late stages, the reduction in D1Rs, governing the direct pathway, produces an overinhibition of the thalamus which leads in a decrease in the thalamic input to the motor cortical areas.
D1R: Dopamine 1 receptor; D2R: Dopamine 2 receptor; GPe: External globus pallidus; GPI: Internal globus pallidus; SNr: Substantia nigra pars reticulata; STN: Subthalamic nucleus.

Fig. 2 Esquema del funcionamiento de las vías directa e indirecta en individuo sano, EH inicial y avanzada. Fuente ²¹

Por otro lado, se ha visto que en la EH la expresión del receptor D1 de dopamina en el cuerpo estriado se mantiene en niveles normales o incluso aumenta, lo que sugiere que la señalización de dopamina a través de los receptores D1 puede estar compensando la disminución de la señalización de dopamina a través de los receptores D2.

La activación de los receptores D1 por la dopamina promueve la activación de la vía directa, lo que lleva a una mayor excitabilidad neuronal y a una mayor liberación de glutamato en las neuronas estriatales.

Además de su papel en los síntomas motores, la dopamina también ha sido implicada en la aparición de síntomas neuropsiquiátricos en la EH. La disminución de los niveles de dopamina en las regiones prefrontales del cerebro se ha relacionado específicamente con la aparición de síntomas depresivos en pacientes con EH.

El **ácido gamma-aminobutírico (GABA)** es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro. Cada vez hay más pruebas que apoyan la hipótesis de que la alteración de los circuitos GABAérgicos subyace a la patogénesis de la EH. Se ha encontrado una disminución de la actividad del sistema GABAérgico en varias regiones cerebrales, incluyendo el estriado y la corteza prefrontal, que puede contribuir a la aparición de síntomas como la ansiedad, la depresión y la irritabilidad. También se ha encontrado que la disminución de la actividad del sistema GABAérgico en el estriado está relacionada con la aparición de síntomas motores en la EH, como la corea.¹⁹

El **glutamato** es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central. En la EH, se produce una disfunción en la liberación y recaptación de glutamato en los circuitos corticoestriatales, lo que lleva a la excitotoxicidad y la muerte neuronal en el cuerpo estriado.

La disminución de los niveles de glutamato en el cuerpo estriado puede mejorar los síntomas motores y cognitivos en modelos animales de EH. Además, se ha demostrado que los niveles de glutamato están aumentados en las regiones corticales y subcorticales de los pacientes con EH, lo que sugiere que la liberación excesiva de glutamato puede contribuir a la aparición de la sintomatología de la enfermedad.²²

Por otro lado, la activación de los receptores NMDA puede desencadenar la muerte neuronal por excitotoxicidad en la EH, mientras que la inhibición de los receptores NMDA puede tener un efecto neuroprotector al mejorar los síntomas motores y cognitivos en modelos animales de EH.²³

Aparte del papel de cada uno de los neurotransmisores anteriormente citados en la fisiopatología de los síntomas de la EH y añadiendo aún más complejidad, es crucial el balance entre los mismos que además va evolucionando de manera dinámica conforme avanza la neurodegeneración. Por ejemplo, el papel del balance entre la dopamina y el GABA en la

aparición de la sintomatología de la enfermedad de Huntington es crítico para mantener la función normal del circuito estriado-nigroestriado. Se ha propuesto que la pérdida de neuronas GABAérgicas en el cuerpo estriado puede conducir a una disminución de la inhibición sobre las neuronas dopaminérgicas, lo que resulta en una liberación excesiva de dopamina y una hiperactividad de los circuitos dopaminérgicos. Esta hiperactividad puede estar involucrada en la aparición de los síntomas motores característicos de la EH, como la corea.

Por otro lado, la disminución de la actividad GABAérgica también puede contribuir a la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos, como la depresión y la ansiedad, que son comunes en la enfermedad de Huntington. La disminución de la actividad GABAérgica en el núcleo accumbens y la corteza prefrontal puede estar involucrada en la aparición de estos síntomas.

Asimismo, parece que se produce una desconexión progresiva entre las estructuras corticales y subcorticales a medida que la EH se agrava. Esta desconexión es debida probablemente a una neurotransmisión anormal debida a desequilibrios entre neurotransmisores excitadores e inhibidores como el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), tanto en el córtex como en las estructuras subcorticales. Esta desconexión es especialmente evidente entre la corteza prefrontal (CPF) y el cuerpo estriado, interrumpiendo el flujo de información procedente de la corteza cerebral hacia los ganglios basales. Por todo ello se deduce que muchos de los síntomas de la EH están asociados con alteraciones en la función de la dopamina (DA) y la modulación de la excitación y la inhibición en la corteza y los núcleos de los ganglios basales.

1.4 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

El momento de la aparición de los síntomas motores determina por consenso el diagnóstico clínico de la EH. El Huntington Study Group en 1996 desarrolló la escala unificada de evaluación de la EH (UHDRS por sus siglas en inglés), una escala híbrida para evaluar cuatro dominios principales de desempeño clínico y capacidad: función motora, cognitiva, presencia de alteraciones conductuales y capacidad funcional²⁴. Esta escala se ha convertido en el patrón de oro para la evaluación de las personas con EH y en la medida de resultado más habitual en la mayoría de los estudios clínicos que se han llevado a cabo. Esta escala incluye la medida del nivel de confianza diagnóstica (DCL) elemento clave en el diagnóstico ya que éste se basa en la aparición de una alteración motora inequívocamente atribuible a la EH en una persona con

una historia familiar confirmada de la misma enfermedad o un test predictivo positivo. La confianza que el evaluador tiene de que los síntomas motores son atribuibles a la EH se define por el nivel de confianza diagnóstica (DCL) de la siguiente manera:

- 0: normal (no hay alteraciones motoras)
- 1: alteraciones motoras inespecíficas
- 2: alteraciones motoras que pueden ser signos de EH (con un nivel de confianza de entre el 50 y el 89%)
- 3: alteraciones motoras que pueden ser signos de EH (con un nivel de confianza de entre el 90 y el 98%)
- 4: alteraciones motoras que son signos inequívocos de EH (con un nivel de confianza $\geq 99\%$)

Tabla 2. Niveles de confianza diagnóstica

| Nivel DCL | Descripción |
|-----------|--|
| 0 | Normal (no hay alteraciones motoras) |
| 1 | Alteraciones motoras inespecíficas |
| 2 | Alteraciones motoras que pueden ser signos de EH (con un nivel de confianza de entre el 50 y el 89%) |
| 3 | Alteraciones motoras que pueden ser signos de EH (con un nivel de confianza de entre el 90 y el 98%) |
| 4 | Alteraciones motoras que son signos inequívocos de EH (con un nivel de confianza $\geq 99\%$) |

El momento de la aparición de los síntomas motores de la enfermedad (DCL 4) determina por consenso el diagnóstico clínico de la EH, periodo que se denomina a partir de ese momento como ***EH manifiesta***. La disponibilidad de un test genético ha permitido el estudio del periodo previo al diagnóstico clínico de la EH, el ***periodo premanifiesto*** que, a su vez comprende el *periodo presintomático*, desde el nacimiento hasta la aparición de síntomas cognitivos y el establecimiento del diagnóstico de la enfermedad, y el *prodrómico* en el que existen sutiles cambios a nivel motor, cognitivo y en el comportamiento del individuo, así como hallazgos característicos en los estudios de neuroimagen.

A diferencia de otras enfermedades (por ej: cáncer), la inexistencia de marcadores biológicos validados de la progresión de la enfermedad hace que ésta se haya venido clasificando en relación a los cambios observados en la autonomía del paciente.

La clasificación más utilizada es la de Shoulson y Fahn ²⁵ en la que la progresión de la EH se divide en 5 estadios según la afectación funcional:

1. Estadio I: entre 0 y 8 años del diagnóstico motor. Caracterizado por un declive marginal del rendimiento profesional, siendo en individuo independiente en actividades como gestiones económicas, responsabilidades domésticas y actividades básicas de la vida diaria (comer, vestirse, bañarse)
2. Estadio II: entre 3 y 13 años desde el diagnóstico motor. No es capaz de mantener el trabajo habitual, necesita algo de asistencia en funciones básicas.
3. Estadio III: entre 5 y 16 años del diagnóstico motor. No es posible realizar un trabajo y necesita una mayor asistencia en la mayoría de las funciones básicas.
4. Estadio IV: entre 9 y 21 años del diagnóstico motor. Gran necesidad de asistencia en asuntos económicos, responsabilidades domésticas y en actividades de vida diaria. El cuidado puede aún llevarse a cabo en el domicilio, pero una asistencia adicional en recursos externos puede ser necesaria para responder mejor a las necesidades de cuidados.
5. Estadio V: entre 11 y 26 años desde el diagnóstico motor. Se requiere un cuidado continuado de 24 horas en un recurso especializado.

Se ha propuesto nuevas clasificaciones de las distintas etapas de la enfermedad a la luz del conocimiento más exhaustivo de los cambios que se producen en otras dimensiones como la cognición y la conducta de los pacientes, así como de los cambios funcionales y estructurales observados en los estudios de neuroimagen. Reilmann, ²⁶ en base al conocimiento actual de los cambios que se producen en la neurobiología de la enfermedad y a la constancia o no de un test predictivo positivo proponen la siguiente clasificación basada en la historia natural de la enfermedad:

1. *EH, genéticamente confirmada, presintomática*
 - Los individuos en esta categoría no muestran síntomas clínicos ni cambios funcionales. Son portadores de la mutación responsable de la EH confirmada por test genético. En el nivel de confianza diagnóstica (DCL) de la escala UHDRS tendrían una puntuación 0 ó 1.
2. *EH, genéticamente confirmada, prodrómica*
 - La EH prodrómica puede abarcar un período sustancial de tiempo, posiblemente hasta 10 años o más en algunos casos, antes de que se pueda

hacer un diagnóstico claro e inequívoco de EH manifiesta. Los cambios cerebrales que comienzan en el período presintomático eventualmente resultan en signos motores tempranos, que incluyen déficits sutiles en la coordinación motora y movimientos coreiformes equívocos o leves. Pequeños cambios en el comportamiento pueden ser observados (cambios en el humor, irritabilidad, apatía) así como dificultades cognitivas. DCL. 2. La influencia en la capacidad funcional sería mínima.

3. *EH, genéticamente confirmada, manifiesta*

- DCL: 3-4. Existen síntomas motores claramente atribuibles a la enfermedad, así como cambios cognitivos, ambos impactando sobre la funcionalidad.

4. *EH, no genéticamente confirmada, a riesgo*

- Se trata de individuos que tienen un familiar de primer grado con un diagnóstico clínico o genético confirmado de EH. No tienen síntomas motores ni cognitivos y su funcionalidad está preservada. Su riesgo es del 25%

5. *EH, no genéticamente confirmada, clínicamente prodrómica*

- Esta categoría estaría comprendida por individuos con una prodrómica similar a la definida en la categoría 2, pero que no tienen un test predictivo realizado.

6. *EH, no genéticamente confirmada, clínicamente manifiesta*

- Los individuos tienen sintomatología manifiesta de enfermedad, como la categoría 3, pero no tienen un test predictivo. No hay que descartar en esta categoría la presencia de posibles fenocopias.

Basándose en la puntuación de la escala de capacidad funcional total de la UHDRS (TFC) el periodo manifiesto se divide en 5 etapas o estadios. Estas etapas son una aproximación descriptiva de la progresión de la disminución en la autonomía de la persona, tanto a nivel instrumental como básico. Estas etapas se relacionan con los estadios de Shoulson y Fahn anteriormente descritos de la siguiente manera:

- Estadio I: corresponde a una puntuación entre 13 y 10 puntos de la escala TFC
- Estadio II: entre 7 y 10 puntos
- Estadio III: entre 3 y 6 puntos
- Estadio IV: 1-2 puntos
- Estadio V: 0 puntos.

La revisión del conocimiento generado por la investigación ha proporcionado una nueva perspectiva en el paradigma de clasificación de la EH. Recientemente, el Huntington's Disease Regulatory Science Consortium (HD-RSC) ha propuesto un nuevo sistema de estadiaje para estandarizar la investigación clínica y posibilitar intervenciones en fases más tempranas de la enfermedad: el **sistema integrado de estadiaje de la EH** (The Huntington's Disease Integrated Staging System , HD-ISS por sus siglas en inglés) ²⁷. Este sistema establece un marco de trabajo basado en la evidencia que emerge de las evaluaciones biológicas, clínicas y funcionales.

El HD-ISS caracteriza a los individuos con fines de investigación desde el nacimiento, comenzando en la Etapa 0 (es decir, individuos con la mutación genética de la enfermedad de Huntington sin ningún cambio patológico detectable) mediante el uso de una definición genética de la enfermedad de Huntington. La progresión de la enfermedad de Huntington está marcada por indicadores medibles de la fisiopatología subyacente (constituyendo la Etapa 1), un fenotipo clínico detectable (Etapa 2) y luego una disminución de la función (Etapa 3)

1.5 MARCADORES BIOLÓGICOS

Un marcador biológico se define como una característica que se mide y evalúa objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. En la EH se han realizado progresos en la identificación de marcadores biológicos que sucintamente dividiremos en clínicos, biofluidos y de neuroimagen:

Marcadores clínicos:

Las puntuaciones de subtest de lectura de palabras del Stroop, el SDMT y el test del trazado de círculos (directo e indirecto) son sensibles al cambio longitudinal en la EH a lo largo de 24 meses; sin embargo, se observa relativamente poco cambio en la EH premanifiesta a lo largo de este periodo ²⁸. Las medidas cuantitativas de la corea, la fuerza de prensión y el golpeteo rápido muestran cambios en la EH a lo largo de 24 meses, y el golpeteo rápido también muestra cambios longitudinales en la EH premanifiesta ²⁹. El cambio longitudinal en las medidas psíquicas es más variable y sólo se observa en la apatía ³⁰

Biofluidos como marcadores biológicos:

Los niveles plasmáticos basales de la proteína NFL muestran correlación con la progresión en atrofia cerebral y medidas motoras y cognitivas. En la EH premanifiesta, la NFL plasmática basal se asocia con la aparición de la enfermedad en un periodo de 3 años. La NFL plasmática está altamente correlacionada con la NFL en líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que sugiere que la toma de muestras de sangre periférica puede ser suficiente para detectar la NFL con precisión ³¹.

Muchas investigaciones se han centrado en la búsqueda de biomarcadores en el LCR ³². El más estudiado es la detección de mHTT en el LCR que, además de ayudar en el diagnóstico temprano prediciendo el tiempo aproximado del debut motor, se ha establecido como un marcador fiable en el seguimiento de la progresión de la EH, correlacionándose con la gravedad de los síntomas motores y el rendimiento cognitivo ³².

Otros marcadores del LCR también están relacionados con el estadio de la enfermedad, como tau, NFL y medidas de inflamación ^{32 33}

Marcadores de neuroimagen

Los estudios con RMN estructural han demostrado fuertes cambios transversales y longitudinales en los volúmenes del cuerpo estriado, tanto en la EH premanifiesta como en la manifiesta. ^{34 35 36}. Grandes estudios longitudinales (PREDICT-HD ³⁷ y TRACK-HD ³⁸) han mostrado tasas significativamente más rápidas de disminución del volumen estriatal en individuos con EH premanifiesta y manifiesta en comparación con controles de la misma edad, incluso en aquellos individuos más de 15 años antes del inicio estimado de los síntomas.

Los estudios que utilizan volúmenes brutos para calcular el cambio longitudinal sugieren que una vez que comienza la atrofia, la tasa se mantiene bastante constante, y es significativamente más rápida en aquellos con mayores longitudes de repetición CAG. ^{39 40}

Otras regiones, como el globo pálido, el tálamo y el hipocampo, también sufren atrofia, aunque se ha prestado menos atención a estas estructuras. Los estudios transversales y longitudinales indican que la magnitud de la reducción de volumen es menor en estas regiones que en el cuerpo estriado. ^{39 41 42}. La atrofia de la sustancia gris cortical se produce más tarde que la atrofia estriatal en la EH premanifiesta y es menos dramática que la atrofia estriatal tanto en la EH premanifiesta como en la manifiesta.

El volumen de la sustancia blanca se reduce antes del inicio motor en la EH y su atrofia continúa durante el periodo manifiesto.^{35 42 43} Los estudios longitudinales muestran atrofia significativa durante periodos de 1-2 años en la EH premanifiesta y en la EH manifiesta temprana. El grupo TRACK-EH⁴⁴ encontró que los cambios más prominentes en la sustancia blanca se producían alrededor del cuerpo estriado y dentro del cuerpo caloso y en los tractos posteriores de sustancia blanca.

Las imágenes con tensor de difusión (DTI) han revelado anomalías en la orientación e integridad de las fibras neuronales en la sustancia blanca y en las estructuras subcorticales de la sustancia gris, tanto en la EH premanifiesta como en la EH manifiesta^{45 36 46}. En sustancia blanca, las mayores diferencias se encuentran generalmente en el cuerpo caloso.

Varios estudios han demostrado un aumento de la anisotropía (o difusividad reducida) en los ganglios basales, en particular, en el putamen) en la EH manifiesta y premanifiesta,^{47 48 49} con hallazgos menos consistentes en el globo pálido y caudado antes del diagnóstico.

La resonancia magnética funcional (fRMN) puede proporcionar un reflejo de la actividad neuronal y podría ser capaz de identificar cambios en la EH premanifiesta incluso antes del daño cerebral estructural. Los cambios funcionales observados incluyen la sobreactivación y la hipoactivación regionales, que podrían interpretarse como signos de disfunción, sobreactivación compensatoria o ambos, lo que hace difícil su interpretación. En la EH premanifiesta, se ha descrito que la conectividad funcional es anormal en el sistema motor y en los sistemas relacionados con el procesamiento cognitivo.^{50 51}

Métodos PET: Los estudios iniciales de 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG)-PET en pacientes con EH mostraron un hipometabolismo de la glucosa en el cuerpo estriado, sugiriendo además un posible hipermetabolismo precediendo esta disminución⁵². Un estudio longitudinal reciente ha descrito un descenso del metabolismo de la glucosa en pacientes con EH temprana.

1.6 LA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La sintomatología clínica de la enfermedad afecta a las dimensiones motora, cognitiva y funcional del individuo.

1.6.1 Dimensión motora

Dos aspectos son considerados como fundamentales en la EH: la aparición de movimientos involuntarios (corea) y la dificultad para el control de los movimientos involuntarios (falta de coordinación y bradicinesia).

El síntoma fundamental y que dio nombre a la enfermedad durante décadas es la **corea**. El término corea proviene del término griego “choreia” que significa danza. Es un movimiento involuntario irregular, brusco, rápido, breve y no mantenido que puede afectar a diferentes partes del cuerpo siendo frecuentes a nivel orofacial, en los miembros o en el tronco. Los movimientos coreicos pueden aparecer en reposo, son parcialmente suprimibles a voluntad y aumentan con el estrés y las maniobras de distracción. Generalmente disminuyen e incluso pueden llegar a desaparecer durante el sueño. Los movimientos coreicos más habituales incluyen elevación y descenso de las cejas, guiños, fruncimiento de labios o movimientos de la boca, movimientos de cabeza, levantamiento de hombros, contracciones musculares abdominales, balanceo de la pelvis, movimientos de los dedos y abducción o aducción de los muslos, o movimientos de tobillos o dedos de los pies.

La corea suele ser más evidente en las fases iniciales e intermedias de enfermedad, tendiendo a estabilizarse e incluso disminuir en las fases más avanzadas, cuando predomina la distonía, la rigidez y el parkinsonismo.

Clínicamente, el predominio de la corea o de la **bradicinesia** define los subtipos fenotípicos coreico o bradicinético, hablándose de fenotipo motor mixto cuando no hay un predominio claro de ninguna de las mencionadas sintomatologías. El fenotipo bradicinético es el más habitual en las formas juveniles de la enfermedad, mientras que el coreico es dominante en las formas adultas. No obstante, la presencia de ambas entidades suele ser lo más frecuente.

La **distonía** es un síntoma motor muy frecuente que aparece normalmente más tarde que la corea. Los movimientos distónicos más habituales comprenden la rotación interna del hombro, los puños apretados, flexión excesiva de las rodillas durante la deambulación y la posición en inversión de los pies.

La **impersistencia motora** también es frecuente. Clínicamente se caracteriza por la incapacidad para mantener una actividad constante de un músculo o un grupo muscular. Se evidencia al pedir al paciente que mantenga la lengua protruida o las mejillas infladas con aire, tareas que no puede completar.

Existe una dificultad en la articulación del habla, **disartria**, y en la vocalización que se manifiesta por un discurso característico, arrastrando las palabras, con frecuentes pausas y con una tendencia a la progresión que dificulta cada vez más la expresión hablada. Las alteraciones lingüísticas son evidentes en las fases iniciales de la enfermedad pudiéndose evidenciar incluso en el estadio prodrómico, tal y como se demostró en un trabajo realizado por nuestro grupo ⁵³

La **disfagia** causada por movimientos anómalos de la lengua, así como por descoordinación de los elementos implicados en la deglución son un importante problema en la EH que se manifiesta en ocasiones por tos y pequeños atragantamientos, pero que puede llegar a causar la muerte del individuo por asfixia y más frecuentemente, por las complicaciones derivadas de las infecciones respiratorias que provocan.

Existe una **alteración de la marcha**, con tendencia al balanceo, desequilibrio, ampliación de la base de sustentación, pérdida de los movimientos acompañantes, problemas en los giros, en los mecanismos de compensación de la inestabilidad. Todos ellos contribuyen a un notable aumento de las caídas que pueden tener consecuencias traumáticas diversas.

Otro aspecto importante y presente desde las fases precoces de enfermedad es la alteración de los movimientos extraoculares, sacádicos. Otras alteraciones motoras observadas en la EH son los tics y las mioclonías.

1.6.2 Dimensión cognitiva

Los cambios cognitivos en la EH constituyen un elemento nuclear de la enfermedad, manifestándose en el estadio prodrómico, años antes del debut motor, cuando la intensidad de los síntomas es leve y no altera la autonomía de la persona. No obstante, pueden llegar a constituir un cuadro de demencia al progresar la neurodegeneración en fases avanzadas de la EH, interfiriendo en las actividades básicas de la vida diaria, generando una importante dependencia funcional.

Los cambios cognitivos más notables que experimentan los pacientes con EH se encuentran en las tareas ejecutivas, psicomotoras, memoria, procesamiento emocional y cognición social.

El cambio más precoz, identificado en fases prodrómicas, es el **enlentecimiento psicomotor** que es además es mejor marcador de progresión de la enfermedad. El enlentecimiento psicomotor habitualmente se evalúa con tareas tiempo dependientes como el test de Stroop, el Symbol Digit Modality test y el Trail Making Test. En este sentido, las investigaciones han

mostrado que concretamente el componente de palabras del test de Stroop es el marcador de cambio más sensible y se ha utilizado en ensayos clínicos para evaluar la eficacia de distintas intervenciones. Habrá que tener en cuenta el impacto que este enlentecimiento puede tener en otros dominios cognitivos evaluados con presión de tiempo.

Las **tareas ejecutivas** se ven ampliamente afectadas por la EH con dificultades en la planificación, organización, secuenciación, flexibilidad cognitiva, resolución de problemas. La fluencia verbal se ve disminuida, sobre todo bajo consigna fonética. A nivel atencional se observa dificultad en su mantenimiento, en la memoria de trabajo y en la atención dividida.

Los problemas de **memoria** en la EH son el reflejo de las alteraciones de los circuitos fronto-subcorticales fundamentalmente en las fases iniciales, pero se extienden a otras áreas, en concreto temporales, conforme avanza la enfermedad. La memoria se afecta tanto a nivel episódico, prospectivo como implícito-procedimental. En fases iniciales, la evocación puede verse facilitada con claves semánticas o por reconocimiento visual pero esta capacidad se va perdiendo cuando la afectación mesial/hipocampal se hace evidente.

Las personas con EH muestran dificultades en el reconocimiento facial de expresiones emocionales, así como en la propia expresión emocional. Disminuye su capacidad de adaptación a las necesidades de los otros lo que dificulta el mantenimiento de relaciones sociales. Asimismo, las personas con EH rinden menos en pruebas de la teoría de la mente, es decir, tienen dificultades en la atribución de intenciones, creencias, estados mentales y en el reconocimiento de conductas socialmente inapropiadas. Todos estos aspectos son frecuentemente reportados por cuidadores y fuente de conflictividad en los entornos familiares.

Otros dominios cognitivos afectados son el lenguaje, las tareas visuoespaciales (discriminación perceptual de alto nivel, integración perceptual) y visuoconstructivas (rotación mental, manipulación de la información), praxias y gnosias en menor medida.

1.6.3 Dimensión funcional

La funcionalidad o capacidad funcional es definida por la OMS como el resultado entre la interacción de la persona (con su capacidad intrínseca física y mental) y las características medioambientales⁵⁴. La capacidad funcional comprendería entonces los atributos relacionados con la salud que permiten a una persona ser y hacer lo que es importante para ella. Se considera como uno de los principales indicadores de salud. En las enfermedades

neurodegenerativas, la progresiva afectación de SNC hará que la persona muestre una dificultad progresiva para el desempeño de sus actividades, desde las más avanzadas en las fases iniciales (planificación del ocio, participación social, trabajo) pasando por las intermedias (cuidado de otros, manejo de aspectos económicos, utilización sistemas de transporte) hasta las más básicas (vestirse, comer, caminar, control de esfínteres).

La funcionalidad en la enfermedad de Huntington se ha evaluado fundamentalmente por las escalas funcionales de la UHDRS: la escala de capacidad funcional total (TFC), la escala de evaluación funcional (FAS) y la escala de independencia (IS). La primera se ha asociado con los estadios de la enfermedad de Shoulson y Fahn.

En la literatura se recogen estudios que tratan de establecer tasas de pérdida funcional anual y el efecto de diferentes variables clínicas y sociodemográficas en dicha pérdida con el objetivo de medir el efecto de las intervenciones propuestas en diversos ensayos clínicos.⁵⁵ El enlentecimiento de la progresión de la enfermedad se identifica entonces con la disminución de la tasa de pérdida funcional.

Se han estudiado las pérdidas funcionales que se producen en las fases iniciales de enfermedad⁵⁶. La pérdida de la capacidad para desempeñar el trabajo habitual es la más frecuente, afectando al 65.1 % de las personas que pasaron de la fase prodrómica a la manifiesta inicial. La dificultad en el manejo financiero y en la conducción segura fueron actividades fuertemente impactadas al inicio de la enfermedad. En estas poblaciones se asoció la pérdida funcional con cambios a nivel motor, cognitivo y en su estado afectivo.

A medida que la enfermedad progresa, otras actividades se ven afectadas. En las fases intermedias de la enfermedad los individuos necesitarán supervisión y asistencia en tareas como la realización de compras y tareas domésticas. En las fases avanzadas será necesaria la ayuda en el vestido, alimentación, higiene y baño, también en la movilidad y se hará difícil mantener al paciente en su domicilio dada la necesidad de asistencia continuada.

1.6.4 Dimensión psiquiátrica

Reflexiones previas

Como se ha comentado previamente en la introducción, los cambios mentales y de conducta en la EH se reflejaron ya en sus primeras descripciones. A pesar de ser reconocidos como el principal problema para los cuidadores⁵⁷, los SNP han sido habitualmente relegados a

segundo plano por diferentes razones. Desde un primer momento, la alteración motora ha sido considerada como nuclear, dando incluso nombre a la enfermedad (Corea de Huntington) denominación que fue cambiada a EH ante la evidencia de que los cambios en la cognición y los SNP forman parte fundamental de la enfermedad, precediendo su presentación años antes a los síntomas motores. Los síntomas motores así como algunas tareas cognitivas tienen una especificidad mayor que los SNP y, a diferencia de estos, parecen acompañar el curso progresivo de la enfermedad de manera gradual, siendo por ello considerados variables de resultado en los distintos ensayos clínicos que se han llevado a cabo para intentar modificar el curso de la EH. Este hecho explicaría en gran medida la aparente falta de interés que la SNP de la EH despierta en los estudios de investigación. Una complicación añadida para su estudio es el hecho de que los SNP son inespecíficos ya que pueden formar parte de la variabilidad conductual en los seres humanos en ausencia de patología psiquiátrica: la irritabilidad, tristeza, ansiedad, pueden considerarse como expresiones no patológicas del psiquismo humano.

La psicopatología de la EH incluye síntomas psiquiátricos (ánimo depresivo, ansiedad, obsesiones, delirios, alucinaciones) y alteraciones conductuales (irritabilidad, agresión, apatía, perseveración, desinhibición). Los síntomas psiquiátricos de la EH habitualmente no cumplen los criterios para ser considerados como diagnósticos psiquiátricos siguiendo las clasificaciones categóricas de los principales sistemas de clasificación (DSM, CIE). Además, otras enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas presentan SNP similares a la EH (esquizofrenia, trastornos afectivos, E. Alzheimer, E. Parkinson...) lo que añade mayor dificultad a su estudio diferencial. La anosognosia y la alteración del lenguaje constituyen un problema fundamental para el estudio de la psicopatología EH. Los síntomas conductuales pueden ser observados y por consiguiente evaluados por un observador fiable pero los psicológicos son especialmente difíciles de evaluar si el paciente no es consciente de padecerlos (lo que se evidencia en las discordantes puntuaciones que se obtienen si las escalas de evaluación son respondidas por los pacientes o por los cuidadores) o si el lenguaje está muy interferido por la enfermedad, imposibilitando el acceso a la expresión subjetiva de los fenómenos psicológicos.

En la EH, los SNP han sido estudiados principalmente de forma transversal, en diferentes poblaciones (presintomáticos, estadios iniciales), utilizando diferentes escalas de medida. Los SNP se han agrupado para su estudio en clusters, encontrando 3 o 4 factores: “apatía”, “depresión”, “disfunción ejecutiva”, “irritabilidad”. Estos factores pueden indicar

fisiopatologías comunes para los síntomas que los constituyen ⁵⁷⁵⁸⁵⁹. Estos clusters se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Principales clusters identificados en la neuropsiquiatría de la EH. Elaboración propia.

| PBA-S | Factor 1 | | Factor 2 | | Factor 3 | |
|--|------------------------|---|------------------------------|--|---------------------------|--|
| Callaghan et al. 2015 n= 410 | Apathy 16,9% | Apathy Perseverative thinking/behaviour Disoriented behaviour | Irritability 26,9% | Irritability angry/agresive behaviour | Affective 13,6% | Depressed mood Suicidación ideación anxiety |
| PBA-HD | | | | | | |
| Kingma et al. 2008 n= 177 | Apathy | lack of perseverance poor quality of work lack of initiative poor self-care | Irritability | Irritability agresion verbal outburst inflexibility self centered, demanding | Depression | Depressed mood Depressed cognitions Suicidación ideación anxiety tension |
| Craufurd et al. 2001 n= 134 | Apathy | loss of energy poor quality of work lack of initiative poor self-care failure to complete tasks blunting of affect impaired judgement | Irritability | Irritability agresion verbal outburst inflexibility perseverative preoccupations | Depression | Depressed mood Depressed cognitions Suicidación ideación anxiety |

Los SNP son extraordinariamente frecuentes en la EH. Casi el 20% de los pacientes con EH tienen un inicio psiquiátrico, y el 40% de ellos han tenido una historia de sintomatología psiquiátrica grave a lo largo de su vida ⁶⁰. En una gran cohorte europea de la enfermedad de Huntington ⁶¹, el 73% de los participantes había tenido al menos un síntoma neuropsiquiátrico en el último mes.

Vamos a exponer a continuación las manifestaciones neuropsiquiátricas de la EH en relación a su presentación en estadio presintomático (que correspondería al estadio 0 del HD-ISS) o en los estadios prodrómicos y manifiesto (estadios 1, 2 y 3 del HD-ISS)

Síntomas psiquiátricos en Estadio 0:

En esta etapa están comprendidas las personas portadoras de la mutación responsable de la EH (≥ 40 repeticiones del triplete CAG) pero en los que no se detectan marcadores biológicos, signos, síntomas o cambios funcionales atribuibles a la enfermedad.

Desde el punto de vista psicológico, es evidente que la presencia de la EH en un familiar supone un impacto significativo en la estabilidad de la persona portadora debido a varios factores. Por un lado, las manifestaciones clínicas y funcionales de la EH comportan unos requerimientos de cuidados y un cambio de roles que el individuo a riesgo tiene que lidiar en unas etapas de la vida especialmente complejas (adolescencia, inicio de las responsabilidades laborales) lo que se asocia a una peor salud mental. A eso se añade la propia incertidumbre con respecto a la aparición de síntomas compatibles de la enfermedad. Por ello, se ha visto que la incidencia de alteraciones psiquiátricas, sobre todo de carácter afectivo, son mayores en estas personas que en la población general⁶². No obstante, las alteraciones no son atribuibles directamente a la fisiopatología de la EH por lo que se consideran a estos individuos en estadio 0.

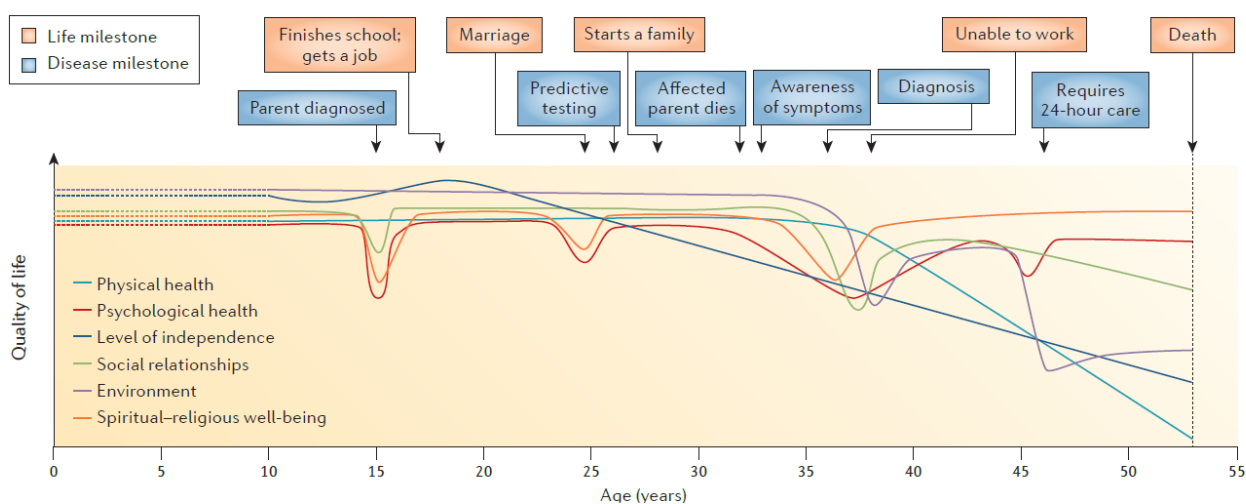


Fig. 3. Principales acontecimientos vitales en la EH. Fuente ³

Neuropsiquiatría en Estadio 1:

Varios estudios revelan cambios clínicos en la neuropsiquiatría de la EH años antes del debut motor. El estudio de Epping et al.⁶³ evalúa longitudinalmente una población de 1007 portadores de la mutación de la EH durante 10 años mediante la escala Symptom Checklist-

90-Revisada. De las 24 variables psiquiátricas examinadas, 19 mostraban diferencias significativas entre los portadores y los controles sanos incluyendo los dominios sintomáticos de depresión, ansiedad, ansiedad fóbica, paranoidismo, síntomas obsesivo-compulsivos. Martínez-Horta et al.⁶⁴ estudia transversalmente los clusters de SNP clínicamente significativos de individuos presintomáticos y en estadios iniciales de la EH, los primeros subdivididos en preHD-A (más de 10.8 años antes del debut esperado de la enfermedad) y preHD-B (menos de 10.8 años antes del debut). En el grupo preHD-A los síntomas depresivos y la irritabilidad fueron con un 32% los síntomas neuropsiquiátricos más prevalentes, seguidos de la apatía (23%) y la disfunción ejecutiva (9%). En los preHD-B, la apatía es el síntoma más común (64%), seguida por la irritabilidad (56%), la depresión (52%), la disfunción ejecutiva (32%) y la psicosis (4%).

Otro síntoma frecuentemente manifestado en estadios presintomáticos es la irritabilidad, que presenta una incidencia del 23%⁶⁵ y parece que persiste en un 70% de los casos a los dos años. Este hallazgo ya fue señalado en uno de los primeros estudios que investigaron la diferencia entre los síntomas psiquiátricos comparando prospectivamente portadores asintomáticos con personas a riesgo con test genético negativo⁶⁶. De hecho, la irritabilidad fue el único de los síntomas psiquiátricos estudiados con diferencias significativas en ambos grupos.

Una revisión sistemática de estudios sobre la ansiedad en la EH no encontró diferencias significativas entre portadores asintomáticos y controles⁶⁷ (Dale & van Duijn, 2015) en medidas generales de ansiedad, aunque sí en aquellos estudios que contaban con muestras mayores. En esta misma revisión, se estimó que el rango de prevalencia de la ansiedad en estadios presintomáticos era del 0-17%.

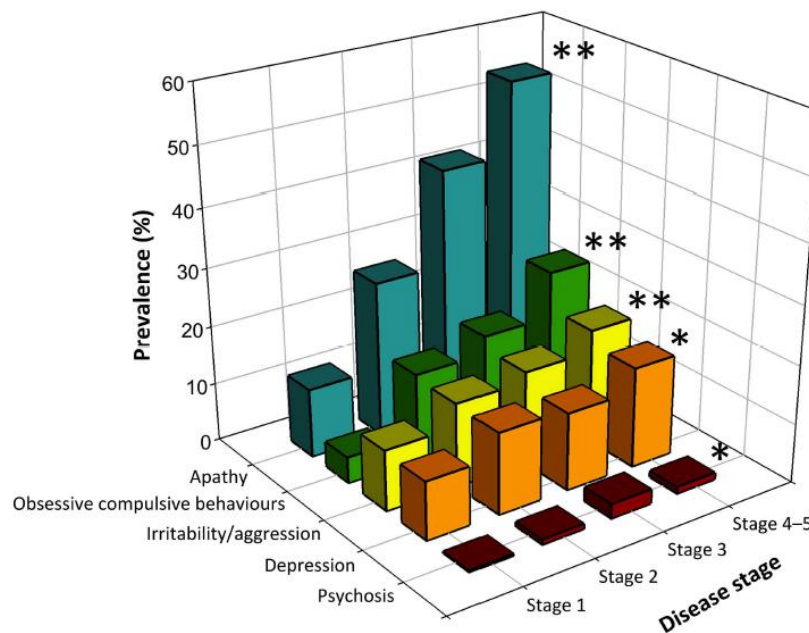
En resumen, los individuos en estadios prodrómicos muestran medidas elevadas de apatía, depresión e irritabilidad comparados con los controles (Kingma et al., 2008)

Neuropsiquiatría en los estadios sintomáticos (2 y 3)

Los cambios en la personalidad y en la conducta observados en los estadios previos se hacen más evidentes en las fases más evolucionadas de la enfermedad. La prevalencia de los SNP es muy importante tal y como señalan diversos estudios transversales^{61 64}. El estudio transversal más importante de la SNP de los pacientes con EH realizado hasta la fecha es el de Van Duijn et al.⁶¹ que en 2014 evalúa 1993 individuos con EH de 15 países europeos, participantes en el

estudio observacional REGISTRY utilizando la sección conductual de la UHDRS (Unified HD Rating Scale) para examinar la prevalencia y correlatos de 4 clusters de SNP previamente identificados (depresión, irritabilidad/agresión, disfunción ejecutiva y psicosis) pero subdividiendo el cluster disfunción ejecutiva en sus dos componentes: apatía y conductas obsesivo-compulsivas al considerarlas con acierto fenomenológicamente muy dispares. El 73% de los participantes presentaron SNP de algunos de los clusters anteriormente citados. Los síntomas depresivos estaban presentes en el 42.1% de los individuos. Aquellos clínicamente significativos (moderados/severos) en el estadio 1 estaban presentes en el 10%, incrementándose hasta el 17.2% en estadios 4–5. La irritabilidad/agresión es asimismo un síntoma frecuente en la EH manifiesta: el 48.6% de los individuos la presentaron, con prevalencias de los síntomas moderados/severos que aumentan desde el 10.4% en estadio 1 al 19.6% en estadios 4–5. El 47.4% de los individuos con EH manifiesta presentan algún grado de apatía, síntoma que en sus presentaciones moderadas o severas se incrementa progresivamente del 11.8% en estadio 1 al 54.6% en estadios 4 y 5. Los síntomas obsesivo-compulsivos se manifiestan en el 25.8% de los pacientes con EH con prevalencias crecientes desde el 4.5% en estadio 1 hasta el 25.8% en estadio avanzados (4–5). Finalmente, la psicosis muestra una presencia limitada (sólo el 4.1% de los pacientes la presentarán en algún grado) siendo los síntomas moderados/severos más frecuente en estadio 3 (2.5%). La prevalencia creciente de los distintos SNP se expone en la figura

Fig. 4 Prevalencia de los SNP según la fase de enfermedad. Fuente ⁶¹



Como se ha podido ver, los estudios transversales de la EH muestran una prevalencia creciente en algunos de los clusters de SNP (apatía, conductas obsesivo/compulsivas, irritabilidad) mientras que otros (depresión, síntomas psicóticos) varían a lo largo de las distintas fases de la enfermedad.

Neuroimagen de los síntomas neuropsiquiátricos en la EH.

La variabilidad de la expresión interindividual de los distintos SNP ha sido escasamente investigada con técnicas de neuroimagen. Un grupo de nuestro entorno ⁶⁸ realizó un análisis multimodal que integraba diferentes modalidades de neuroimagen estructural que medían el volumen de sustancia gris, el grosor cortical y los índices de difusión de la sustancia blanca: anisotropía fraccional y difusividad radial. Este estudio demostró que los síntomas cognitivos y motores comparten una base neurobiológica común, mientras que el ámbito psiquiátrico presenta una firma neural diferenciada. Los signos cognitivos y motores más graves se asociaron a un componente multimodal consistente en un patrón de reducción de la materia gris, el grosor cortical y la integridad de la materia blanca en las redes cognitivas y motoras relacionadas. En cambio, los síntomas depresivos se asociaron con un componente caracterizado principalmente por un patrón de espesor cortical reducido en regiones límbicas y paralímbicas.

Otros autores han caracterizado los correlatos neuronales de distintos clusters de SNP. El grupo de Martínez-Horta⁶⁹ estudió los correlatos estructurales de la irritabilidad y la agresividad en las fases premanifiesta e inicial de la EH encontrando que el grupo de pacientes con irritabilidad/agresión mostraba una reducción significativa del volumen de materia gris en el caudado bilateral, el putamen y el globo pálido, el núcleo pulvinar izquierdo, el polo temporal superior derecho (BA 38), la circunvolución temporal media izquierda (BA 21), la circunvolución temporal inferior derecha (BA 20) y el OPFC medial izquierdo (BA 11). Un menor volumen de materia gris en el núcleo pulvinar izquierdo se asoció significativamente con una mayor ansiedad y un menor volumen de materia gris en el OPFC medial izquierdo se asoció significativamente con una mayor suicidalidad. Concluyeron que el constructo irritabilidad/agresión se asocia a daños cerebrales estructurales en un conjunto de nodos clave implicados en la expresión y la regulación a la baja de las emociones negativas.

1.7 EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS

La relevancia de los SNP en la EH hace necesario contar con escalas de medida que los evalúen de forma precisa y que sirvan para medir la eficacia de las intervenciones que se realicen para su tratamiento.

En 2016, el comité para el desarrollo de escalas de la Movement Disorders Society realizó una revisión de las escalas utilizadas en la evaluación de los SNP en la EH, proporcionando además recomendaciones sobre su uso ⁷⁰. Las clasificaron en dos tipos: las diseñadas para evaluar dominios sintomáticos múltiples y aquellas que miden dominios sintomáticos individuales.

a) Escalas que evalúan dominios sintomáticos múltiples

Son pocas las escalas diseñadas específicamente para abordar los trastornos psiquiátricos en pacientes con EH. Las más relevantes son la UHDRS Behavioral Assessment ²⁴, el Problem Behaviors Assessment for HD (PBA-HD)⁵⁸ y su versión corta, el Problem Behaviors Assessment-Short (PBA-S)⁶⁰.

La **UHDRS** se desarrolló en 1996 para proporcionar una evaluación uniforme de las características clínicas y el curso de la EH. El componente conductual de la UHDRS es una escala de 11 ítems que se utilizó como medida psiquiátrica global en la mayoría de los estudios de EH.

La **PBA-HD** es una entrevista conductual semiestructurada diseñada para evaluar la presencia, la frecuencia y la gravedad de las anomalías conductuales en pacientes con la enfermedad de Huntington. La PBA-HD es un instrumento de 40 ítems destinado a ser utilizado por psiquiatras capacitados con experiencia en la evaluación de pacientes con trastornos neuropsiquiátricos. La escala se elaboró a partir de la recopilación de síntomas psiquiátricos que los pacientes y familiares referían con frecuencia, o aquellos que suelen ser referidos en la literatura por su interés clínico en el campo de los síndromes demenciales que afectan a los lóbulos frontales⁵. El instrumento se desarrolló en dos fases. Primero, se incluyó una escala de cinco puntos (0-4) para evaluar la gravedad y la frecuencia de cada síntoma registrado como presente o ausente durante el período desde la última visita del paciente tal y como se hace en la UHDRS. En segundo lugar, se incluyeron criterios de puntuación estrictos para calificar la gravedad de cada síntoma y también se definieron criterios de frecuencia para cada síntoma para mejorar la fiabilidad. Para mantener la compatibilidad con la UHDRS Behavioral Scale, se

eligió para la evaluación el período de cuatro semanas inmediatamente anterior a la entrevista. En relación con sus propiedades psicométricas, el PBA-HD mostró una buena viabilidad; en su estudio original, los autores se refirieron a una buena fiabilidad (Kappa ponderado medio entre evaluadores: 0,86; Kappa ponderado medio test-retest: 0,94).⁵ Kingma et al.¹³ crearon una traducción al holandés del PBA-HD en 2008. Esta versión pudo replicar los resultados anteriores: una fiabilidad entre evaluadores de 0,82 para puntajes de gravedad y 0,73 para puntajes de frecuencia en una muestra más grande que la utilizada en el estudio original de Craufurd.

La escala **PBA abreviada (PBA-s)** es una entrevista semiestructurada de 11 ítems, desarrollado por el grupo de trabajo del fenotipo conductual de la EHDN para ser usada en el estudio REGISTRY. PBA-s es un instrumento que evalúa la gravedad y la frecuencia de los siguientes síntomas: ánimo deprimido, ideación suicida, ansiedad, irritabilidad, enfado/conducta agresiva, apatía, perseveración, conducta obsesivo-compulsiva, pensamiento paranoide, alucinaciones y conducta desorientada. Para mejorar la fiabilidad, se sugieren unas preguntas guía a los entrevistadores, así como criterios para evaluar la frecuencia y gravedad de los síntomas evaluados. Las puntuaciones de frecuencia varían entre 0 (síntoma ausente) a 4 (presente de forma continuada). Las puntuaciones de gravedad se definen de forma independiente para cada ítem, con puntuaciones que van desde 0 (síntoma ausente) a 4 (síntoma que causa graves problemas). Las puntuaciones de frecuencia y gravedad se multiplican para obtener una puntuación de cada uno de los síntomas. La puntuación final se establece considerando la información proporcionada por el paciente, la familia/cuidadores y la obtenida por el entrevistador mediante observación directa. Se consideran dos periodos de tiempo en la evaluación: el último mes y, para capturar el periodo habitual entre evaluaciones, el último año, añadiendo una puntuación “peor” para incluir la gravedad del síntoma evaluado durante ese periodo de tiempo.

Las propiedades psicométricas de la PBA-s se han reportado utilizando datos provenientes de dos grandes estudios: TRACK-HD y REGISTRY ⁷¹. El estudio de fiabilidad incluyó 410 entrevistas grabadas en video correspondientes a 308 participantes. Los autores concluyeron que la escala mostraba una buena fiabilidad, con una puntuación kappa de 0.74 para las puntuaciones de gravedad y 0.76 para las de frecuencia. El Kappa ponderado (permitiendo una diferencia de 1 punto entre observadores) fue de 0.94 para las puntuaciones de severidad y 0.92 para las de frecuencia.

Muchos de los estudios que incluyen los SNP en sus análisis emplean una metodología basada en la suma de las puntuaciones obtenidas en las anteriormente citadas UHDRSb y PBA.

b) Escalas que miden dominios sintomáticos individuales:

Los dominios sintomáticos estudiados fueron: irritabilidad, ansiedad, depresión, apatía, conductas obsesivo compulsivas, psicosis e ideación suicida.

| Rating scale/questionnaire | Scale has been applied to HD populations | Used in HD by other groups beyond the original developing group; have published data of the scale in its clinical use | Appropriate clinimetric testing in HD | Comments |
|---|--|---|---------------------------------------|--|
| Irritability scales | | | | |
| Irritability questionnaire | Yes | No | No | |
| Irritability scale (derived from Minnesota Multiphasic Personality Inventory) | Yes | No | No | |
| Depression scales | | | | |
| Inventory of Depressive Symptomatology (IDC-C30 and IDS-SR30) | Yes | No | No | Limited application or validation of the IDS in patients with HD |
| Center for Epidemiologic Studies Depression | Yes | No | No | Only used for screening, not for assessing severity |
| Zung Self-Rating Depression Scale | Yes | No | No | |
| Obsessive-compulsivity behaviors scales | | | | |
| YBOCS | Yes | No | No | |
| Maudsley Obsessional-Compulsive Questionnaire | Yes | No | No | |
| Leyton Obsessional Inventory | Yes | No | No | |
| Suicidal ideation scales | | | | |
| Columbia Suicidal Severity Rating Scale | Yes | No | No | |
| Scales with multiple behavioral domains assessed | | | | |
| Irritability-Apathy Scale | Yes | No | No | For apathy |
| Irritability, depression, and anxiety scale | Yes | No | No | For depression and anxiety |
| Hospital Anxiety Depression Scale | Yes | No | No | For anxiety |
| Symptom Checklist 90-revised | Yes | No | No | |
| Unified Huntington's Disease Rating Scale-For Advanced Patients | Yes | No | No | Performed worse than UHDRS |
| Diagnostic interview questionnaires | | | | |
| Composite International Diagnostic Interview for DSM (CID) | Yes | No | No | |

Fig. 5. Escalas utilizadas para evaluar dominios psiquiátricos individuales en la EH.

Como se puede observar en la figura. 5 múltiples escalas se han utilizado en población con EH pero su propiedades clinimétricas no han sido validadas específicamente en EH. En sus conclusiones, los autores identificaron varios desafíos para el desarrollo y aplicación de escalas de medida de los SNP:

- Los síntomas conductuales observados pueden no ajustarse a los diagnósticos formales establecidos por sistemas internacionales de clasificación, como el DSM, que son considerados el patrón de oro para el diagnóstico psiquiátrico. Tampoco hay un consenso en la definición de algunos síntomas en la EH, tales como la irritabilidad, depresión, apatía. Estas limitaciones impactan notablemente en la validez de las escalas.
- Los síntomas físicos de la EH pueden confundirse con manifestaciones psiquiátricas en algunas de las escalas utilizadas (por ej. El cambio del apetito que habitualmente se

evalúa en escalas que miden alteración del estado de ánimo) dando lugar a una sobreestimación de las puntuaciones.

- Existen SNP que son parte del espectro de la EH que no son recogidos en la mayoría de las escalas utilizadas: hostilidad, agitación, desinhibición, impulsividad, careciendo de una adecuada definición en la EH.
- Se observan coocurrencias de SNP cuando se analizan clusters sintomáticos (depresión/ansiedad; irritabilidad/agresión) lo que puede explicarse o bien por las limitaciones de las escalas utilizadas en cuanto a la definición de constructos en su aplicación en la EH, o bien porque existen constructos específicos en la EH que deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar escalas de evaluación.
- Otros aspectos señalados por los autores fueron la necesidad de que las escalas puedan identificar los sutiles cambios de los SNP en las etapas prodrómicas de la enfermedad, la influencia de los tratamientos en la expresión de los SNP y la presencia de cambios cognitivos y falta de insight/anosognosia que pueden impactar notablemente en las puntuaciones obtenidas.

1.8 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las alteraciones genéticas responsables de la aparición de la enfermedad son, como se ha visto, bien conocidas. A pesar de que teóricamente éstas inducen cambios precoces en la función celular y en la neurotransmisión, no es hasta la década de los 30-40 años cuando emergen los síntomas más evidentes de la enfermedad indicando que existe un umbral mínimo de daño en el sistema nervioso para que la clínica se manifieste. La investigación del tratamiento de la EH se ha basado en el estudio de los factores que pueden influenciar en su progresión. Se considera entonces que su identificación y tratamiento, en el caso de ser modificables, supondría un enlentecimiento de su progresión.

Factores que influyen en la progresión de la EH

La progresión de la enfermedad de Huntington (EH) es un proceso complejo y multifactorial que puede ser influenciado por varios factores que se dividen en genéticos, sociodemográficos, ambientales y clínicos según la extensa revisión de T.-K. Chao et al.⁷²

Genéticos:

- *Longitud de la repetición del trinucleótido CAG:* La longitud de la repetición del trinucleótido CAG en el gen HTT es el principal factor genético que influye en la edad de inicio y la progresión de la EH ⁷³. Cuanto mayor sea la longitud de la repetición del CAG en el alelo grande, más temprano será el inicio de la enfermedad y más rápida será su progresión. La longitud del alelo pequeño no parece influenciar la progresión.
- *Tipo de transmisión:* en algunos estudios la transmisión paterna puede anticipar una progresión más rápida en varones, aunque otros estudios no encuentran influencia.

Sociodemográficos:

- *Edad de inicio:* Aunque la edad de inicio es un factor frecuentemente relacionado a la progresión de la enfermedad, los estudios que reportan una asociación positiva son limitados y probablemente estén influidos por la repetición del triplete CAG como un factor confusor ya que esta repetición y la edad de inicio sí que muestran una fuerte correlación.
- *Género:* Algunos estudios han sugerido que las mujeres pueden presentar un fenotipo más grave y una tasa de progresión más rápida en mujeres, sobre todo en los dominios motor y funcional ⁷⁴.
- *Duración de la enfermedad:* Mientras que algunos estudios evidencian una aceleración del declive funcional en los estadios más avanzados de la enfermedad, en otros se observaba una progresión más lenta. Esta disparidad podría indicar unas tasas de progresión diferentes en distintos dominios funcionales (medidos por puntuaciones en la escala de independencia o en la TFC) durante el curso evolutivo de la EH. En los estadios iniciales, el declive funcional parece ser más rápido, mientras que en las fases más avanzadas, el deterioro en dominios cognitivos y motores sería más pronunciado.

Ambientales:

- *Estilo de vida:* Un estilo de vida cognitivamente estimulante puede promover el funcionalismo cerebral modulando la red de estado de reposo de control ejecutivo, confiriendo protección frente a la neurodegeneración. ⁷⁵
- *Nivel de actividad física:* La actividad física regular se ha asociado con una progresión más lenta de la EH. El ejercicio puede ayudar a mejorar la función cognitiva, disminuir la pérdida de masa muscular y mejorar el estado de ánimo y el bienestar emocional ⁷⁶.

- *Nutrición:* El índice de masa corporal (IMC) elevado se asoció con una tasa significativamente más lenta de deterioro funcional, motor y cognitivo, independientemente del tamaño de la repetición CAG mutante del gen HTT ⁷⁷.

Factores clínicos que influyen en la progresión de la EH

La tríada clásica que clínicamente define la enfermedad de Huntington comprende síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos. Parece evidente que estas dimensiones impactan notablemente en la funcionalidad, pero el peso relativo de cada una de ellas y sus interrelaciones no ha sido esclarecido y sigue siendo objeto de investigación. Vamos a tratar de exponer el conocimiento disponible sobre esta cuestión revisando la influencia de la sintomatología motora, cognitiva y neuropsiquiátrica sobre la funcionalidad de manera individual para luego pasar a analizar las interrelaciones entre las diversas dimensiones.

1. Síntomas motores

De acuerdo con el curso bifásico de la patología estriatal, con una pérdida inicial de las NEM de la vía indirecta seguida de una pérdida de las NEM de la vía directa, las alteraciones del movimiento en la EH pueden dividirse en una fase hipercinética con corea prominente en las primeras etapas de la enfermedad, que luego tiende a estabilizarse y una fase hipocinética caracterizada por bradicinesia, distonía, trastornos del equilibrio y de la marcha en las fases más avanzadas ^{78 79}. A pesar de su fisiopatología, los síntomas motores no siguen un patrón de cambio lineal ni en las fases prodrómicas ni en el periodo manifiesto temprano de la EH.

Su influencia sobre la funcionalidad ha sido investigada mediante el estudio individual de los distintos síntomas motores, o bien agrupándolos según el predominio del fenotipo coreico o bradicinético.

Mahant et al. ⁸⁰ estudiaron los correlatos clínicos de discapacidad y progresión de la EH en una muestra amplia de 1.026 pacientes durante una media de 2.7 años, utilizando modelos de efectos mixtos. La corea y la distonía no mostraron relación con la discapacidad aisladamente, pero sí lo hizo la puntuación motora total.

Hart et al. ⁸¹ examinaron retrospectivamente la relación entre el fenotipo motor, el cognitivo y la funcionalidad en un estudio de la cohorte REGISTRY. Los pacientes fueron clasificados como predominantemente coreicos o rígido-hipocinéticos según la puntuación motora total de la escala UHDRS. El fenotipo motor, según los resultados obtenidos, contribuyen

significativamente al funcionamiento general. Los sujetos predominantemente rígido-hipocinéticos mostraron un peor desempeño funcional.

El mismo grupo años más tarde ⁸² siguiendo durante seis años la progresión de estos dos subtipos, observó que la progresión del deterioro motor no es uniforme en ambos fenotipos y que a medida que la corea decrece y la bradicinesia aumenta, la funcionalidad empeora. La progresión del deterioro cognitivo en relación al fenotipo motor también difiere: el fenotipo coreico mostró un declive cognitivo más rápido en la fluencia verbal y en el rendimiento en el test de Stroop.

2. Síntomas cognitivos:

Las alteraciones cognitivas surgen años antes del diagnóstico de la EH ⁸³, y la progresión del deterioro cognitivo es gradual. Aunque siempre se produce deterioro cognitivo en la EH, los individuos varían en cuanto a la forma en que éste se manifiesta. Indefectiblemente, la progresión del deterioro conducirá a un cuadro que cumplirá criterios de demencia con la asociación de una pérdida funcional marcada.

La evidencia sugiere que los síntomas cognitivos pueden ser un factor importante en la progresión de la enfermedad de Huntington. No obstante, la contribución relativa de estos síntomas en relación a los motores es difícil de discernir, ya que muchos de los tests que se utilizan para evaluar la cognición tienen un fuerte componente motor.

El número de estudios transversales disponibles sobrepasa con creces el número de estudios longitudinales, lo que dificulta la determinación de las tasas de progresión de las diferentes tareas cognitivas en diferentes puntos de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en el estudio TRACK-HD, 10 de 12 resultados cognitivos mostraron evidencia de deterioro en la EH temprana ^{35 38 29}. La mayor sensibilidad a la progresión se observó en el Symbol Digit Modalities Test (que mide atención visual y velocidad psicomotora), el Test de Trazado de Círculos (integración y transformación visuomotora y espacial), y el Test de Lectura de Palabras de Stroop (velocidad psicomotora en el contexto hablado), con tamaños del efecto (en comparación con los controles) de hasta 1,00 (IC del 95%: 0,70-1,30).

Eddy et al ⁸⁴ realizaron un estudio cuyo objetivo era investigar el efecto de los déficits cognitivos en el funcionamiento diario de los pacientes, pretendiendo explorar además hasta qué punto las dificultades cognitivas de los pacientes eran independientes de sus síntomas

motores y psiquiátricos. Los resultados mostraron que la capacidad funcional estaba relacionada con medidas de atención, memoria de trabajo y velocidad de lectura.

Aunque ha sido durante años considerada el prototipo de deterioro cognitivo de características subcorticales, cada vez hay más evidencia acumulada de que los déficits cognitivos en la EH no están dominados exclusivamente por disfunciones fronto-estriatales sino que también implican daño fronto-temporal y parieto-occipital.

3. Síntomas neuropsiquiátricos:

Aunque parece imperativo entender el curso natural de los SNP en la EH, hasta donde sabemos pocos estudios han examinado estos síntomas a lo largo del tiempo (longitudinalmente) en grandes muestras. En 2012, Thompson et al ⁸⁵ estudiaron un grupo de 111 individuos durante 3 años utilizando la escala PBA-HD. La prevalencia longitudinal global de los SNP fue notablemente mayor que la observada en la primera visita, concluyendo que probablemente la importancia de los SNP se habría infraestimado. También observaron que los clusters, apatía, irritabilidad y depresión tenían unos perfiles longitudinales distintos: mientras la primera parecía progresar a lo largo de la evolución de la enfermedad, la depresión no aumentaba con el avance de la misma, y la irritabilidad sólo se incrementaba en las primeras fases, reduciéndose conforme se producía un mayor declive funcional. En base a estos resultados, los autores concluyeron que la apatía estaba estrechamente relacionada con la pérdida de funcionalidad, considerándola intrínseca a la progresión de la enfermedad, a diferencia de los clusters irritabilidad y depresión, que parecen tener un comportamiento distinto y, en consecuencia, un posible sustrato neurobiológico diferente.

Diversos estudios han analizado la relación entre la funcionalidad y los SNP. Un estudio transversal ⁸⁶(N=80) midió una puntuación neuropsiquiátrica total utilizando la Subescala Conductual de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Huntington (UHDRS-b) y analizó su asociación con la capacidad funcional en la EH mediante regresión lineal simple. Los resultados mostraron que el aumento de la puntuación total los síntomas neuropsiquiátricos se asoció a una disminución de la capacidad funcional ($r=0,35$).

Otros estudios revelan diferentes resultados en función de si los SNP fueron analizados individualmente o en clusters. Aunque el cluster apatía es el más fuertemente relacionado con la funcionalidad ^{87 88 84 89}, las OCB y la perseveración, agrupados en un cluster también se han relacionado con la progresión y la duración de la enfermedad ⁹⁰. En una revisión sistemática

reciente se concluyó que de los SNP estudiados individualmente, únicamente la depresión y la apatía están asociadas con una disminución de la capacidad funcional en la EH ⁹¹. Otros SNP, como el suicidio, la ansiedad, la agresividad, los delirios y las alucinaciones no reportaron diferencias significativas con respecto a la funcionalidad. Las conductas obsesivo/compulsivas y las perseveraciones no fueron nunca estudiadas individualmente por lo que no pueden extraerse conclusiones. Con respecto a la irritabilidad, se encontró una relación inesperada, en la que una peor irritabilidad se asocia a una mejor capacidad funcional ⁸⁶.

Interrelación funcionalidad-afectación motora-alteración cognitiva- SNP

Hasta la fecha, se han realizado pocas investigaciones para estudiar simultáneamente la interrelación entre los síntomas motores, cognitivos y SNP, así como el papel de la sintomatología neuropsiquiátrica en el inicio y la progresión de la EH, aunque algunos estudios han abordado parcialmente este tema.

Tabrizi et al ³⁸ llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo multinacional que examinó los hallazgos clínicos y biológicos de la progresión de la enfermedad en individuos con EH premanifestada y EH en estadio inicial. Además de otras medidas relacionadas con la neuroimagen, la cognición y los síntomas motores, utilizaron la puntuación de conducta compuesta de la escala de Evaluación de Problemas de Conducta (PBA) para examinar los cambios neuropsiquiátricos asociados a la pérdida de capacidad funcional. Descubrieron que el afecto, la irritabilidad y la apatía se asociaban significativamente con el deterioro de la capacidad funcional total (CFT) en la EH temprana.

Dorsey et al ⁹² estudiaron el cambio longitudinal de las características clínicas en individuos con EH y controles sanos, midiendo el movimiento, la cognición, el comportamiento y la función utilizando la Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Huntington (UHDRS), el Mini-Examen del Estado Mental, el índice de masa corporal (IMC) y las constantes vitales. 366 participantes tenían al menos 3 años de datos longitudinales, lo que permitió cuantificar la tasa anual de deterioro de estas dimensiones. Con respecto al SNP, el producto medio de las puntuaciones de frecuencia y gravedad de la conducta de la subescala de conducta de la UHDRS aumentó 0,6 puntos al año, en comparación con un aumento medio de 0,2 puntos al año en el grupo de control.

Van Duijn et al ⁹³ investigaron la evolución de los factores de irritabilidad, depresión y apatía extraídos de la escala PBA durante un periodo de seguimiento de 2 años en 121 portadores de

la mutación de la EH, 75 de ellos con EH manifiesta. De los tres factores de la PBA, se encontró una puntuación más baja después de 2 años de seguimiento para el factor de depresión de la PBA, que disminuyó en 4,3 puntos, mientras que las puntuaciones de irritabilidad y apatía no cambiaron significativamente.

1.9 TRATAMIENTO DE LA EH

1.9.1 TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Actualmente, no existe cura para la enfermedad de Huntington y los tratamientos disponibles solo pueden aliviar algunos de sus síntomas. Sin embargo, en los últimos años se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos para probar diferentes enfoques terapéuticos^{94 95 96 97}. Entre ellos destacan aquellos dirigidos a la reducción de la expresión de la HTTm, como las terapias de silenciamiento de la expresión de ARN mensajero mediante oligonucleótidos antisentido y ARN de interferencia, y las técnicas dirigidas a interactuar directamente con el ADN, como la utilización de represores transcripcionales de dedos de zinc y las técnicas edición de genes con métodos CRISPR-Cas9. La administración de estas terapias es especialmente compleja que precisa métodos invasivos como la administración intratecal o a través de vectores virales.

Las terapias de silenciamiento utilizan pequeñas moléculas llamadas oligonucleótidos antisentido (ASO, por sus siglas en inglés) que se dirigen específicamente al ARN mensajero (ARNm) de la proteína mutante causante de la enfermedad. El ASO se une al ARNm y lo degrada, lo que disminuye la producción de la proteína mutante y reduce su toxicidad. Los ASO se administran directamente en el sistema nervioso central (SNC), generalmente a través de la inyección intratecal en el líquido cefalorraquídeo. Varios ensayos clínicos están actualmente en curso utilizando esta aproximación terapéutica.

1.9.2 TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

1.9.2.1 Tratamiento de los síntomas motores:

El único tratamiento con indicación en su ficha técnica para el tratamiento de la alteración del movimiento es la tetrabenazina. La tetrabenazina actúa disminuyendo la cantidad de dopamina en el cerebro al inhibir específicamente un tipo de transportador vesicular de dopamina, conocido como VMAT2 (transportador de monoaminas tipo 2). Este transportador es responsable de almacenar y liberar dopamina en las terminales nerviosas. Al bloquear la

VMAT2, la tetrabenazina reduce la cantidad de dopamina disponible para su liberación en la sinapsis, lo que disminuye los movimientos involuntarios de la EH.

Además de la tetrabenazina, existen otros fármacos que se han utilizado para tratar la alteración del movimiento en la Enfermedad de Huntington. Algunos de ellos son:

- Antipsicóticos atípicos: Algunos antipsicóticos atípicos como la risperidona y la olanzapina se han utilizado para tratar los síntomas motores de la Enfermedad de Huntington, aunque su eficacia en el control del movimiento es limitada.
- Benzodiacepinas: Las benzodiacepinas como el clonazepam se han utilizado para tratar la mioclonía en pacientes con Enfermedad de Huntington.
- Baclofeno: El baclofeno es un relajante muscular que puede ayudar a reducir la rigidez muscular y los espasmos asociados con la Enfermedad de Huntington.
- Amantadina: es un fármaco que originalmente se utilizó para tratar la influenza A, pero que también se ha utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento, incluida la enfermedad de Huntington. La amantadina actúa principalmente sobre los receptores de glutamato, pero también puede tener efectos sobre los receptores de dopamina, específicamente por lo receptores de dopamina D2 y D3. Se cree que la actividad de la amantadina sobre estos receptores puede contribuir a sus efectos beneficiosos sobre la función motora y la reducción de la discinesia.

Dada la variabilidad de la práctica clínica y la escasa evidencia generada en las revisiones sistemáticas llevadas a cabo, en 2011 se realizó una encuesta internacional en la que se estableció un algoritmo para el tratamiento de la corea en la EH ⁹⁸.

En la figura 6 se expone el algoritmo de tratamiento de la corea en la EH

Algorithm for the treatment of chorea in Huntington's disease

Antipsychotic (APD)

First choice if co-morbid:

- psychosis
- active depression
- aggressive behaviors
- non-compliance

Step 1. Start with low dose

| | |
|--------------|--------------|
| olanzapine | (2.5-10 mg) |
| risperidone | (0.5-2 mg) |
| haloperidol | (0.5-2 mg) |
| quetiapine | (25-200 mg) |
| tiapride* | (50-200 mg) |
| aripiprazole | (2-15 mg) |
| sulpiride* | (100-600 mg) |

*tiapride, sulpiride available in Europe

Advise twice daily dosing to minimize side effects and at least a 2-week interval prior dose increase

Step 2. Dose optimization

Go slow and gentle: goal is to decrease, not eliminate, chorea

Reassess response and side effects at each dose increment

Side effects are dose related; higher incidence when added to TBZ, SSRI, AED

Side effects:

- sedation
- Parkinsonism
- apathy
- cognitive impairment
- akathisia (motor and psychic restlessness)
- metabolic syndrome
- swallowing impairment
- tardive dyskinesia
- neuroleptic syndrome (can occur with rapid dose escalation or lowering)

Frequency of specific side effects varies by drug (see text).

Step 3. Combination therapy

Add BZD if anxiety-related

Add TBZ with attention to increased side effects

Abbreviations

| | |
|------|-------------------------------------|
| AED | mood stabilizing antiepileptic drug |
| APD | antipsychotic |
| BZD | benzodiazepine |
| SSRI | serotonin reuptake inhibitor |
| TBZ | tetrabenazine |

Tetrabenazine (TBZ)

Avoid if co-morbid:

- psychosis
- active depression
- aggressive behaviors
- non-compliance

Step 1. Start with 12.5 mg/day

Elimination half life varies greatly among individuals from 2-8 hours, and will ultimately require 2-4 doses per day. Because chorea abates with sleep, bedtime dosing is usually not helpful unless chorea interferes with sleep.

If used with SSRI avoid fluoxetine, paroxetine which can prolong half-life (see text)

Goal is to decrease chorea severity, not to eliminate it.

Step 2. Dose optimization

Go slow, by 12.5mg/day increments. Though the manufacturer suggests 1-week dosing intervals, most experts use 2 or more weeks before increasing dose. Reassess for response and side effects at each dose increment.

Therapeutic dosage variable (12.5-75 mg/day). Referral to specialist advised for higher dosing.

Side effects are dose related, with higher incidence of side effects when used with SSRI, AED, or APD:

- sedation
- depression
- suicidal behaviors
- Parkinsonism
- apathy
- swallowing impairment
- akathisia
- neuroleptic syndrome

Stop the drug for suicidal behavior.

Decrease dosage for control of other side effects.

Add or increase SSRI for TBZ-associated depression.

Step 3. Combination therapy

Add BZD if anxiety-related

Add APD with attention to increased side effects

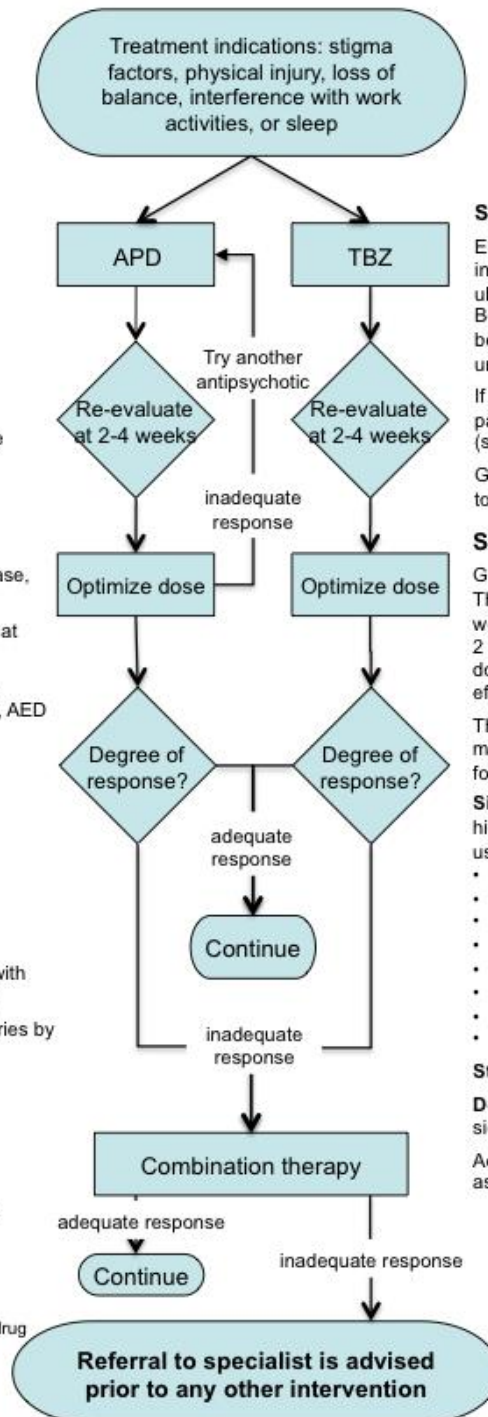


Fig 6. Tratamiento de la corea. Fuente ⁹⁸

1.9.2.3 Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos

No existe ningún fármaco con indicación en ficha técnica para el tratamiento de los SNP en la EH. Como en otras enfermedades neuropsiquiátricas los tratamientos se utilizan extrapolando su eficacia en otras enfermedades psiquiátricas. Por ejemplo, el uso de antidepresivos para los síntomas afectivos de la EH, ansiolíticos para la ansiedad, irritabilidad, alteración del sueño o antipsicóticos en los delirios y/o alucinaciones. A pesar de su frecuencia extremadamente elevada en la EH y su impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y de los cuidadores, son escasos los estudios que se han realizado para evaluar la eficacia de los tratamientos psiquiátricos en los distintos SNP característicos de la enfermedad y, en general, se han realizado sobre muestras muy pequeñas, siendo escasa la evidencia generada. Es importante resaltar la influencia que diversos factores pueden tener sobre la expresión clínica de los SNP, entre los que se encuentran rasgos premórbidos de personalidad, estilos de afrontamiento, factores ambientales y, sobre todo en las fases intermedias y avanzadas de enfermedad, de comorbilidades que impactan el bienestar, como el dolor, la incapacidad para expresarse que genera frustración y el equilibrio homeostático del organismo, cuya alteración por diversos factores contribuye a la aparición de delirium. En muchas ocasiones, detectar y tratar a tiempo las comorbilidades propias de estas fase de enfermedad, tales como infecciones urinarias, respiratorias, alteraciones en el ritmo deposicional, deshidratación, pueden ser muy eficaces para mejorar la alteración conductual.

Ante la ausencia de estudios basados en la evidencia, la elaboración de guías clínicas basadas en consenso de expertos ha constituido una opción aceptable para recomendar pautas de tratamiento de los diversos SNP. En concreto, mediante este método se han publicado guías de tratamiento de la irritabilidad ⁹⁹, las conductas obsesivo compulsivas ¹⁰⁰, la agitación, la ansiedad, apatía, psicosis y trastornos del sueño ¹⁰¹.

Las recomendaciones generales de tratamiento de los SNP en la EH incluyen:

- Es importante obtener información específica de cada síntoma del propio paciente, pero también del cuidador.
- Considerar la coexistencia de otra sintomatología psiquiátrica con el SNP a tratar.
- Considerar comorbilidades médicas así como los tratamientos que puedan contribuir a la presentación del SNP.

- Identificar factores ambientales que puedan actuar como desencadenantes o moduladores. Educar a los cuidadores en su manejo, así como en la naturaleza y presentación de los SNP.
- La elección de los fármacos estará condicionada por la coexistencia de síntomas y la fase de enfermedad.
- Consultar con un PQ con experiencia en la NPQ de la EH si hay resistencia al tratamiento
- Revisión continua del tratamiento en cada visita y plantear una disminución de las dosis utilizadas siempre que sea posible toda vez que en ocasiones algunos efectos secundarios son difícilmente distinguibles de la evolución de la enfermedad

A continuación haremos un repaso a las recomendaciones de tratamiento de los distintos SNP dividiéndolas en recomendaciones generales, de tratamiento conductual y farmacológicas:

Recomendaciones para el tratamiento de la agitación:

Recomendaciones generales:

- Identificar y tratar condiciones médicas comórbidas que pueden precipitar agitación aguda que incluyen causas infecciosas, metabólicas, tóxicas, relacionadas con drogas, uso de sustancias u otras causas médicas de delirium
- Trate de inmediato la irritabilidad u otros síntomas psiquiátricos coexistentes y los trastornos del sueño en la EH como estrategia preventiva para la agitación.
- Modifique los factores ambientales que pueden contribuir a la agitación, incluidos el ruido excesivo u otra sobreestimulación, el dolor y otras necesidades de comodidad no satisfechas y las amenazas mal percibidas.

Recomendación de tratamiento conductual

- Proporcionar información educativa a los cuidadores sobre las estrategias conductuales que pueden disminuir o prevenir los comportamientos de agitación.
- Cuando no es una amenaza para sí mismo o para los demás, la respuesta inicial preferida es proporcionar un espacio seguro y tranquilo, tiempo para calmarse y un apoyo verbal suave.

Recomendaciones farmacológicas

- Para la agitación aguda que no responde a las estrategias conductuales, las opciones farmacológicas preferidas incluyen el uso de una benzodiazepina o un fármaco antipsicótico.
- Para la agitación crónica caracterizada por angustia recurrente y continua, o amenaza continua de daño a sí mismo o a otros, las opciones farmacológicas incluyen un antipsicótico o un fármaco antiepiléptico estabilizador del estado de ánimo.
- Considere una prueba de medicamentos para el dolor cuando otras terapias hayan fallado para la agitación en personas que no pueden comunicar verbalmente la causa de la angustia.

Recomendaciones para el tratamiento de la ansiedad:

Recomendaciones generales de tratamiento

- Tratar los síntomas psiquiátricos coexistentes o las afecciones médicas comórbidas que puedan contribuir a la ansiedad.
- Modificar los factores ambientales que puedan contribuir a la ansiedad.

Recomendación de terapia conductual

- Ofrecer terapia conductual psicológica como primer paso en el tratamiento de las personas con ansiedad en estadios tempranos.

Recomendaciones de tratamiento farmacológico

- Un fármaco ISRS es la opción farmacológica preferida para el tratamiento de la ansiedad cuando se presenta como síntoma aislado o cuando coexisten depresión o conductas obsesivas perseverativas.
- Debe advertirse de la posible exacerbación a corto plazo de la ansiedad cuando se inicia un ISRS.
- Si se produce una exacerbación, puede ser conveniente añadir un tratamiento de corta duración (una o dos semanas) con una benzodiazepina.
- Los fármacos serotoninérgicos alternativos (ISRS, ISRS, clomipramina) son opciones farmacológicas si el ISRS inicial es ineficaz o no se tolera.
- La mirtazapina es una opción farmacológica, sobre todo si coexisten trastornos del sueño.

- Un antipsicótico es una opción farmacológica, especialmente si es necesario para el tratamiento de la corea coexistente.
- La clomipramina es una opción farmacológica, sobre todo si es necesaria para los comportamientos obsesivos perseverativos coexistentes.
- Se desaconseja el uso prolongado de benzodiazepinas en pacientes ambulatorios con EH a menos que hayan fracasado todas las demás opciones.

Recomendaciones para el tratamiento de la apatía:

Recomendaciones generales

- Diferenciar la apatía del deterioro de la capacidad del individuo para realizar tareas motoras o cognitivas.
- Considerar la reducción de la dosis de medicamentos (prescritos para otros síntomas) que puedan contribuir a la apatía.
- Tratar la depresión coexistente que pueda contribuir a la apatía.

Recomendaciones conductuales

- Proporcionar estímulos y animar a realizar actividades sociales y físicas adaptadas al individuo.

Recomendaciones farmacológicas

- Un antidepresivo es la opción farmacológica preferida cuando hay dificultad para diferenciar la apatía por depresión de la apatía por EH.
- Considerar la posibilidad de probar un antidepresivo activador o un fármaco estimulante como opciones farmacológicas para el individuo no deprimido.
- Debe advertirse del posible empeoramiento de la irritabilidad y de los trastornos del sueño cuando se prescriba un antidepresivo activador o un fármaco estimulante.

Recomendaciones para el tratamiento de la psicosis en la EH

Recomendaciones generales de tratamiento

- Identificar y tratar las condiciones médicas comórbidas que pueden precipitar la aparición aguda de síntomas psicóticos que incluyen enfermedades infecciosas,

metabólicas, tóxicas, relacionadas con drogas, uso de sustancias u otras enfermedades o psicosis aguda/delirio.

- Tratar los síntomas psiquiátricos coexistentes de la EH, incluidos los trastornos obsesivos perseverativos y del sueño.
- Modificar los factores ambientales externos que puedan contribuir a la angustia de los síntomas psicóticos.

Recomendaciones farmacológicas

- Un fármaco antipsicótico es el tratamiento farmacológico de primera línea para la psicosis en la EH. Debe utilizarse un antipsicótico alternativo cuando los síntomas psicóticos no se hayan controlado adecuadamente con el fármaco inicial.
- Se desaconseja superar la dosis máxima recomendada de cualquier antipsicótico.
- Se desaconseja combinar fármacos antipsicóticos, reservándose únicamente para las presentaciones más graves de psicosis en la EH.
- Considerar la clozapina cuando los síntomas psicóticos no hayan respondido adecuadamente a otros antipsicóticos en aquellas situaciones en las que sea posible realizar análisis de sangre a intervalos.
- Reevaluar regularmente la necesidad continuada de un antipsicótico porque muchos de los efectos adversos de estos fármacos son difíciles de distinguir de aspectos de la progresión de la enfermedad.

Recomendaciones para el tratamiento de los trastornos del sueño en la EH

Recomendaciones generales

- Tratar las enfermedades comórbidas, los síntomas psiquiátricos coexistentes, el dolor o el consumo de sustancias que puedan contribuir a la alteración del sueño en la EH.
- Evaluar y ajustar la dosificación de los fármacos que puedan contribuir a la somnolencia diurna o al insomnio nocturno.

Recomendaciones de tratamiento conductual

- Proporcionar información sobre una buena higiene del sueño como paso inicial para tratar las alteraciones del sueño.

Recomendaciones de tratamiento farmacológico

- La melatonina es una opción farmacológica especialmente cuando existe un patrón de sueño desordenado por el ritmo circadiano.
- Los antidepresivos sedantes como la mirtazapina o la trazodona son opciones farmacológicas para tratar los trastornos del sueño en la EH.
- Los neurolépticos sedantes como la olanzapina y la quetiapina son opciones farmacológicas para tratar los trastornos del sueño en la EH.
- La clomipramina es una opción farmacológica si este fármaco es necesario para el tratamiento de los síntomas obsesivos perseverativos coexistentes.
- Se desaconseja el uso de benzodiazepinas en pacientes ambulatorios a menos que hayan fracasado todas las demás opciones.

Recomendaciones para el tratamiento de la irritabilidad

Recomendaciones generales y de tratamiento conductual

- Ajuste de expectativas: Los cuidadores deben tener expectativas adecuadas sobre las capacidades y necesidades del paciente. Algunos pacientes con EH con altos niveles de síntomas tienen grandes dificultades para controlar las conductas de irritabilidad y no se debe esperar que controlen los síntomas de forma consistente.
- Prevención: Si hay situaciones que desencadenan conductas de irritabilidad (por ejemplo, hablar de la capacidad para conducir o de fumar cigarrillos), es mejor evitar estos temas. Es mejor establecer y mantener horarios y rutinas regulares. Identificar y tratar las fuentes de malestar físico y emocional, como el dolor, el hambre, la sed, la dificultad para comunicarse, la frustración por el fracaso de las capacidades, el aburrimiento y el cambio inesperado de la rutina.
- Redirección: La redirección es la estrategia ambiental más utilizada. Puede consistir en cambiar de tema, iniciar una nueva actividad, trasladarse a otra habitación, colocar un objeto interesante (por ejemplo, una moneda) en la mano del paciente como distracción, y cosas similares.
- Respuesta calmada: Enfrentarse o discutir con el paciente puede aumentar la gravedad de la irritabilidad hasta niveles agresivos. Cualquier discusión sobre el acontecimiento que desencadena este comportamiento debe esperar hasta que el paciente se calme.

En la figura 7 se expone el algoritmo de tratamiento de la irritabilidad en la EH ⁹⁹

Algorithm for the treatment of irritability in Huntington's disease

Serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

First choice drug for:

- non-emergent irritability
- comorbid depression
- comorbid anxiety
- comorbid obsessive-compulsive behaviors

Step 1. Start with low dose

| | |
|--------------|---------|
| citalopram | (20 mg) |
| sertaline | (50 mg) |
| paroxetine | (20 mg) |
| fluoxetine | (20 mg) |
| escitalopram | (10 mg) |

Though many survey experts chose 4 weeks or more, the authors suggest a shorter 2-4 week dosing interval.
Check for adherence

Step 2. Dose optimization

Symptom control often requires mid to high level dosing

| | |
|--------------|-------------|
| citalopram | (20-40 mg) |
| sertaline | (50-200 mg) |
| paroxetine | (20-60 mg) |
| fluoxetine | (20-60 mg) |
| escitalopram | (10-20 mg) |

Reassess response and side effects at each dosage increment
Check for adherence

Step 3. Alternate mono- or combination therapy

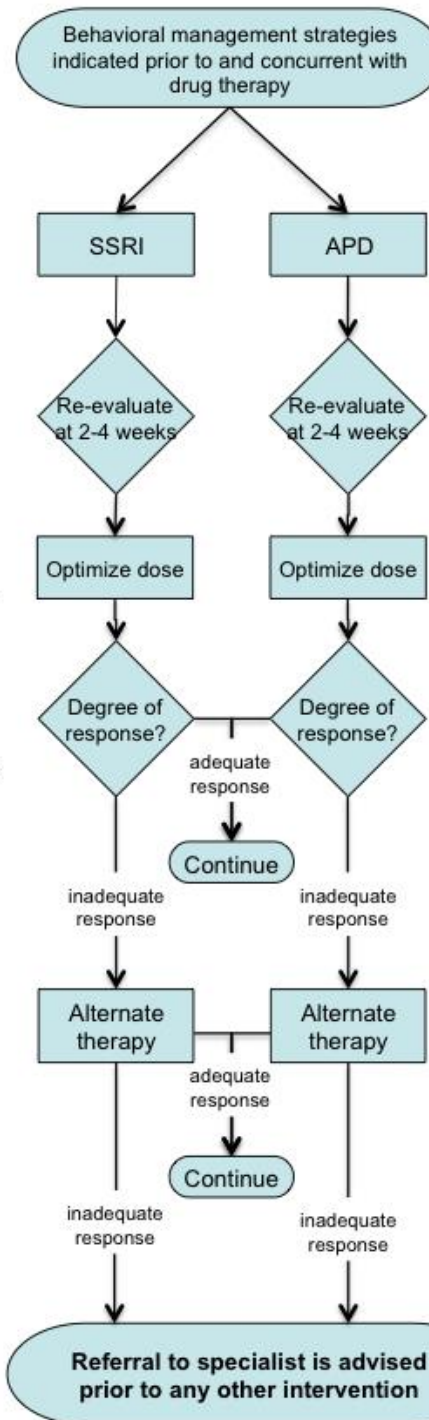
If inadequate response to SSRI, experts chose the following alternatives (listed in order of preference):

- add APD
- add AED
- switch to another SSRI
- switch to APD
- switch to AED
- add BZD
- switch to BZD

Authors suggest trial of propranolol

If response remains inadequate, authors suggest second trial of switching drugs within class

Check for adherence



Antipsychotic (APD)

First choice drug for:

- severe aggressive behaviors
- comorbid psychosis
- comorbid impulsivity

Alternative choice drug for:

- less severe irritability

Step 1. Start with low dose

| | |
|-------------|--------------|
| olanzapine | (2.5-10 mg) |
| risperidone | (0.5-2 mg) |
| haloperidol | (0.5-2 mg) |
| quetiapine | (25-200 mg) |
| tiapride* | (50-200 mg) |
| sulpiride* | (100-600 mg) |

*tiapride, sulpiride available in Europe

Check for adherence

Step 2. Dose optimization

•urgent as outpatient: 2-3 days - weekly

•less severe: 2-4 weeks

Reassess response and side effects at each dose increment

Check for adherence

Step 3. Alternate mono- or combination therapy

If inadequate response to APD, experts chose the following alternatives (listed in order of preference):

- switch to another APD
- add SSRI
- add AED
- add BZD
- switch to AED
- switch to SSRI

If response remains inadequate, authors suggest second trial of switching drugs within class

Check for adherence

Abbreviations

| | |
|------|--|
| AED | mood stabilizing anti epileptic drug |
| APD | antipsychotic |
| BZD | benzodiazepine |
| SSRI | selective serotonin reuptake inhibitor |

Recomendaciones para el tratamiento de las conductas obsesivo compulsivas (perseverativas)

Recomendaciones generales y de tratamiento conductual

- **Expectativas:** Es importante que los familiares y otros cuidadores tengan expectativas adecuadas sobre las capacidades y necesidades del paciente. Algunos pacientes con EH con altos niveles de sintomatología tienen grandes dificultades para controlar los OCB y no se debe esperar que controlen sus síntomas. Es posible que no respondan de forma rápida y coherente a las estrategias que se enumeran a continuación.
- **Prevención:** Si hay situaciones que evocan conductas perseverativas (por ejemplo, hablar de la capacidad de conducir o de fumar cigarrillos), lo mejor es evitar estos temas.
- **Redirección:** La redirección es la estrategia ambiental más utilizada. Puede consistir en cambiar de tema, iniciar una nueva actividad, trasladarse a otra habitación, colocar un objeto interesante (por ejemplo, una moneda) en la mano del paciente como distracción, y cosas similares.
- **Establecer límites:** A veces es útil establecer un límite a la actividad perseverativa y luego insistir en que se ponga fin a la actividad; sin embargo, es poco probable que esto funcione en pacientes gravemente deteriorados o en aquellos con una perspicacia extremadamente pobre.
- **Terminación dramática:** Puede ser útil terminar dramáticamente un tema o una actividad. Por ejemplo, escriba el tema en una tarjeta y rómpala diciendo: "Hemos terminado con esto; se acabó; ¡ya no más!" y luego pase a una nueva actividad.
- **Modificar gradualmente la actividad:** Una posibilidad es que los cuidadores se incorporen a la actividad con el paciente y añadan gradualmente actividades para redirigir el comportamiento. Por ejemplo, a un paciente que persevera en reorganizar los objetos de la casa se le podría indicar gradualmente que limpie el polvo de la habitación.
- **Ignorar:** Si el comportamiento perseverativo se ha desarrollado para llamar la atención de los cuidadores u otras personas, ignorar el comportamiento dejará de reforzarlo positivamente. Sin embargo, ignorar la perseveración puede dar lugar a agresiones o arrebatos de los pacientes que se sienten frustrados, y puede no ser útil en muchas personas con EH.

En la figura 8 se expone el algoritmo de tratamiento de las conductas obsesivo compulsivas en la EH¹⁰⁰

Algorithm for the treatment of OCBs in Huntington's disease

Serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

First choice drug for OCBs

Step 1. Start with low to moderate dose

| | |
|--------------|---------|
| citalopram | (20 mg) |
| sertaline | (50 mg) |
| paroxetine | (20 mg) |
| fluoxetine | (20 mg) |
| escitalopram | (10 mg) |

Though many survey experts chose 2-4 weeks or more, the authors suggest a shorter 1-4 week dosing interval

Check for adherence

Step 2. Dose optimization

Symptom control often requires mid to high level dosing

| | |
|--------------|-------------|
| citalopram | (20-40 mg) |
| sertaline | (50-200 mg) |
| paroxetine | (20-60 mg) |
| fluoxetine | (20-60 mg) |
| escitalopram | (10-20 mg) |

Reassess response and side effects at each dosage increment

Check for adherence

Step 3. Alternate mono- or combination therapy

If inadequate response to SSRI, experts chose the following alternatives (listed in order of preference):

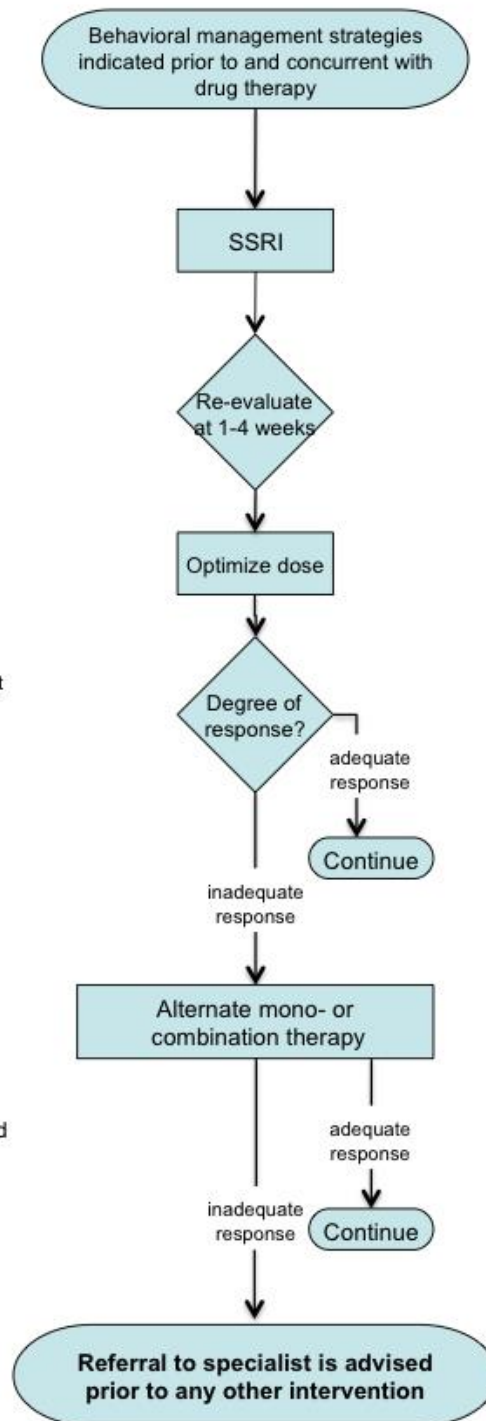
- switch to another SSRI
- switch to CMI
- add CMI
- add APD
- switch to SNRI
- switch to APD
- add BZD

If response remains inadequate, authors suggest second trial of switching drugs within class

Check for adherence

Abbreviations

| | |
|------|---|
| APD | antipsychotic |
| BZD | benzodiazepine |
| CMI | chlomipramine |
| SNRI | serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor |
| SSRI | selective serotonin reuptake inhibitor |



2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

La historia natural de la EH está siendo investigada en profundidad gracias a la existencia de esfuerzos colaborativos internacionales que han logrado reclutar grandes cohortes de individuos en diversos estudios que abarcan desde la fase preclínica hasta la fase manifiesta de enfermedad (COHORT¹⁰², REGISTRY⁶⁰, PHAROS¹⁰³, Enroll-HD¹⁰⁴, PREDICT³⁷, TRACK-HD³⁵). Además de evaluar variables clínicas motoras, cognitivas, neuropsiquiátricas y funcionales de manera periódica con una estricta metodología para observar su progresión en el tiempo, incluyendo además factores ambientales y sociodemográficos, en los últimos años también se han llevado a cabo estudios de biomarcadores en LCR, en plasma y estudios de neuroimagen, que han contribuido a aumentar el conocimiento de la enfermedad de manera notable gracias a la inmensa cantidad de datos generados.

Con el objetivo de encontrar tratamientos modificadores de la enfermedad, los datos obtenidos se han utilizado para mejorar el diseño de los ensayos clínicos, optimizar las cohortes de estudio e identificar posibles medidas de los resultados de los ensayos que sean sensibles a los cambios relacionados con la enfermedad.

A pesar de los innegables avances realizados, quedan todavía incógnitas que deben ser investigadas y que, además del impacto que puedan suponer en la EH, pueden ser importantes para otros campos de investigación en enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas.

Como se ha explicado en la introducción, la fisiopatología de la enfermedad apunta al papel crucial de la HTTm, pero el papel de otras proteínas, como la tau, en la expresión de la enfermedad está siendo investigada.

La disposición de un test predictivo que determina con exactitud el número de tripletes CAG, cuya expansión es responsable de la aparición de la HTTm fue un hito que ha permitido conocer a través de múltiples estudios clínicos y de neuroimagen las alteraciones funcionales y estructurales, así como los cambios en la capacidad cognitiva y la conducta que se producen en el periodo premanifiesto de la EH, y que incluso están modificando su propia concepción, con nuevas propuestas de clasificación diagnóstica y estadiaje. El estudio la progresión de la enfermedad ha mostrado que ésta se ve influenciada notablemente por factores como la longitud del triplete CAG, que explica aproximadamente el 56% de la variabilidad en la edad de aparición y también se correlaciona con la progresión de los déficits motores y cognitivos pero que otras variables clínicas y ambientales también pueden jugar un papel destacado.

Los cambios observados en la neuropatología, en la neurotransmisión y la afectación de circuitos cerebrales a lo largo de la progresión de la EH dibujan una trayectoria que se inicia con cambios del funcionalismo neuronal a nivel molecular, con agregación de HTT^m y muerte celular, cambios en el funcionamiento de los circuitos cerebrales, alteraciones de los mecanismos compensatorios de esa disfunción, deterioro estructural de zonas subcorticales del cerebro, propagación del deterioro a otras áreas corticales, con la subsiguiente alteración de nuevos circuitos cerebrales.

A nivel sintomático, todas las alteraciones descritas en el párrafo anterior pueden tener un correlato a nivel de la alteración de la capacidad cognitiva del individuo, la aparición de cambios en su conducta, el deterioro del control motor y, finalmente el impacto creciente en su pérdida de funcionalidad.

Se ha visto que la neuropatología de la EH evoluciona con unos patrones temporales concretos, iniciando su afectación a nivel del núcleo estriado e incrementándose gradualmente a lo largo de sus ejes antero-posterior, latero-mediales y ventro-dorsal, estableciendo un gradiente caudo-rostral, dorso-ventral y medio-lateral. Este gradiente de degeneración del estriado se ha intentado correlacionar con la aparición de los distintos síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos característicos de la enfermedad. Los resultados de las investigaciones muestran un espectro sintomático de la EH muy variable, con diversos fenotipos que parecen evolucionar de manera diferente a largo del tiempo. El comportamiento desigual de los fenotipos motores coreico o bradicinético, la diferente afectación de tareas cognitivas en los estadios iniciales o avanzadas, la expansión de la afectación de áreas cerebrales subcorticales o corticales demostradas en estudios de neuroimagen son ejemplo de esta variabilidad.

A lo largo de la historia natural de la enfermedad observamos interrelaciones de las dimensiones sintomáticas clásicamente descritas. Los síntomas motores y cognitivos parecen tener una asociación significativa con la progresión de la EH, aunque el papel de los síntomas neuropsiquiátricos está menos esclarecido.

El estudio de la sintomatología psiquiátrica ha sido especialmente compleja. Vamos a enumerar las razones que justifican esta complejidad y a justificar la necesidad de nuestros estudios.

En primer lugar, los síntomas psiquiátricos reportados en los estudios *no son específicos* de la EH sino que pueden presentarse en el espectro de la conducta humana no patológica (irritabilidad, ansiedad, cambios de humor...) y pueden asimismo ser reactivos a una situación de estrés crónico de las personas a riesgo de padecer EH. Además, los SNP de la EH también pueden presentarse en otras enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. No está dilucidado hasta qué punto algunos de los síntomas neuropsiquiátricos son producto de la alteración de procesos neurobiológicos subyacentes, son un mecanismo de compensación ante las pérdidas que los sujetos sufren en sus capacidades motoras, cognitivas y/o funcionales, o si estos mecanismos coexisten.

En segundo lugar, los *estudios de evaluación de los SNP han utilizado metodologías diversas*, por lo que los resultados no son comparables. Se han utilizado escalas que o bien miden los SNP de manera individual o bien lo hacen agrupándolos en clústeres. La diversidad de escalas utilizadas, la gran mayoría no diseñadas para su uso en EH, las diferentes poblaciones en las que se han llevado a cabo (estadios prodrómicos, distintas etapas dentro de la fase manifiesta) y los diferentes métodos para puntuar los síntomas (puntuaciones absolutas de cada síntoma, producto de sus puntuaciones de gravedad y frecuencia, sumatorios de las anteriores) hacen muy difícil la comparación de resultados y la extracción de conclusiones. En nuestro medio no se dispone de una escala validada al castellano para la evaluación de los SNP

En tercer lugar, es *necesario contar con estudios longitudinales* que nos ayuden a comprender la evolución de los SNP a lo largo de la enfermedad. La progresión de las disfunciones en los sistemas de neurotransmisión podría explicar la aparición de SNP en distintas fases de la enfermedad. Se han realizado múltiples estudios transversales, pero los longitudinales son escasos.

En cuarto lugar, para comprobar si los SNP presentan también un patrón de progresión característico y si éste está o no relacionado con otros síntomas de la EH *es necesario estudiar las asociaciones de los SNP con otras variables clínicas y biológicas a lo largo del tiempo*. Aunque varios estudios han analizado la prevalencia y progresión de los síntomas nucleares de la EH, la relación a lo largo de la enfermedad entre los SNP y las otras dimensiones clínicas de la misma (motora, cognitiva y funcional) ha sido menos estudiada, obteniéndose además resultados dispares. Las asociaciones entre los SNP y otros factores vinculados al debut y a la progresión de la EH (CAG, tipo de herencia, género, estado nutricional, duración de la enfermedad) no han sido suficientemente investigadas.

2.1 OBJETIVOS e HIPÓTESIS DE LOS ESTUDIOS

Esta tesis consta de dos estudios que tratan, en primer lugar, de disponer de un instrumento validado al castellano de evaluación de los SNP en la EH, la PBA-s y, en segundo lugar, de analizar la asociación de la sintomatología neuropsiquiátrica con aspectos motores, cognitivos y funcionales de la EH, así como con variables relacionadas con su inicio clínico y progresión en una amplia muestra de pacientes para aportar mayor evidencia en este campo.

Estudio 1. VALIDACIÓN AL CASTELLANO DE LA ESCALA PROBLEM BEHAVIOR ASSESSMENT-SHORT (PBA-s).

Justificación del estudio 1

Los SNP son muy frecuentes en la EH. Su evaluación y seguimiento durante la progresión de la enfermedad son cruciales para ampliar el conocimiento de la historia natural de la EH y para valorar de manera sistemática la eficacia de las intervenciones terapéuticas llevadas a cabo. Se recomienda que la escala PBA-s sea utilizada en aquellos estudios que evalúen SNP en la EH, habiéndose incorporado como elemento obligatorio en el mayor estudio de seguimiento de cohortes que se está llevando a cabo en la actualidad en la población con EH: Enroll-HD. Ya que España y otros países de habla hispana participan en el mencionado estudio, se hace imprescindible validar al español la PBA-s.

Objetivos

- Validar al español el Problem Behavior Assessment short (PBA-S), analizando sus propiedades psicométricas.

Hipótesis

- La versión en español de la PBA-S es una escala válida y fiable para la medición de la gravedad y frecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EH.

Estudio 2. ANÁLISIS LONGITUDINAL DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON EH MANIFIESTA.

Los resultados del estudio 1 sugieren una asociación de los SNP con la funcionalidad. Se hace necesario obtener una muestra más representativa de la población y un análisis pormenorizado de las asociaciones de los SNP con variables clínicas y de progresión de la enfermedad que arrojen pistas sobre su fisiopatología.

Objetivo

Analizar la asociación en su progresión longitudinal de los SNP con aspectos motores, cognitivos y funcionales de la EH, así como con variables relacionadas con su debut clínico y progresión en una muestra representativa de pacientes con EH manifiesta.

Hipótesis:

- Los SNP se asocian con la pérdida de funcionalidad en la EH.
- Los SNP relacionados con las funciones frontales se asocian con sintomatología cognitiva disejcutiva.

2.2 METODOLOGIA

Estudio 1. VALIDACIÓN AL CASTELLANO DE LA ESCALA PROBLEM BEHAVIOR ASSESSMENT-SHORT (PBA-s)

Diseño y participantes

Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional multicéntrico, reclutándose ciento diecisiete participantes. El proceso de reclutamiento se llevó a cabo mediante una colaboración entre investigadores españoles dentro de la Red Europea de Enfermedad de Huntington

El grupo de participantes estaba compuesto por 117 sujetos categorizados en cinco grupos: personas en riesgo de HD, portadores de mutación de expansión premanifiesta, pacientes con HD manifiesta, controles negativos de expansión y controles sin antecedentes familiares de HD, siguiendo la estructura del estudio REGISTRY. En nuestra muestra, 77 participantes eran pacientes con HD manifiesta, nueve personas estaban en riesgo, 12 eran portadores asintomáticos y 19 eran controles.

Medidas

Se utilizaron una hoja de datos sociodemográficos y tres cuestionarios: PBA-s, Capacidad Funcional Total (TFC) de UHDRS e Inventario Neuropsiquiátrico (NPI). La hoja de datos sociodemográficos proporcionó información sobre muchas características del grupo, incluyendo: edad, género, nivel educativo y otras variables, como el número de repeticiones de CAG cuando fue apropiado, la etapa de la enfermedad y la categoría del evaluador.

Procedimiento

El proceso de validación se llevó a cabo siguiendo los enfoques metodológicos recomendados para la traducción, adaptación y validación intercultural de instrumentos de investigación

Para evaluar la fiabilidad, se grabaron en vídeo 30 entrevistas. Un evaluador revaluó su propia entrevista después de un mes para medir la fiabilidad intraentrevista, y dos evaluadores diferentes evaluaron sus entrevistas de forma independiente para evaluar la fiabilidad interentrevistador. También se midió la validez concurrente. Para ello elegimos comparar los resultados de la versión en español del PBA-s con los obtenidos mediante la aplicación simultánea del NPI.

Análisis estadístico

Se realizaron estadísticas descriptivas del grupo de referencia. La consistencia interna se evaluó mediante el coeficiente alfa de Cronbach.¹⁹ La confiabilidad intra e inter evaluador se evaluó mediante el coeficiente kappa de Cohen (κ).²⁰ El kappa de Cohen tiene en cuenta el desacuerdo entre los dos evaluadores, pero no el grado de desacuerdo. Esto es especialmente relevante cuando las calificaciones están ordenadas, y por lo tanto, también se calculó el kappa ponderado (κ_w).²¹ El kappa ponderado permite que las puntuaciones difieran en 1 punto. Para probar la validez concurrente de la escala, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman entre las puntuaciones totales del PBA-s y NPI (N = 46). Se realizó un análisis estadístico utilizando el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS versión 17.0).

Con el fin de evaluar la estructura factorial de la gravedad de los síntomas, se realizó un análisis factorial en las puntuaciones de gravedad. Específicamente, aplicamos la función factanal del paquete estadístico R para realizar un análisis factorial de máxima verosimilitud con rotación varimax. Para evitar efectos de confusión tanto de controles no relacionados como de pacientes anteriores con resultados negativos en la prueba, se excluyeron estos dos subgrupos del análisis (dejando un N = 98). Del conjunto de síntomas, "Delirios" y "Alucinaciones" fueron descartados, ya que menos del 10% de los individuos obtuvieron valores no nulos para la gravedad de ambos síntomas.

Estudio 2. ANÁLISIS LONGITUDINAL DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON EH MANIFIESTA

Diseño y Participantes

Los datos para este estudio fueron extraídos del conjunto de datos proporcionado por la tercera ola del estudio Enroll-HD (octubre de 2016). Enroll-HD es un estudio observacional, prospectivo, multinacional, multicéntrico y abierto que evalúa anualmente variables clínicas y biológicas en personas que portan la mutación de expansión del gen HD, así como en controles.

Solo se consideraron como posibles participantes en nuestro estudio a las personas con HD manifiesta, seleccionando aquellas que tuvieron al menos tres visitas completas consecutivas con variables motoras, cognitivas, neuropsiquiátricas y funcionales. Se excluyó del estudio a los pacientes que estaban en etapa IV o V en cualquier visita (inicio o seguimiento) ya que

algunos de los síntomas neuropsiquiátricos se vuelven irrelevantes en estas etapas. Después de aplicar todos los criterios especificados, se mantuvo una muestra de 639 sujetos para el estudio.

Medidas

Información sobre las características de la muestra, incluyendo edad, género, nivel educativo y otras variables relevantes en relación con el inicio y la progresión de la EH (edad de inicio, duración de la enfermedad, longitud del alelo alto de CAG, índice de masa corporal (IMC), transmisión hereditaria), se fusionó con las puntuaciones motoras, el estado funcional y las variables cognitivas en una sola hoja de datos para su posterior análisis. Para estimar la duración de la enfermedad, utilizamos la edad de inicio de los síntomas de EH proporcionada por el evaluador, que se basa en la información proporcionada por los pacientes, los familiares y los registros clínicos, no solo en los síntomas motores, sino también en los síntomas cognitivos y psiquiátricos. La información sobre todas las variables cuantitativas se vinculó a cada una de las visitas consecutivas registradas en la base de datos.

La evaluación de los síntomas neuropsiquiátricos en el estudio Enroll-HD se realizó utilizando dos escalas de medición: la Evaluación de Comportamientos Problemáticos para la Enfermedad de Huntington-Forma Corta (PBA-s, por sus siglas en inglés) y la sección conductual de la Escala Unificada de Huntington para la Enfermedad de Huntington (UHDRS-b, por sus siglas en inglés).

En Enroll-HD se incluyeron datos de estudios previos (REGISTRY versión 2.0 y versión 3.0 en Europa y COHORT en América del Norte y Australasia). En la versión 2.0 del registro solo se utilizó la escala UHDRS-b para evaluar el comportamiento, mientras que en la versión 3.0 se añadió la escala PBA-s. Con el fin de obtener la muestra más grande y el período de evaluación más largo, exploramos cómo incluir la información sobre el comportamiento proporcionada por estas dos escalas. En primer lugar, comparamos los ítems evaluados en las escalas y establecimos cuáles eran conceptualmente similares revisando las definiciones de los ítems proporcionadas en las escalas y las preguntas utilizadas para evaluarlos. Se consideraron conceptualmente equivalentes 9 de los 11 ítems evaluados en ambas escalas (apatía, ansiedad, estado de ánimo depresivo, pensamientos/ideación suicida, delirios/pensamiento paranoide, alucinaciones, comportamiento de irritabilidad, comportamiento disruptivo/agresivo y pensamiento perseverativo/obsesivo y perseveración). Los otros ítems evaluados solo en una de las escalas se descartaron (comportamiento desorientado, baja autoestima/culpa y

comportamiento compulsivo). Asimismo, se llevó a cabo un análisis de identidad para los ítems medidos en las escalas PBA-s y UHDRS-b, encontrando un alto grado de equivalencia entre los síntomas neuropsiquiátricos evaluados en ambas escalas (ver figura 1). Para ello, se utilizó la submuestra de individuos/visitas con datos en ambas escalas.

Solo se consideraron presentes (es decir, clínicamente relevantes) las puntuaciones de NPS con valores de gravedad ≥ 2 en nuestros análisis. Nos centramos en la gravedad, omitiendo las puntuaciones de frecuencia ya que los comportamientos de aparición frecuente no necesariamente implicarían un alto impacto clínico (por ejemplo, la presencia de una ansiedad leve puede ser constante pero modesta en su impacto), mientras que la gravedad es más indicativa de efectos conductuales significativos en el individuo y sus familiares. Además, dado que el tiempo que los cuidadores pasan con los pacientes puede variar mucho, las estimaciones de frecuencia pueden ser más inexactas que las estimaciones de la magnitud del trastorno.

Aunque en estudios previos se habían utilizado grupos de síntomas por simplicidad, decidimos analizar los NPS individualmente para poder detectar asociaciones más específicas.

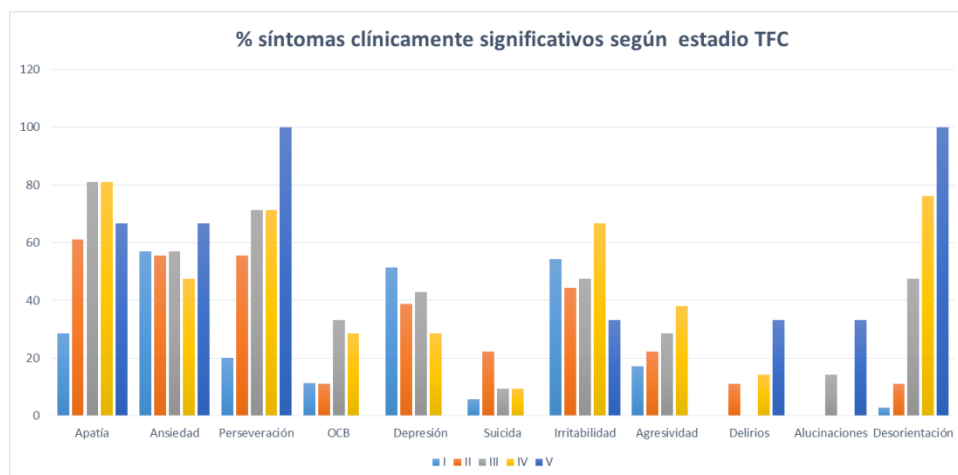
Análisis estadístico

Para cada uno de los síntomas neuropsiquiátricos se ajustó un modelo logístico de efectos mixtos para evaluar su posible asociación con las diferentes variables motoras, cognitivas y funcionales. Antes de ajustar los modelos, las variables neuropsiquiátricas se codificaron como binarias para mostrar claramente los síntomas (puntuaciones por encima de 1) o no (puntuaciones iguales a 1 o 0). La naturaleza de las medidas repetidas de los datos se modeló incluyendo un intercepto aleatorio a nivel de sujeto y términos lineales y cuadráticos que cuantifican el efecto del tiempo desde el inicio de los síntomas de HD (es decir, la duración de la enfermedad). Se aplicaron correcciones de Bonferroni a cada uno de los modelos ajustados para controlar el efecto de múltiples comparaciones (dado que se incluyeron 16 variables independientes en cada modelo, se consideró un valor p corregido de $0,05/16 = 0,003125$ como umbral de significación). Sin embargo, los resultados de las variables significativas con un valor p sin corregir $< 0,01$ también se informaron como exploratorios. Todos los ajustes se realizaron utilizando la función `glmer` incluida en el paquete `lm4` del software estadístico R (<https://www.r-project.org/>).

3. RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN GENERAL DE LOS MISMOS

Estudio 1. VALIDACIÓN AL CASTELLANO DE LA ESCALA PROBLEM BEHAVIOR ASSESSMENT-SHORT (PBA-s).

En la figura 9 (elaboración propia) se reflejan los porcentajes de presentación de los SNP clínicamente significativos (con una puntuación de gravedad ≥ 2) según el estadio TFC en la muestra de pacientes con EH manifiesta. Como puede observarse, en la muestra los SNP son frecuentes y algunos de ellos se incrementan conforme avanza la enfermedad. La apatía, la ansiedad y la irritabilidad son los SNP más frecuentemente reportados por los pacientes con la forma manifiesta de la EH. Al estudiar la correlación entre los SNP y el estadio funcional medido mediante la escala TFC la apatía, la perseveración, los síntomas psicóticos y la desorientación mostraron correlaciones significativas.



Las propiedades psicométricas de la escala fueron establecidas en este estudio. La **consistencia interna**, medida mediante el índice de Cronbach fue buena, de un 0.79. La **fiabilidad intra e intraobservadores** mostró resultados similares a estudios anteriores, con valores de 1 y 0.97 en el Kappa ponderado intraobservador para las puntuaciones de gravedad y frecuencia, respectivamente. Las puntuaciones de este Kappa ponderado interobservadores fue de 0.90 para la gravedad y de 0.92 para la frecuencia. La **validez concurrente** se demostró

correlacionando las puntuaciones obtenidas en la PBA-s con las medidas con el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI), la escala de evaluación de SNP considerada como referente en enfermedades neurodegenerativas y en daño cerebral. Los resultados del análisis factorial indicaron la presencia de 4 factores latentes que explicarían el 56% de la varianza total: apatía, irritabilidad, depresión y perseveración.

Los resultados obtenidos sugieren que la versión en español de la escala PBA-s es válida y fiable para medir la gravedad y frecuencia de los SNP en pacientes con EH. Desde el punto de vista clínico, este estudio señala una importante asociación de los SNP con la funcionalidad, aspecto controvertido en la literatura, con hallazgos discordantes según los estudios, lo que justifica la realización de otro estudio dirigido a profundizar en este campo.

Estudio 2. ANÁLISIS LONGITUDINAL DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON EH MANIFIESTA.

Las asociaciones significativas a nivel de Bonferroni incluyeron una relación lineal negativa entre la presencia de estado de ánimo deprimido y la duración de la enfermedad (disminución del 7,2% en las probabilidades de estar deprimido por año), un aumento del 7,6% en las probabilidades de tener irritabilidad con puntuaciones de corea elevadas, una relación negativa (disminución del 4,3% en las probabilidades) entre la edad de inicio y la agresión (es decir, un inicio temprano se relacionó con una mayor probabilidad de tener comportamientos agresivos), una asociación negativa entre la irritabilidad y el componente de interferencia del test de Stroop (3% de cambio en las probabilidades), y una fuerte relación negativa entre la TFC y la presencia tanto de apatía como de comportamiento perseverante (aumentos del 22% y el 18% en las probabilidades por unidad de reducción en la TFC, respectivamente).

Cuando se consideró, con fines exploratorios, un valor de p sin corrección de Bonferroni de 0,01, se encontraron otras asociaciones. Estas incluyeron un vínculo negativo entre la ansiedad y la duración de la enfermedad (es decir, la ansiedad disminuyó con el tiempo), una asociación negativa entre la puntuación total del motor y la irritabilidad, una relación positiva entre la irritabilidad y las puntuaciones elevadas de bradicinesia, y una asociación negativa entre el índice de masa corporal y la agresión. También se observó un aumento de la apatía y la presencia de comportamientos perseverantes en los hombres, una asociación negativa entre

tanto la TFC como las puntuaciones del Test de Modalidad de Dígito de Símbolo y la presencia de delirios, y una reducción en la frecuencia de las alucinaciones con puntuaciones elevadas de TFC. No se encontró ninguna asociación con ideación suicida (ni siquiera considerando un valor de p sin corrección de Bonferroni $<0,05$).

Los SNP se asocian con la funcionalidad, indicando que a medida que la enfermedad progresa, los pacientes muestran más SNP, especialmente apatía y perseveración y de manera menos significativa delirios, alucinaciones y conductas agresivas.

El estudio muestra una notable falta de asociación entre los SNP y las variables cognitivas estudiadas al contrario de lo esperado. Los resultados indican la presencia de tres perfiles distintos en la neuropsiquiatría de la EH en sus fases iniciales. Uno claramente relacionado con la progresión de la enfermedad, que incluye los síntomas apatía y perseveración. Otro, constituido por la irritabilidad, en relación a variables motoras y cognitivas y un tercero que tiende a evolucionar independientemente de las otras dimensiones de la enfermedad (depresión, ansiedad, ideación suicida y agresión).

A diferencia de estudios anteriores, la apatía únicamente se asoció con la funcionalidad, no encontrándose relaciones con aspectos motores o cognitivos de la EH. La misma asociación significativa se encontró con la perseveración, señalando la importancia de la búsqueda de tratamientos eficaces en ambos síntomas que puedan impactar en la progresión de la EH.

El único SNP asociado con variables cognitivas y motoras es la irritabilidad, que se relacionó con la presencia de corea y de una mayor afectación de los mecanismos de control cognitivo expresados por unas puntuaciones más elevadas en el componente de interferencia del test de Stroop.

Otros resultados relevantes obtenidos han sido la asociación de la agresividad con una edad de debut más precoz de la EH y un menor IMC, la asociación entre la depresión y una menor duración de la enfermedad y la mayor frecuencia de la apatía y la perseveración en pacientes varones. Por otro lado, no se han visto asociaciones entre el número de repeticiones del triplete CAG y los SNP, indicando que éstos pueden tener otras influencias genéticas y/o ambientales. También destaca la ausencia de asociaciones de la ideación suicida, a diferencia de otros estudios que la relacionaban con fases iniciales de la enfermedad, lo que se traduce desde el punto de vista clínico en una necesidad de evaluación continuada de esta ideación a lo largo de todo el proceso de enfermedad dada su importante prevalencia.

4. CONCLUSIONES FINALES

Los estudios aquí presentados ponen de manifiesto la importante prevalencia de los SNP en la EH. El ánimo depresivo, la ansiedad, la apatía y la irritabilidad son síntomas que se presentan en elevados porcentajes en los pacientes con EH en las fases iniciales e intermedias de la enfermedad.

Este estudio proporciona evidencia de la validez de la versión en español de la PBA-s, mostrando una buena validez interna, intra e interobservadores y una adecuada validez convergente con un fuerte correlación con la escala de valoración NPI. La versión final está disponible para su uso por profesionales de habla española.

La funcionalidad es el factor más frecuentemente asociado con los SNP en las fases iniciales y moderadas. A excepción de la irritabilidad, los SNP no muestran relación con otras variables motoras o cognitivas. Los resultados indican la presencia de tres perfiles dentro de los SNP en su asociación con otras variables a lo largo de la progresión de la EH. Uno, representado por la apatía y la perseveración, fuertemente asociado a la pérdida de la funcionalidad. Un segundo, la irritabilidad, asociado a la presencia de corea y a la pérdida de control cognitivo y un tercero, constituido por los síntomas depresivos, ansiedad, agresividad e ideación suicida) que parece progresar independientemente de otras variables. La ausencia de asociación entre la mayoría de los SNP y las variables cognitivas estudiadas puede indicar el compromiso de otras vías de conexión aparte de las frontosubcorticales en los modelos explicativos de la neuropsiquiatría de la EH, así como la influencia de otras variables no incluidas en el análisis, tales como las circunstancias ambientales y el estilo de vida. Asimismo, los distintos perfiles encontrados evidencian variaciones fenotípicas en la expresión sintomática de la EH que merecen ser estudiados en el futuro. Los resultados de este estudio pueden tener aplicaciones prácticas para los clínicos: la estrecha asociación de la apatía y la perseveración con la funcionalidad indican la necesidad de investigación de tratamientos para estos síntomas que podrán influir en el curso de la enfermedad.

5. COPIA DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

Estudio 1. VALIDACIÓN AL CASTELLANO DE LA ESCALA PROBLEM BEHAVIOR ASSESSMENT-SHORT (PBA-s).

Ruiz-Idiago JM, Floriach M, Mareca C, Salvador R, López-Sendón JL, Mañanés V, Cubo E, Mariscal N, Muñoz E, Santacruz P, Noguera MF, Vivancos L, Roy P, Pomarol-Clotet E, Sarró S; Spanish Huntington Disease Network. **Spanish Validation of the Problem Behaviors AssessmentShort (PBA-s) for Huntington's Disease.** J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2017 Winter;29(1):31-38. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16020025. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27417071. **JCR: 1.854**; Q3 Psychiatry 93/142; Q3 Clinical Neurology 144/197; Q4 Neurosciences 206/ 261.

Spanish Validation of the Problem Behaviors Assessment–Short (PBA-s) for Huntington’s Disease

Jesús M. Ruiz-Ildiago, M.D., Misericordia Floriach, M.D., Célia Mareca, Bs.C., Raymond Salvador, Ph.D., José Luis López-Sendón, M.D., Verónica Mañanés, Bs.C., Esther Cubo, M.D., Ph.D., Natividad Mariscal, CNS, Esteban Muñoz, M.D., Pilar Santacruz, Bs.C., María F. Noguera, M.D., Laura Vivancos, Bs.C., Pedro Roy, M.D., Edith Pomarol-Clotet, Ph.D., M.D., Salvador Sarró, M.D., on behalf of the Spanish Huntington Disease Network

A prospective, observational multicenter study was carried out assessing neuropsychiatric symptoms in a sample of 117 subjects in order to validate the Spanish version of the Problem Behaviors Assessment–Short (PBA-s). The psychometric properties of this version were analyzed. Inter- and intra-rater reliability were good: the mean weighted Cohen’s kappa was 0.90 for severity scores and 0.93 for frequency scores. Four factors accounting for 56% of the total variance were identified after an exploratory factor analysis: apathy, irritability, depression, and perseveration. The PBA-s correlates strongly with the Neuropsychiatric Inventory, demonstrating its accuracy for assessing neuropsychiatric symptoms in patients with Huntington’s disease.

J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2017; 29:31–38; doi: 10.1176/appi.neuropsych.16020025

Huntington’s disease (HD) is a rare neurodegenerative disorder with an autosomal dominant inheritance that usually affects people in their forties. It progresses toward a severe functional decline and dementia, finally causing death, frequently due to comorbid complications such as respiratory infections and severe trauma after a fall.¹ HD manifestations include motor disturbances, cognitive impairment, and neuropsychiatric symptoms. Classically, motor disturbances defined the onset of the disease, even though several studies have shown the presence of cognitive and behavioral changes prior to the onset of a movement disorder.^{2–4}

Neuropsychiatric symptoms are frequent in HD, as referenced in many studies.^{5–7} A recent study⁸ of the European Huntington’s Disease Network Behavioral Phenotype Working Group using the behavioral section of the Unified Huntington’s Disease Rating Scale (UHDRS)⁹ confirmed that depression, irritability/aggression, obsessive-compulsive behaviors (OCBs), and apathy are highly prevalent neuropsychiatric symptoms in HD. They concluded that some of these symptoms are also distressing and are often unresolved by treatment in all stages of HD, with apathy being the key neuropsychiatric symptom occurring most often in advanced HD stages. These symptoms lead to important impairments in the caregivers’ quality of life.¹⁰

Despite its high prevalence, some neuropsychiatric symptoms have often been underappreciated, underdiagnosed, and undertreated.⁸ Neuropsychiatric symptoms also result in impairment in quality of life and are a considerable burden on health care systems, so assessing them accurately is very important to provide the best care to HD patients.¹¹

However, there have been few scales that were specifically designed to address psychiatric disturbances in HD patients to date. The most relevant ones are the UHDRS Behavioral Assessment, the Problem Behaviors Assessment for HD (PBA-HD),⁵ and its short version, the Problem Behaviors Assessment-Short (PBA-s).¹²

The UHDRS was developed in 1996 to provide a uniform assessment of the clinical features and course of HD. The behavior component of the UHDRS is an 11-item scale that was used as the global psychiatric measure in most HD studies.⁹

The PBA-HD is a semistructured behavioral interview designed for rating the presence, frequency, and severity of behavioral abnormalities in patients with Huntington’s disease.⁵ The PBA-HD is a 40-item instrument intended for use by trained psychiatrists with experience in the assessment of patients with neuropsychiatric disorders. The scale was developed via the compilation of psychiatric symptoms that patients and relatives frequently reported or those that are often referred to in the literature due to clinical interest in the field of dementia syndromes affecting frontal lobes.⁵ The instrument was developed in two phases. First, a five-point (0–4) scale was included for rating the severity and frequency of each symptom recorded as present or absent for the period since the patient’s last visit to the clinic, as done in the UHDRS. Second, strict scoring criteria for rating the severity of each symptom were included, and frequency criteria for every symptom were also defined to improve reliability. In order to maintain compatibility with the UHDRS Behavioral Scale, the 4-week period immediately

prior to the interview was chosen for the assessment. Relative to its psychometric properties, the PBA-HD showed good feasibility; in their original study, the authors referred to good reliability (inter-rater mean weighted kappa: 0.86; test-retest mean weighted kappa: 0.94).⁵ Kingma et al.¹³ created a Dutch translation of the PBA-HD in 2008. This version was able to replicate the previous results: an inter-rater reliability of 0.82 for severity scores and 0.73 for frequency scores in a larger sample than that used in Craufurd et al.'s original study.

The PBA-s,¹² an 11-item semistructured clinical interview, was developed by the EHDN Behavioral Phenotype Working Group for use in the REGISTRY study,¹² where a shorter scale was necessary. The PBA-s is an instrument that evaluates severity and frequency of these symptoms: depressed mood, suicidal ideation, anxiety, irritability, angry/aggressive behavior, apathy, perseveration, obsessive-compulsive behavior, paranoid thinking, hallucinations, and disoriented behavior. To improve reliability, suggested prompts are offered to the interviewers, and criteria for rating frequency and severity are provided. The frequency scores range from 0 (*symptom absent*) to 4 (*present all the time*). The severity scores are defined independently for each item, ranging from 0 (*symptom absent*) to 4 (*symptom causing severe problems*). Severity and frequency scores are multiplied to obtain a total score for each item. The final score is rated considering all available information: that given by the patient and relatives, as well as the interviewer's own observations of the patient's behavior. Patients and informants are asked to identify the presence or absence of the symptoms during the last month, but in order not to exclude important symptoms that could have occurred during the last year (the recommended period to apply the scale within the longitudinal studies that are usually performed in the HD population), a "worst" score is added to set the severity of the symptom during that period of time.

Recently, the psychometric properties of the PBA-s have been reported using the data from two large studies: TRACK-HD and REGISTRY.¹⁴ The reliability study included data from 410 PBA-s video-recorded interviews, conducted with a total of 308 participants. The authors concluded that the PBA-s demonstrated good reliability. The mean kappa was 0.74 for severity and 0.76 for frequency scores, whereas the weighted kappa (allowing scores to differ by 1 point) was 0.94 for severity and 0.92 for frequency scores.

McNally et al.¹⁵ conducted a study that aimed to determine the validity of the PBA-s for Huntington's disease as a clinical outcome measure using Rasch analysis. This study highlighted important limitations of the PBA-s to achieve this goal. Some amendments could lead to a better construct validity: PBA-s severity items could be combined to form a valid total score measuring a unidimensional construct, with reduction to a four-point scale. Attempts to achieve fit to the Rasch model for the PBA-s frequency score were more problematic.

Due to the difficulty in applying the diagnostic criteria for major psychiatric conditions, the PBA-s may be a good

alternative to approach the psychological and behavioral manifestations of HD. It is recommended that the PBA-s be used in all HD studies where a behavioral assessment is needed as a comprehensive screen for the most common neuropsychiatric symptoms in HD. REGISTRY, a Europe-wide study run by the EURO-HD Network, and Enroll,¹⁶ a worldwide HD study, incorporated the PBA-s as a core assessment. Spain and other Spanish-speaking countries participated in these studies, so validating the PBA-s was absolutely necessary.

METHODS

Design and Participants

A prospective observational multicenter study was carried out between January 2013 and December 2014. One hundred seventeen participants were recruited with the same criteria from five Spanish centers within the European Huntington Disease Network: 80 (68.4%) from the Hospital Mare de Déu de la Mercè (Barcelona), 18 (15.38%) from the Hospital Ramón y Cajal (Madrid), 11 (9.4%) from the Hospital Universitario (Burgos), five (4.27%) from the Hospital Clinic (Barcelona), and three (2.56%) from the Hospital Virgen de Arrixaca (Murcia). The Ethics Committee, CEIC Hermanas Hospitalarias (Barcelona, Spain), approved the study protocol in accordance with the Declaration of Helsinki of 1964, revised in Edinburgh in 2000. Written informed consent of the participants was obtained.

The group of participants was comprised of 117 subjects (104 outpatients and 13 inpatients). The distribution within the inpatient group was nine patients admitted to the neuropsychiatry hospitalization ward and four patients admitted to the neuropsychiatry day care hospital. The mean stay of these inpatients was 148 days. Patients were categorized into five groups: people at risk for HD, premanifest expansion mutation carriers, manifest HD patients, control expansion negative, and control without a family history of HD, following the structure of the REGISTRY study. In our sample, 77 participants were manifest HD patients, nine people were at risk, 12 were asymptomatic carriers, and 19 were controls. Informants were coded following the instructions of the author as follows: spouse or partner (N=34), parent (N=12), sibling (N=10), child (N=5), other relative (N=2), friend or neighbor (N=1), professional care worker (N=10), other (N=3), no informant-subject came alone (N=40).

Measures

A sociodemographic data sheet and three questionnaires were used: PBA-s, UHDRS Total Functional Capacity (TFC), and Neuropsychiatric Inventory (NPI).¹⁷ The NPI was administered the same day but after the PBA-s, with the informant alone; thus, this instrument is based on responses given by a well-informed caregiver. The sociodemographic data sheet provided information about many characteristics of the group, including age, gender, educational level, and other variables, such as CAG repetition number when suitable, disease stage, and rater category.

TABLE 1. Percentage of Severity Score of Patients With Presence of Symptoms (Score ≥ 2) and Moderate/Severe Symptoms (Score ≥ 3), Depending on the Category Group (N=117)^a

| Symptom | Category | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|--|-----------------|
| | At-Risk (N=9) | | Asymptomatic Carrier (N=12) | | Manifest HD (N=77) | | Control Expansion Negative (N=6) | | Control Without HD Family History (N=13) | |
| | Present | Moderate/Severe | Present | Moderate/Severe | Present | Moderate/Severe | Present | Moderate/Severe | Present | Moderate/Severe |
| Last month | | | | | | | | | | |
| Apathy | 2 (22.2) | 0 | 3 (25) | 0 | 52 (67.5) | 31 (59.6) | 1 (16.7) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| Anxiety | 4 (44.4) | 3 (75) | 8 (66) | 2 (25) | 42 (54.5) | 16 (38.1) | 4 (66.7) | 1 (25) | 10 (76.9) | 5 (50) |
| Perseverative thinking/behavior | 2 (22.2) | 0 | 1 (8.3) | 0 | 26 (36.8) | 21 (27.3) | 1 (16.7) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| OCB | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 18 (23) | 3 (16.7) | 1 (16.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Depressed mood | 4 (44.4) | 0 | 7 (58.3) | 1 (14.3) | 29 (37.7) | 7 (9.1) | 3 (50) | 1 (33.3) | 7 (53.8) | 1 (14.3) |
| Suicidal ideation | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 9 (11.7) | 3 (33.3) | 1 (16.7) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| Irritability | 4 (44.4) | 1 (25) | 6 (50) | 0 | 42 (54.5) | 15 (35.7) | 4 (66.7) | 0 | 9 (69.2) | 0 |
| Angry/aggressive behavior | 1 (11.1) | 0 | 2 (16.7) | 0 | 21 (27.3) | 14 (66.7) | 4 (66.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Delusions/paranoid thinking | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (7.8) | 3 (50) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hallucinations | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (5.2) | 2 (50) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Disoriented behavior | 0 | 0 | 0 | 0 | 32 (41.6) | 5 (15.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Last year | | | | | | | | | | |
| Apathy | 2 (22) | 1 (50) | 3 (33.3) | 1 (25) | 53 (68.8) | 33 (62.3) | 1 (16.7) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| Anxiety | 4 (44.4) | 3 (75) | 9 (75) | 4 (44.4) | 47 (61) | 27 (57.4) | 4 (66.7) | 2 (50) | 10 (76.9) | 6 (60) |
| Perseverative thinking/behavior | 2 (22.2) | 1 (50) | 1 (8.3) | 0 | 47 (61) | 25 (53.2) | 1 (16.7) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| OCB | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 17 (22.1) | 4 (23.5) | 1 (16.7) | 0 | 1 (7.7) | 0 |
| Depressed mood | 4 (44.4) | 0 | 7 (58.3) | 1 (8.3) | 31 (40.3) | 14 (45.2) | 3 (50) | 1 (33.3) | 7 (53.8) | 2 (28.6) |
| Suicidal ideation | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 9 (11.7) | 3 (33.3) | 1 (16.7) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| Irritability | 4 (44.4) | 1 (11.1) | 6 (50) | 1 (8.3) | 46 (59.7) | 25 (54.3) | 4 (66.7) | 1 (25) | 9 (69.2) | 1 (11.1) |
| Angry/aggressive behavior | 1 (11.1) | 0 | 1 (8.3) | 0 | 29 (37.7) | 22 (75.9) | 2 (33.3) | 0 | 2 (15.4) | 0 |
| Delusions/paranoid thinking | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 (11.7) | 7 (77.8) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hallucinations | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (5.2) | 2 (50) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Disoriented behavior | 0 | 0 | 0 | 0 | 31 (40.3) | 5 (16.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |

^a N (% within present); HD: Huntington's disease; OCB: obsessive-compulsive behavior.

The TFC is an ordinal component of the UHDRS. Scores on the TFC represent five stages in the neurodegenerative disease process. Lower scores represent greater functional impairment: stage I represents scores of 13–11; stage II, scores of 10–7; stage III, scores of 6–3; stage IV, scores of 2–1; and stage V, a score of 0.

The NPI is an instrument designed to capture most of the more frequent psychiatric and behavioral symptoms in dementia, with a similar structure to the PBA-s. Twelve items are included: delusions, hallucinations, agitation, dysphoria, anxiety, apathy, irritability, euphoria, disinhibition, aberrant motor behavior, nighttime behavior disturbances, and appetite and eating abnormalities. The frequency and severity of every item are measured on the basis of scripted questions administered to the patient's caregiver, and a total score of every single item is obtained by multiplying the scores of the different domains.

Procedure

The validation process was carried out following the recommended methodological approaches for translation, adaptation,

and cross-cultural validation of research instruments.¹⁸ The process began by first making a direct translation, which was done by professionals with a suitable level of English and psychopathological expertise and who were experienced in Huntington's disease. Each translator performed his or her translation independently, and, after several meetings, a consensus version was obtained. Psychiatrists and neuropsychologists from other units of the hospital, unrelated to HD, reviewed the first version in order to evaluate its comprehensibility and suitability. A pilot study was carried out using a limited number of subjects, and this was designed to evaluate the instrument's feasibility (evaluate the instructions, items, and response format clarity as well as application time). Afterward, and once this preliminary version was reviewed, a bilingual translator created a back translation to compare the differences between the translated version and the original text.

To evaluate reliability, we videotaped the interview of the first 30 patients enrolled consecutively and who gave informed consent to perform it. One rater (JR-I)

TABLE 2. Sociodemographic and Clinical Characteristics of the Sample (N=117)^a

| Characteristic | Category | | | | |
|----------------------|---------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------------|--|
| | At-Risk (N=9) | Asymptomatic Carrier (N=12) | Manifest HD (N=77) | Control Expansion Negative (N=6) | Control Without HD Family History (N=13) |
| Age (years) | 37.0 (13.71) | 38.2 (8.44) | 51.1 (12.22) | 44.1 (16.33) | 61.0 (8.73) |
| Gender (male/female) | 6/3 | 2/10 | 38/39 | 3/3 | 2/11 |
| Larger allele | — | 43.5 (2.46) | 44.6 (4.07) | 22.6 (5.27) | — |
| TFC (N [%]) | | | | | |
| Stage I | 9 (100) | 12 (100) | 14 (18.2) | — | — |
| Stage II | — | — | 18 (23.4) | — | — |
| Stage III | — | — | 21 (27.3) | — | — |
| Stage IV | — | — | 21 (27.3) | — | — |
| Stage V | — | — | 3 (3.9) | — | — |
| Educational level | | | | | |
| ISCED 0 | — | — | 2 (2.6) | — | — |
| ISCED 1 | — | — | 19 (24.7) | 2 (33.3) | 6 (46.2) |
| ISCED 2 | 2 (22.2) | 2 (16.7) | 8 (10.4) | 1 (16.7) | 1 (7.7) |
| ISCED 3 | 1 (11.1) | 6 (50) | 16 (20.8) | 3 (50.0) | 1 (7.7) |
| ISCED 4 | 1 (11.1) | — | 6 (7.8) | — | — |
| ISCED 5 | 3 (33.3) | 3 (25) | 20 (26.0) | — | 2 (15.4) |
| ISCED 6 | 1 (11.1) | 1 (8.3) | 4 (5.2) | — | — |
| Unknown | 1 (11.1) | — | 2 (2.6) | — | 3 (23.1) |

^a HD: Huntington's disease; TFC: total functional capacity; ISCED: International Standard Classification of Education.

re-evaluated his own interview after one month to measure intra-rater reliability, and two different raters (MF and CM) evaluated their interviews independently to evaluate inter-rater reliability. Concurrent validity was also measured. We chose to compare the results of the PBA-s Spanish version with those obtained by simultaneously applying the NPI.

Statistical Analysis

Descriptive statistics of the reference group are reported. Internal consistency was tested using the Cronbach's α coefficient.¹⁹ Intra- and inter-rater reliability were assessed using Cohen's kappa (κ).²⁰ Cohen's kappa takes into account disagreement between the two raters, but not the degree of disagreement. This is especially relevant when the ratings are ordered, and therefore, the weighted kappa (κ_w) was also calculated.²¹ Weighted kappa allows scores to differ by 1 point. A Spearman correlation coefficient was computed between the total scores of the PBA-s and NPI (N=46), to test the concurrent validity of the scale, and between the PBA-s and the TFC scores. This statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics (version 23.0).

In order to evaluate the factor structure of the severity of symptoms, we carried out a factor analysis on the severity scores (Table 1). Specifically, we applied the factanal function from the R statistical package²² to perform a maximum-likelihood factor analysis with varimax rotation. To avoid confounding effects from both unrelated controls and former patients with negative test outcomes, these two subgroups were excluded from the analysis (leaving an N=98). From the pool of symptoms, "delusions" and "hallucinations" were discarded, as less than 10% of individuals scored nonnull values for the severity of both symptoms.

RESULTS

Demographical and Clinical Data

All relevant demographical and clinical baseline data are highlighted in Table 2. Ninety-two subjects (78.6%) were receiving psychiatric medication, most of them in combination therapy regimen: 51 (43.6%) were taking antidepressants, 46 (39.3%) antipsychotics, 38 (32.5%) anxiolytics, and 11 (9.4%) antiepileptic drugs. Twenty-nine patients (24.8%) were on specific treatment with antichorea therapy (tetrabenazine and/or amantadine).

In order to analyze the clinical characteristics of the neuropsychiatric symptomatology in our sample, a symptom with a 0 score is considered as absent and a 1 score as slight or questionable, whereas scores ≥ 2 are considered clinically relevant. Severity of the symptoms was classified as mild (scores 1 and 2) or moderate-severe (scores 3 and 4). In the tables below, neuropsychiatric symptoms of every participant category are shown, either in the last month or the last year. Results for every single present symptom are shown. In order to focus on the clinical relevance of the symptoms, the absolute number and the percentage of those considered as moderate-severe within each present symptom (scores 3 and 4) are shown.

Focusing on the neuropsychiatric symptoms of the pre-manifest and manifest HD participants (N=98), the results by disease stage are shown in Table 3.

Psychometric Properties

The internal consistency of the PBA-s, as indicated by the calculation of the Cronbach's α coefficient, was Cronbach's $\alpha=0.79$, and most of the items contributed to it (Table 4). The independent analysis of the scores of the three raters

TABLE 3. Percentage of Severity Score of Patients With Presence of Symptoms (Score ≥ 2) and Moderate/Severe Symptoms (Score ≥ 3), Depending on the Total Functional Capacity (TFC) Stage (N=98)^a

| Symptom | Stage TFC | | | | | | | | | |
|---------------------------------|----------------|---------------------|-----------------|---------------------|------------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------------|---------------------|
| | Stage I (N=35) | | Stage II (N=18) | | Stage III (N=21) | | Stage IV (N=21) | | Stage V (N=3) | |
| | Present | Moderate/ Severe | Present | Moderate/ Severe | Present | Moderate/ Severe | Present | Moderate/ Severe | Present | Moderate/ Severe |
| Last Month | | | | | | | | | | |
| Apathy | 10 (28.6) | 2 (20) | 11 (61.1) | 6 (54.5) | 17 (81) | 9 (52.9) | 17 (81.0) | 16 (76.5) | 2 (66.7) | 1 (50) |
| Anxiety | 20 (57.1) | 8 (40) | 10 (55.6) | 3 (30) | 12 (57.1) | 5 (41.7) | 10 (47.6) | 4 (40) | 2 (66.7) | 1 (50) |
| Perseverative thinking/behavior | 7 (20) | 1 (14.3) | 10 (55.6) | 3 (30) | 15 (71.4) | 9 (60) | 15 (71.4) | 6 (40) | 3 (100) | 2 (66.7) |
| OCB | 4 (11.4) | 0 | 2 (11.1) | 0 | 7 (33.3) | 1 (14.3) | 6 (28.6) | 2 (33.3) | 0 | 0 |
| Depressed mood | 18 (51.4) | 3 (8.6) | 7 (38.9) | 2 (28.6) | 9 (42.9) | 1 (11.1) | 6 (28.6) | 2 (33.3) | 0 | 0 |
| Suicidal ideation | 2 (5.7) | 0 | 4 (22.2) | 1 (25) | 2 (9.5) | 1 (50) | 2 (9.5) | 1 (50) | 0 | 0 |
| Irritability | 19 (54.3) | 3 (8.6) | 8 (44.4) | 4 (50) | 10 (47.6) | 1 (20) | 14 (66.7) | 7 (50) | 1 (33.3) | 0 |
| Angry/aggressive behavior | 6 (17.1) | 2 (5.7) | 4 (22.2) | 2 (50) | 6 (28.6) | 4 (66.7) | 8 (38.1) | 6 (75) | 0 | 0 |
| Delusions/paranoid thinking | 0 | 0 | 2 (11.1) | 1 (50) | 0 | 0 | 3 (14.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 1 (100) |
| Hallucinations | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (14.3) | 1 (66.7) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| Disoriented behavior | 1 (2.9) | 0 | 2 (11.1) | 0 | 10 (47.6) | 0 | 16 (76.2) | 4 (25) | 3 (100) | 1 (33.3) |
| Last Year | | | | | | | | | | |
| Apathy | 11 (31.4) | 5 (45.5) | 11 (61.1) | 6 (54.5) | 18 (85.7) | 10 (55.6) | 17 (81) | 13 (76.5) | 2 (66.7) | 1 (50) |
| Anxiety | 22 (62.9) | 12 (54.5) | 10 (55.6) | 7 (70) | 16 (76.2) | 9 (56.3) | 10 (47.6) | 5 (50) | 2 (66.7) | 1 (50) |
| Perseverative thinking behavior | 7 (20) | 3 (42.9) | 10 (55.6) | 4 (40) | 15 (71.4) | 10 (66.7) | 15 (71.4) | 7 (46.7) | 2 (66.7) | 1 (50) |
| OCB | 3 (8.6) | 0 | 3 (16.7) | 1 (33.3) | 6 (28.6) | 1 (16.7) | 6 (28.6) | 2 (33.3) | 0 | 0 |
| Depressed mood | 19 (54.3) | 6 (31.6) | 7 (38.9) | 5 (71.4) | 10 (47.6) | 2 (20) | 6 (28.6) | 2 (33.3) | 0 | 0 |
| Suicidal ideation | 6 (17.1) | 3 (50) | 4 (22.2) | 1 (25) | 3 (14.3) | 1 (33.3) | 2 (9.5) | 1 (50) | 0 | 0 |
| Irritability | 20 (57.1) | 5 (25) | 9 (50) | 7 (77.8) | 12 (57.1) | 8 (66.7) | 14 (66.7) | 7 (50) | 1 (33.3) | 0 |
| Angry/aggressive behavior | 7 (20) | 4 (57.1) | 5 (27.8) | 2 (40) | 10 (47.6) | 8 (80) | 9 (42.9) | 8 (88.9) | 0 | 0 |
| Delusions/paranoid thinking | 1 (2.9) | 0 | 2 (11.1) | 0 | 2 (9.5) | 0 | 3 (14.3) | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 0 |
| Hallucinations | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (14.3) | 2 (66.7) | 0 | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| Disoriented behavior | 1 (2.9) | 0 | 2 (11.1) | 0 | 10 (47.6) | 0 | 16 (76.2) | 5 (31.3) | 2 (66.7) | 0 |

^a N (% within present); HD: Huntington's disease; OCB: obsessive-compulsive behavior.

involved in the study obtained similar results: Cronbach's $\alpha=0.771$, 0.755, and 0.602, respectively.

To test the inter-rater reliability of the scale, three raters independently video recorded and evaluated 30 patients (Table 5). The test-retest reliability was also evaluated in 30 patients and was found to be very high for all items (both in severity and in frequency measurements).

Table 6 shows the correlations found among the items assessing similar psychopathological symptoms. All correlations

found are congruent and strong enough, especially in those items measuring the same neuropsychiatric symptom, for example, irritability ($r=0.918$, $p<0.01$), hallucinations ($r=0.835$, $p<0.01$), anxiety ($r=0.827$, $p<0.01$), or apathy ($r=0.828$, $p<0.01$). Other items, such as angry/aggressive behavior, correlate strongly with agitation ($r=0.829$, $p<0.01$), as well as depressed mood and dysphoria ($r=0.835$, $p<0.01$), as expected.

Stage TFC was significantly correlated with five PBA-s items: apathy ($r=0.564$, $p<0.001$), perseveration ($r=0.525$,

TABLE 4. Internal Consistency Features of the Problem Behaviors Assessment-Short (N=117)^a

| Item | Symptom | Mean Value if Item Deleted | SD Value if Item Deleted | Item-Total Correlation | Cronbach's Alpha if Item Deleted |
|------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------------|
| 1 | Apathy | 6.95 | 51.066 | 0.388 | 0.781 |
| 2 | Anxiety | 6.90 | 55.162 | 0.212 | 0.799 |
| 3 | Perseveration | 7.14 | 50.050 | 0.465 | 0.772 |
| 4 | OCB | 7.91 | 58.700 | 0.129 | 0.798 |
| 5 | Depressed mood | 7.32 | 53.166 | 0.335 | 0.786 |
| 6 | Suicidal ideation | 7.90 | 47.938 | 0.685 | 0.747 |
| 7 | Irritability | 7.12 | 52.382 | 0.435 | 0.775 |
| 8 | Angry/aggressive behavior | 7.62 | 51.409 | 0.460 | 0.772 |
| 9 | Delusion | 7.90 | 46.162 | 0.663 | 0.746 |
| 10 | Hallucinations | 8.01 | 50.836 | 0.522 | 0.766 |
| 11 | Disoriented behavior | 7.63 | 48.459 | 0.579 | 0.758 |

^a OCB: obsessive-compulsive behavior.

TABLE 5. Intra- and Inter-Rater Reliability

| Item | Severity Scores | | Frequency Scores | |
|--------------|-----------------|------------|------------------|------------|
| | κ | κ_w | κ | κ_w |
| Intra-rater | 0.87 | 1.00 | 0.87 | 0.97 |
| Inter-rater | | | | |
| Pair 1 (1-2) | 0.71 | 0.92 | 0.71 | 0.91 |
| Pair 2 (1-3) | 0.64 | 0.89 | 0.70 | 0.92 |
| Pair 3 (2-3) | 0.67 | 0.90 | 0.76 | 0.93 |
| Mean | 0.67 | 0.90 | 0.72 | 0.92 |

$p < 0.001$), delusion/paranoid thinking ($r = 0.340$, $p < 0.001$), hallucinations ($r = 0.266$, $p < 0.001$), and disorientation ($r = 0.724$, $p < 0.001$), while not the rest: anxiety ($r = -0.101$, $p = 0.280$), obsession ($r = 0.182$, $p = 0.051$), depression ($r = -0.153$, $p = 0.102$), suicide ($r = 0.088$, $p = 0.347$), irritability ($r = 0.050$, $p = 0.597$), and aggressiveness ($r = 0.177$, $p = 0.058$).

Factor Analysis

After running the factorial function with an increasing number of factors, the factor analysis solution with four factors was the first solution to adequately explain the data ($\chi^2 = 8.87$, $df = 6$, $p = 0.181$), accounting for 56% of the total variance. As summarized in Table 7, the four latent factors found may be related to irritability, affective alterations, apathy, and perseveration.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first time that the PBA-s scale has been validated in another language. The results suggest that the Spanish version of the PBA-s is a valid and reliable scale for measuring the severity and frequency of neuropsychiatric symptoms in HD patients.

Regarding inter-rater reliability, our results are similar to those Callaghan et al.¹⁴ obtained in their recent study measuring the psychometric properties of the PBA-s (κ_w were 0.94 for severity scores and 0.92 for frequency scores

in a sample of 410 individuals). Although using the PBA-HD, we can also affirm that our results are in line with those of Craufurd et al.⁵ (κ_w were 0.86 for severity scores and 0.84 for frequency scores in a sample of 38 individuals included in the reliability analysis) and Kingma et al.¹³ ($\kappa_w = 0.86$ for severity scores and 0.84 for frequency scores in a subset of 63 subjects). Test-retest reliability also achieved substantial agreement, in line with that observed in the original Craufurd et al. study⁵ ($\kappa_w = 0.94$ for severity scores and 0.70 for frequency scores in a subset of 15 subjects). This psychometric property was not reflected in the studies by Callaghan et al. or Kingma et al.

The internal consistency was good ($\alpha = 0.79$) and was equivalent to the results in Kingma et al.'s study.¹³ The PBA-s correlates strongly with the NPI, a validated scale frequently used to assess psychopathology in Alzheimer's disease and other brain disorders with a similar structure, showing its concurrent validity and therefore its accuracy in assessing neuropsychiatric symptoms in HD patients.

As found in other studies, apathy is strongly correlated with TFC stages.^{5,13,23} Correlation with TFC was also found to be significant in these symptoms: perseveration, delusion/paranoid thinking, hallucinations, and disorientation, showing their increasing prevalence in more advanced stages of HD, although the low prevalence of the psychotic symptoms should be considered. The remaining symptoms do not correlate, perhaps due to the different prevalence and severity scores encountered within the disease's stages. Although not significantly, anxiety and depression were found to correlate inversely with TFC stages, according to other studies.²⁴

The results of the factor analysis indicate four latent factors, accounting for 56% of the total variance—apathy, irritability, depression, and perseveration—which is consistent with similar analyses performed by other authors. Callaghan et al.¹⁴ extracted three factors after a principal-components analysis: apathy, irritability, and depression. The same factors were identified in studies conducted by Craufurd et al.⁵ and Kingma et al.¹³, using the PBA-HD. Rickards et al.²⁵ performed a

TABLE 6. Correlations Between the Total Scores of the Problem Behaviors Assessment-Short (PBA-s) and Neuropsychiatric Inventory (NPI) and Factors (N=46)^a

| PBA-s | NPI | | | | | | | | | |
|---------------------------|----------|---------------|-----------|-----------|---------|----------|---------|---------------|--------------|--------|
| | Delusion | Hallucination | Agitation | Dysphoria | Anxiety | Euphoria | Apathy | Disinhibition | Irritability | AMB |
| Apathy | 0.182 | 0.152 | 0.008 | -0.034 | -0.042 | -0.188 | 0.828** | 0.032 | -0.011 | -0.066 |
| Anxiety | 0.128 | 0.292* | 0.278 | 0.338* | 0.827** | -0.139 | 0.200 | -0.079 | 0.399** | -0.138 |
| Perseveration | 0.233 | -0.029 | 0.311* | -0.007 | 0.215 | 0.116 | 0.291* | 0.181 | 0.340* | 0.098 |
| OCB | 0.197 | 0.326* | 0.141 | 0.006 | 0.209 | 0.383** | 0.085 | 0.392** | 0.491** | 0.295* |
| Depressed mood | -0.226 | -0.171 | 0.331* | 0.835** | 0.236 | -0.097 | -0.063 | -0.171 | 0.175 | -0.200 |
| Suicidal ideation | 0.034 | 0.132 | 0.325* | 0.427** | 0.242 | -0.063 | 0.002 | 0.132 | 0.421** | -0.130 |
| Irritability | 0.105 | 0.164 | 0.576** | 0.042 | 0.291* | 0.065 | 0.082 | 0.192 | 0.918** | 0.039 |
| Angry/aggressive behavior | 0.068 | -0.155 | 0.829** | 0.232 | 0.269 | -0.087 | 0.016 | 0.026 | 0.592** | -0.020 |
| Delusion | 0.599** | -0.111 | 0.188 | -0.076 | 0.028 | -0.063 | 0.169 | -0.111 | 0.123 | 0.073 |
| Hallucination | 0.140 | 0.835** | -0.024 | -0.190 | 0.064 | -0.046 | 0.153 | 0.251 | 0.212 | -0.095 |
| Disoriented behavior | 0.139 | 0.013 | 0.288 | -0.237 | 0.087 | 0.012 | 0.499** | 0.043 | 0.227 | 0.057 |

^a AMB: Aberrant motor behavior; NPI: Neuropsychiatric Inventory; OCB: obsessive-compulsive behavior.

*Correlation is significant at the 0.05 level ($p < 0.05$; two-tailed); ** correlation is significant at the 0.01 level ($p < 0.01$; two-tailed).

factor analysis on 1,690 completed UHDRS-behavioral assessments, finding four factors: depression, drive/executive function, irritability/aggression, and psychosis. In their study, the factor “drive/executive function” included apathy, perseveration, and compulsion. In our study, “perseveration” includes perseverative thinking/behavior and obsessive-compulsive thinking/behavior. This fact might show a behavioral cluster involving the frontal lobe dysfunction.

Our results showed that neuropsychiatric symptoms are very frequent in HD. In our sample, only eight participants (6.8%) scored 0 on all of the items during last month, a much smaller percentage than that encountered in other studies. Van Duijn et al.⁸ using the UHDRS-b, found that the 27% of the participants had a score of 0 on all five behavioral subscales in the previous month. This may be explained by taking into account the profile of our participants, most of whom were assessed in a neuropsychiatry unit, where they were provided care specifically due to the presence of psychiatric symptomatology. Focusing on manifest HD patients, apathy was the most frequent symptom during the previous month, as found in other studies.⁵ Anxiety was the second most frequent, followed by irritability and disoriented behavior. Apathy, perseverative thinking/behavior, and angry/aggressive behavior correlated with TFC in the evaluation of the previous year. Psychotic symptoms, hallucinations, and delusions were less frequent, showing that psychosis is a very infrequent finding in this population, as encountered in other studies.⁷ Regarding the presence of neuropsychiatric symptomatology, depending on functional stage, our results, despite being evaluated by different scales, are quite similar to those Van Duijn et al.⁸ obtained, although they made their analysis based on clusters that were previously reported in another study after a principal-components analysis.⁶

Although we cannot make an exact comparison with Callaghan et al.'s study results,¹⁴ our subset of 98 mutation carriers presents higher percentages of neuropsychiatric symptoms, especially moderate-severe symptoms (scores 3 and 4).

A very important symptom, suicidal ideation, is present in 11.2% of the mutation carrier group, similar to that encountered by Callaghan et al.¹⁴ (11.7%) and higher than that in Craufurd et al.'s⁵ study using the PBA-HD (8.0%) and in Hubers et al.'s²⁶ study (8.0%) using the UHDRS-b. If only cases with moderate-severe scores are considered, the prevalence decreases to 3.3%. Nevertheless, this figure is higher than the 1.5% figure Callaghan et al.¹⁴ reported.

It is important to note that in the control group without HD family history (caregivers), there is a high prevalence of anxiety, irritability, and depressed mood, revealing the impact of the HD care provision on the mental health of caregivers. This is an issue that is very important to note in the comprehensive treatment of the disease, which should include the whole family afflicted by HD.²⁷

This study has several noteworthy strengths. It followed a strict methodology for the cultural adaptation and validation of the scale, systematically analyzing the main

TABLE 7. Results From the Factor Analysis on the Severity Scores of Symptoms^a

| Factor 1 | Factor 2 | Factor 3 | Factor 4 |
|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Irritability 18% of Variance | Depression 15% of Variance | Apathy 13% of Variance | Perseverance 10% of Variance |
| Aggressiveness (0.98) | Suicidal ideation (0.97) | Apathy (0.97) | Perseverance (0.74) |
| Irritability (0.54) | Depressed mood (0.46) | | Obsessive (0.46) |

^a For each one of the four factors, the amount of explained variance is reported together with symptoms associated to the factor (loadings >0.4); factor loadings for listed symptoms are reported in parentheses.

psychometric characteristics. This is a multicenter study, performed by different evaluators with different types of clinical training (psychologists, psychiatrists, neurologists, nurses). The study was carried out using a large sample, with 98 patients with HD and 19 healthy controls and relatives, in different clinical settings (inpatients and outpatients). Unlike previous studies, our study aimed to highlight the severity of neuropsychiatric symptoms, showing their prevalence in a stratified manner that distinguishes mild severity (scores 1, 2) from moderate to severe (scores 3, 4) for each of the different categories of participants. Severity of symptoms has also been presented both in the last month and in the last year, according to the original structure of the PBA-s, something that had not previously been done.

There also are several limitations to this work that merit mention. Having the greatest number of assessments carried out in the neuropsychiatry unit of the Hospital Mare de Déu de la Mercè may have biased the results, as this unit focuses on the treatment of neuropsychiatric symptoms in patients with HD. The samples used for the analysis of reliability may not be great in terms of number, but ultimately, 90 assessments conducted on 30 subjects were available. A further limitation of our study is that we could only use NPI with 46 patients because this instrument is intended to be completed by a well-informed caregiver, and in some cases, no such figure was available.

In our experience, training is fundamental to increase the reliability of the scale. The authors recommend using suggested prompts in a nonrestrictive manner and changing the order of the items if necessary. We decided to commence the assessment focusing on the less distressing items to ameliorate anxiety due to examination and to improve patient collaboration. Moreover, we recommend using the suggested prompts more literally, thereby ensuring greater reliability.

CONCLUSIONS

This study provides evidence of the validity of the Spanish version of the PBA-s, showing good internal validity, intrarater and inter-rater reliability, and strong correlations with other psychopathological rating scales. A final version is now available for use by Spanish language professionals.

AUTHOR AND ARTICLE INFORMATION

From the Huntington Disease Programme, Hospital Mare de Déu de la Mercè, Hermanas Hospitalarias, Barcelona, Spain (JR-I, MF, PR); the FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, Barcelona, Spain (RS, EP-C, SS); the Programa de Doctorat de Psiquiatria, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (JR-II); the CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain (RS, EP-C, SS); the Neurology Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain (JL-S, VM); the Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Madrid, Spain (JL-S, VM); the CIBERNED, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain (JL-S); the Neurology Department, Complejo Asistencial Universitario Burgos, Burgos (EB), Spain; the Neurology Department, Movement Disorders Unit, Fundació Clinic per la Recerca Biomèdica, Barcelona, Spain (EM, PS, LV); and the Dementia Unit, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain (MN).

Send correspondence to Dr. Ruiz-Ildiago; e-mail: jmrui@hhsjmerced.com

Supported by the Catalanian Government (2014SGR1573 to the Research Unit of FIDMAG Hermanas Hospitalarias).

The authors thank all those who took part in this study, as well as their paid and family caregivers for participating in the study.

The funding organization played no role in the study design, data collection and analysis, or manuscript approval.

The authors report no financial relationships with commercial interests.

The Spanish Huntington Disease Network for the present study are: José M. Arbelo (Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain), Koldo Berganzo (Department of Neurology, Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, Spain), María C. Durán-Herrera (Hospital Infanta Cristina, Badajoz, Spain), José M. García-Moreno (Department of Neurology, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, Spain), Patrocinio García-Moreno (Hospital Infanta Cristina, Badajoz, Spain), Rocío García-Ramos (Hospital Clínico, Madrid, Spain), Juan C. Gómez-Esteban (Department of Neurology, Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, Spain), Jaime Kulisevsky (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; CIBERNED, Spain), Inés Legarda (Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Spain), María del Valle Loarte (Hospital de Fuentelabrada, Madrid, Spain), Javier López del Val (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain), Asunción Martínez-Descals (Language Area Coordinator, European Huntington Disease Network), Pablo Mir (Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain; CIBERNED, Spain), Blas Morales (Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain), María A. Ramos-Arroyo (Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Spain), René Ribacoba (Department of Neurology, Hospital Universitario Central Asturias and Hospital Alvarez Buylla-Mieres, Asturias, Spain), María A. Zea (Fundación CIEN Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain).

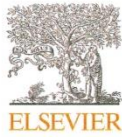
Received Feb. 12, 2016; revision received April 22, 2016; accepted April 23, 2016; published online July 15, 2016.

REFERENCES

- Shoulson I, Young AB: Milestones in Huntington disease. *Mov Disord* 2011; 26:1127–1133
- Biglan KM, Zhang Y, Long JD, et al: Refining the diagnosis of Huntington disease: the PREDICT-HD study. *Front Aging Neurosci* 2013; 5:12
- Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, et al: Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: the predict-HD study. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1341–1346
- Stout JC, Paulsen JS, Queller S, et al: Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology* 2011; 25:1–14
- Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS: Behavioral changes in Huntington disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14:219–226
- Reedeker W, van der Mast RC, Giltay EJ, et al: Psychiatric disorders in Huntington's disease: a 2-year follow-up study. *Psychosomatics* 2012; 53:220–229
- Thompson JC, Harris J, Sollom AC, et al: Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24:53–60
- van Duijn E, Craufurd D, Hubers AA, et al: Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:1411–1418
- Huntington Study Group: Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996; 11:136–142
- Aubeleuck AV, Buchanan H, Stuppel EJ: "All the burden on all the carers": exploring quality of life with family caregivers of Huntington's disease patients. *Qual Life Res* 2012; 21:1425–1435
- Hocaoglu MB, Gaffan EA, Ho AK: Health-related quality of life in Huntington's disease patients: a comparison of proxy assessment and patient self-rating using the disease-specific Huntington's disease health-related quality of life questionnaire (HDQoL). *J Neurol* 2012; 259:1793–1800
- Orth M, Handley OJ, Schwenke C, et al: Observing Huntington's disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *PLoS Curr* 2010; 2:RRN1184
- Kingma EM, van Duijn E, Timman R, et al: Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30:155–161
- Callaghan J, Stopford C, Arran N, et al: Reliability and factor structure of the Short Problem Behaviors Assessment for Huntington's disease (PBA-s) in the TRACK-HD and REGISTRY studies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015; 27:59–64
- McNally G, Rickards H, Horton M, et al: Exploring the validity of the short version of the Problem Behaviours Assessment (PBA-s) for Huntington's disease: a Rasch analysis. *J Huntingtons Dis* 2015; 4:347–369
- Clinicaltrials.gov: Identifier: NCT01574053. <https://clinicaltrials.gov/>
- Cummings JL: The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997; 48(Suppl 6): S10–S16
- Sousa VD, Rojjanasirart W: Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *J Eval Clin Pract* 2011; 17:268–274
- Cronbach LJ, Warrington WG: Time-limit tests: estimating their reliability and degree of speeding. *Psychometrika* 1951; 16:167–188
- Cohen J: A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20:37–46
- Cohen J: Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull* 1968; 70:213–220
- Team RC: R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013. Available internet at <http://www.r-project.org>. Accessed 2015.
- Hamilton JM, Salmon DP, Corey-Bloom J, et al: Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:120–122
- Paulsen JS, Nehl C, Hoth KF, et al: Depression and stages of Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 496–502
- Rickards H, De Souza J, van Walsem M, et al: Factor analysis of behavioural symptoms in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:411–412
- Hubers AA, van Duijn E, Roos RA, et al: Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *J Affect Disord* 2013; 151:248–258
- Simpson SA, Rae D: A standard of care for Huntington's disease: who, what and why. *Neurodegener Dis Manag* 2012; 2:1–5

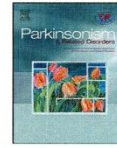
**Estudio 2. ANÁLISIS LONGITUDINAL DE LOS SÍNTOMAS
NEUROPSIQUIÁTRICOS EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON EH
MANIFIESTA.**

Ruiz-Idiago, J., Pomarol-Clotet, E., & Salvador, R. (2023). **Longitudinal analysis of neuropsychiatric symptoms in a large cohort of early-moderate manifest Huntington's disease patients.** *Parkinsonism & Related Disorders*, 106, 105228. **JCR: 4.402**; Q2 Clinical Neurology. 76/212.



Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis

Longitudinal analysis of neuropsychiatric symptoms in a large cohort of early-moderate manifest Huntington's disease patients

Jesús Ruiz-Idiago^{a,b,c,d,*}, Edith Pomarol-Clotet^{d,e}, Raymond Salvador^{d,e}

^a Neuropsychiatry Unit, Hospital Mare de Déu de la Mercè, Hermanas Hospitalarias, Barcelona, Spain

^b Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

^c European Huntington's Disease Network (EHDN), Ulm, Germany

^d FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain

^e Mental Health Research Networking Center (CIBERSAM), Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Huntington's disease
Neuropsychiatric symptoms
Longitudinal studies
Apathy
Irritability
Perseveration

ABSTRACT

Background: The relationship between neuropsychiatric symptoms (NPS) and other clinical dimensions in Huntington's disease (HD) is controversial. This longitudinal study analyzed the association between NPS and motor, cognitive and functional aspects of the disease along with other variables related to its clinical onset and progression.

Methods: 639 early-moderate HD patients were assessed longitudinally (mean: 4.95 visits/5 years). Generalized linear mixed models were used to explore associations between NPS and the aforementioned aspects. Other variables previously reported as significant in smaller or cross-sectional studies were included in the models.

Results: Significant associations found included a negative linear relationship between presence of depressed mood and illness duration (7.2% odds reduction of being depressed per year), a 7.6% increase in the odds of having irritability with increased chorea scores, a negative association (4.3% reduction in odds) between age at onset and aggression (i.e. earlier onset was related to a higher probability of having aggressive behaviors) and a negative association between irritability and the interference component of the Stroop test (3% odds change). Total functional capacity (TFC) was the most frequently associated factor with NPS, with apathy and perseverative behavior having the strongest relations with TFC (22% and 18% increases in odds per unit reduction in TFC respectively).

Conclusions: With the exception of irritability, NPS are not related to motor or cognitive variables in early-moderate HD. Total functional capacity (TFC) is the most frequently associated factor with NPS, with apathy and perseverative behavior having the strongest relations with TFC.

1. Introduction

Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative genetic disease characterized clinically by a triad of motor, cognitive, and neuropsychiatric symptoms (NPS) [1]. Although the appearance of motor symptoms is still considered as the manifest onset of the disease, in the premanifest phase CNS functional and structural changes are seen, as well as subtle clinical motor abnormalities, cognitive changes, and behavioral alterations [2].

HD psychopathology involves both psychiatric symptoms (depressed mood, anxiety, obsession, delusions, hallucinations, suicidal ideation) and behavioral disorders (irritability, aggression, apathy, perseveration). These symptoms are highly prevalent both in premanifest and

manifest HD, especially in the moderate-severe stages [3,4].

The importance of NPS in HD stems from both their high prevalence and their impact on the quality of life of patients and caregivers [5], and they are recognized as a risk factor for institutionalization 6.

Almost 20% of HD patients have a psychiatric onset, and 40% have had a lifetime history of severe psychiatric symptomatology [7]. In a large European Huntington's disease cohort [3] 73% of the participants had had at least one neuropsychiatric symptom in the last month. Moderate to severe apathy occurred in 28.1% of subjects, whereas moderate to severe depression was found in 12.7%. Irritability/aggression was present in 13.9% of the participants, and 13.2% showed obsessive/compulsive behaviours. Moderate to severe psychotic symptoms were found in only 1.2% of the sample.

* Corresponding author. Neuropsychiatry Unit, Avda, Jordà, nº 10, 08035, Barcelona, Spain.
E-mail address: jmruiiz.merced@hospitalarias.es (J. Ruiz-Idiago).

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.11.020>

Received 24 May 2022; Received in revised form 16 November 2022; Accepted 19 November 2022

Available online 22 November 2022

1353-8020/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Although several studies have analyzed the prevalence and progression of symptoms in HD, the relationship between NPS and other clinical dimensions of the disease (cognitive, motor, functional) has been barely studied, with disparate results. Most of the HD studies on NPS conducted so far have been cross-sectional in nature and have been performed in different population settings, involving different disease stages and using different scales, making their results difficult to compare. Furthermore, most of the studies relating motor, cognition and NPS only investigated “emotional symptoms” ignoring the remaining NPS spectrum.

Few studies have examined the association between *cognition and NPS*. Thompson et al. [8], considering 3 subscales (apathy, irritability and depression) of the Problem Behaviour Assessment (PBA), argued that behavioral alterations in HD may be subdivided into those that are related to cognitive changes (apathy) and those that are independent of impaired cognition (irritability, depression). Van Duijn [9], using univariate analysis, found an association between presence of apathy and worse cognitive function, measuring the latter through an executive cognitive function score. Anderson et al. [10] explored the comorbidities associated with obsessive/compulsive behaviors (OCB) and found that individuals with HD and more severe OCB exhibited greater deficits in performance on the Stroop Interference Task. Results from Eddy et al. [11] found that phonological fluency was weakly related to depression, more strongly related to apathy, and very strongly related to anxiety.

Some studies have found a significant link between *NPS and functional capacity and progression* [12,13]. While apathy is the most strongly related NPS, OCB and perseveration have been also related to progression and disease duration [10,14]. In a recent systematic review it was also concluded that depression and apathy are associated with decreased functional capacity in HD [15].

In most studies analyzing *motor symptoms*, these have not been found to be related to NPS or have had conflicting results [16–19]. In the above-mentioned study by Anderson [10], participants with the most severe OCB had greater bradykinesia. In a recent study on early stage motor-manifest HD patients, it was found that parkinsonism-dominant patients had more severe neuropsychiatric disturbances and more extensive cognitive impairment than patients with chorea-dominant and mixed-motor phenotypes [20].

Although it seems imperative to understand the natural course of NPS in HD, to our knowledge few studies have examined these symptoms over time (longitudinally) in large samples. To date, little research has been carried out to simultaneously study the interrelation between motor, cognitive and NPS as well as the role of neuropsychiatric symptomatology in HD onset and progression, although some studies have partially addressed this topic.

Tabrizi et al. [21] conducted a multinational prospective observational study that examined clinical and biological findings of disease progression in individuals with premanifest HD and early-stage HD. In addition to other measures involving neuroimaging, cognition and motor symptoms, they used the composite behaviour score of the Problem Behavior Assessment (PBA) scale to examine neuropsychiatric changes associated with loss of functional capacity. They found that affect, irritability, and apathy were significantly associated with total functional capacity (TFC) decline in early HD.

Dorsey et al. [22] studied longitudinal change in clinical features in individuals with HD and healthy controls, measuring movement, cognition, behavior and function using the Unified Huntington’s Disease Rating Scale (UHDRS), the Mini-Mental State Examination, body mass index (BMI) and vital signs. 366 participants had at least 3 years of longitudinal data, permitting the annual rate of decline to be quantified for these dimensions. With respect to NPS, the mean product of behavior frequency and severity scores of the behavior subscale of the UHDRS increased by 0.6 point per year as compared with a mean increase of 0.2 points per year in the control group.

Van Duijn et al. [19] investigated the course of irritability, depression and apathy factors extracted from PBA scale over a 2-year follow-up

period in 121 HD mutation carriers, 75 of them with manifest HD. Of the three PBA factors, a lower score after 2 years of follow-up was found for the PBA depression factor, which decreased by 4.3 points, whereas the irritability and apathy scores did not change significantly.

Here we aimed to analyze the association of neuropsychiatric symptomatology with motor, cognitive and functional aspects of HD, as well as with variables related to its clinical onset and progression in a large sample of patients. The association, or the lack of it, could provide new clues on HD pathophysiology and might help identify potential areas for intervention. Clinicians may also be able to use findings from the study for early identification of individuals at increased risk of presenting NPS, thus being able to act proactively.

2. Methods

2.1. Participants

Data for this study were extracted from the dataset provided by the third wave of the Enroll-HD study (Oct 2016). Enroll-HD [23] is an observational, prospective, multi-national, multi-center, open ended study, the largest study of HD conducted so far. It annually assesses clinical and biological variables in individuals carrying the HD gene expansion mutation as well as in controls. Following the Enroll-HD protocols, data are monitored for quality and accuracy. All participating sites are required to obtain and maintain local Ethics Committee approvals.

Only manifest HD individuals were considered as potential participants in our study, and they were selected from those who had at least three consecutive complete visits with motor, cognitive, neuropsychiatric and functional variables. To obtain the largest possible sample, retrospective data from the Registry study [24], also present within the above-mentioned dataset, were included. Patients who were in stage IV or V at any visit (baseline or follow up) were excluded from the study as some of the NPS become meaningless in these stages (see description of stages derived from the TFC scale below). After applying all the specified criteria, a sample of 639 subjects was retained for the study.

2.2. Measures

Information about the characteristics of the sample, including age, gender, educational level, and other relevant variables regarding onset and progression of HD (age at onset, disease duration, CAG high allele length, body mass index (BMI), inheritance transmission) was merged with motor scores, functional status and cognitive variables in a single data sheet for further analysis.

To estimate illness duration, we used the age of onset of HD symptoms as provided by the rater, which is based on information provided by patients, relatives and clinical records, not only on motor but also on cognitive and psychiatric symptoms. Information on all quantitative variables was linked to each of the consecutive visits registered in the database.

Assessment of NPS in the Enroll-HD study was carried out using two measurement scales: The Problem Behaviors Assessment for Huntington’s Disease–Short Form (PBA-s) and the behavioral section of the Unified Huntington’s Disease Rating Scale (UHDRS-b).

UHDRS-b [25] is an 11-item scale that measures the frequency and severity of the following symptoms: apathy, anxiety, perseverative/obsessional thinking, depressed mood, suicidal thoughts, irritable behavior, disruptive/aggressive behavior, delusions, hallucinations, low self-esteem/guilt and compulsive behavior. A likert scale with scores ranging from 0 to 4 evaluates the severity and frequency of each item. Higher scores on the behavioral assessments indicate more severe disturbance.

PBA-s [26], an 11-item semi structured clinical interview, evaluates severity and frequency on the following symptoms: depressed mood, suicidal ideation, anxiety, irritability, anger/aggressive behavior,

apathy, perseveration, obsessive-compulsive behavior, paranoid thinking, hallucinations, and disoriented behavior. The frequency scores range from 0 (symptom absent) to 4 (present all the time). The severity scores are defined independently for each item, ranging from 0 (symptom absent) to 4 (symptom causing severe problems).

In Enroll-HD, data from previous studies (REGISTRY version 2.0 and version 3.0 in Europe and COHORT in North America and Australasia) are included. In Registry version 2.0, only the UHDRS-b was used to assess behavior whereas in the version 3.0 the PBA-s was added. In order to obtain the largest sample and the longest period of assessment, we explored ways of including the behavioral information provided by these two scales. Firstly, we compared the items evaluated in the scales

and established which ones were conceptually similar by reviewing their definitions in the scales and the questions used to assess them. 9 of the 11 items evaluated in both scales were considered conceptually equivalent (apathy, anxiety, depressed mood, suicidal thoughts/ideation, delusions/paranoid thinking, hallucinations, irritable behavior/irritability, disrupted-aggressive behavior/angry-aggressive behavior and perseverative/obsessional thinking and perseveration) Other items that were evaluated only in one of the scales were discarded (disoriented behavior, low self-esteem/guilt and compulsive behavior). Likewise, an identity analysis was carried out for the items measured in the PBA-s and UHDRS-b scales, and revealed a high degree of equivalence between the neuropsychiatric symptoms evaluated in both scales (see Fig. 1). For

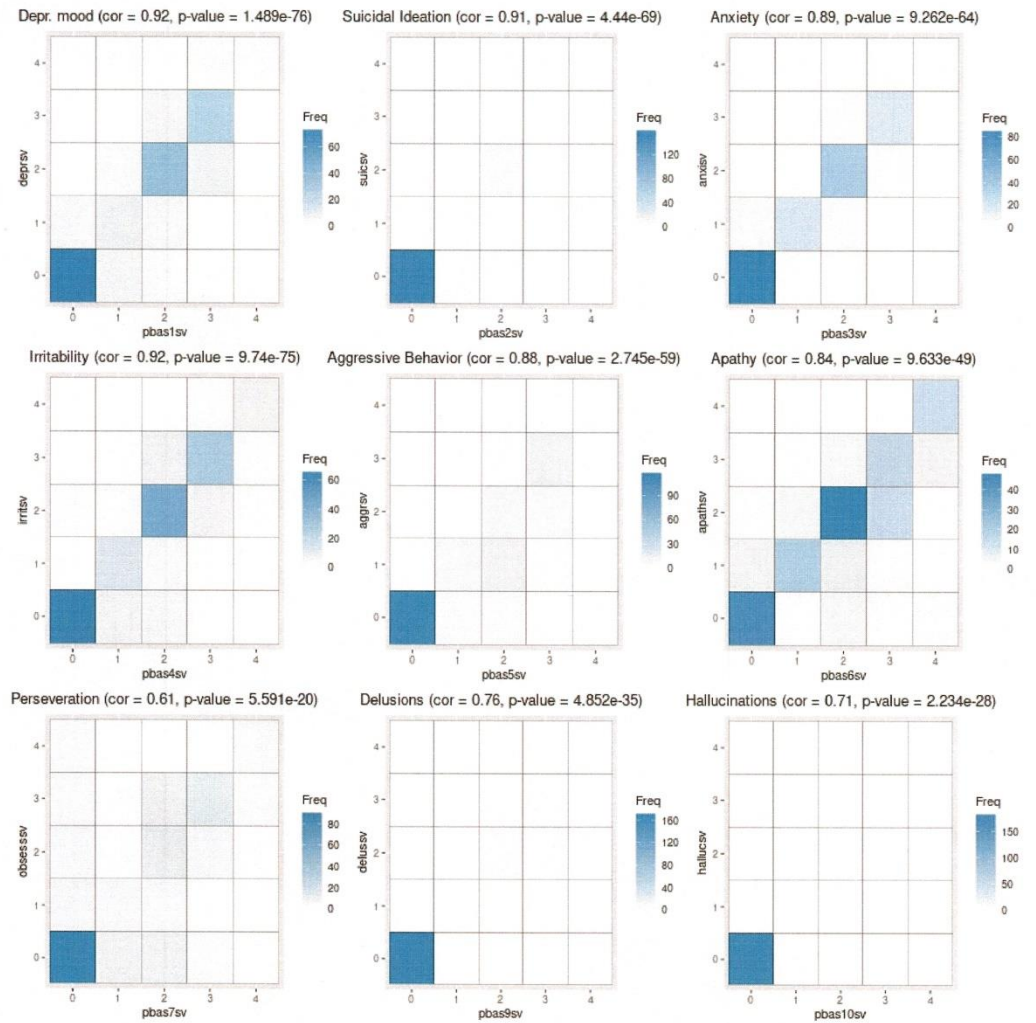


Fig. 1. Non-parametric Spearman correlations of severity scores measured by UHDRS behavior and PBA-s. Scores from the PBA-s are used in the X-axis of plots while their equivalent values from the UHDRS behavior scale are considered in the Y-axis.

this, the subsample of individuals/visits with data on both scales was used.

[Fig. 1 around here]

Only scores on NPS items with severity values ≥ 2 were considered as present (i.e. clinically relevant) in our analyses. We focused on severity, omitting frequency scores as frequently occurring behaviors would not necessarily imply a high clinical impact (e.g., presence of mild anxiety may be constant but modest in impact) whereas severity is more indicative of significant behavioral effects on the individual and relatives. Furthermore, as the time spent by caregivers with patients might vary greatly, frequency estimates may be more inaccurate than estimates of the magnitude of disturbance.

Although in previous studies clusters of symptoms had been used for simplicity, we decided to analyze NPS individually in order to be able to detect more specific associations.

In the Enroll-HD study, functionality was measured by the Total Functional Capacity (TFC) scale, which, along with Functional and Independence Scales, comprises the functional section of the Unified Huntington's Disease Rating Scale [25]. Lower TFC scores indicate greater functional impairment. TFC scores may be further grouped in five stages describing the neurodegenerative disease process: Stage I (scores 13–11); Stage II (scores 10–7); Stage III (scores 6–3); Stage IV (scores 2–1); and Stage V, a score of 0.

Cognitive variables considered in our study were those present in the Registry (versions 2 and 3) and in the Enroll databases. They included Symbol Digit Modality Test scores, Stroop Test (colour naming, word reading, interference) scores and Verbal Fluency Test scores.

The motor section of the UHDRS was used to evaluate motor features of HD. Specifically, standardized ratings of oculo-motor function, dysarthria, chorea, dystonia, gait, postural stability, finger tapping, supination/pronation, body bradykinesia, rigidity, retropulsion pulling test scores and Luria's test were considered. Besides the total motor score, we also calculated a chorea score based on the sum of maximal chorea items on face, trunk, and extremities, and a bradykinesia score obtained by adding the scores on finger tapping, pronate/supinate, rigidity and bradykinesia of the UHDRS motor assessment.

2.3. Statistical analyses

For each of the neuropsychiatric symptoms, a mixed effects logistic model was fitted to evaluate its possible association with the different motor, cognitive and functional variables. Prior to fitting the models, neuropsychiatric variables were binary recoded as clearly showing symptoms (scores above 1) or not (scores equal to 1 or 0). The repeated measures aspect of the data was modeled by including a random intercept at the subject level and by both linear and quadratic terms quantifying the effect of time since the beginning of HD symptoms (i.e. illness duration). Bonferroni correction was applied to each of the fitted models to control for the effect of multiple comparisons (since 16 independent variables were included in each model, a corrected p-value of $0.05/16 = 0.003125$ was considered as the threshold for significance). However, results from variables significant at an uncorrected $p < 0.01$ were also reported as exploratory. All fittings were carried out using the glmer function included in the lme4 package of the R statistical software (<https://www.r-project.org/>).

3. Results

Summary information on the most relevant clinical and socio-demographic variables from the 639 patients included in this study is given in Table 1. As shown in Fig. 2, the relative presence of symptoms in the first registered visit differed substantially among the different neuropsychiatric variables (ranging from 42% for irritability to 0.3% for hallucinations).

Table 1

Summary of the most relevant clinical and socio-demographic variables from the 639 patients included in the study.

| Participants' characteristics (n: 639) | | | |
|--|-------|-------|-------|
| Gender (n, %) | | | |
| Male | 320 | 50% | |
| Female | 319 | 50% | |
| Age at first visit ^a | 50.06 | 11.20 | 20–82 |
| Age at onset ^a | 44.74 | 10.74 | 12–77 |
| Disease duration ^a | 10.25 | 4.45 | 2–34 |
| Number of visits ^a | 4.96 | 1.43 | 3–12 |
| CAG high ^a | 43.79 | 3.25 | 37–66 |
| Inheritance (n, %) | | | |
| Maternal | 297 | 46% | |
| Paternal | 322 | 50% | |
| Psychiatric medication (ATC ^b groups %) | | | |
| Antidepressants | 460 | 72% | |
| Benzodiazepines | 208 | 33% | |
| Typical antipsychotics | 56 | 9% | |
| Atypical antipsychotics | 371 | 58% | |
| Antiparkinsonians | 58 | 9% | |
| Tetrabenazine | 140 | 22% | |
| Antiepileptics | 118 | 18% | |
| Lithium | 6 | 1% | |

^a (mean, sd, min-max)

^b Anatomical Therapeutic Chemical System.

Results from the fittings of the mixed effects logistic models on each neuropsychiatric variable are reported in Table 2.

Associations significant at the Bonferroni level included a negative linear relationship between presence of depressed mood and illness duration (7.2% reduction in the odds of being depressed per year), a 7.6% increase in the odds of having irritability with increased chorea scores, a negative relationship (4.3% reduction in odds) between age at onset and aggression (i.e. earlier onset was related to a higher probability of having aggressive behaviors), a negative association between irritability and the interference component of the Stroop test (3% change in odds), and a strong negative relationship between TFC and presence of both apathy and perseverative behavior (22% and 18% increases in odds per unit reduction in TFC respectively).

When, for exploratory purposes, an uncorrected p-value of 0.01 was considered, other associations were found. These included a negative link between anxiety and illness duration (i.e. anxiety decreasing with time), a negative association of total motor score with irritability, a positive relation between irritability and increased bradykinetic scores, and a negative association between body mass index and aggression. Increased apathy and presence of perseverative behaviors in males, a negative association between TFC and symbol digit modality scores with presence of delusions and a reduction in frequency of hallucinations with increased TFC scores were also observed. No associations were found with suicidal ideation (not even considering an uncorrected p-value < 0.05).

4. Discussion

In this study, we analyzed the association of NPS with different variables that have been considered relevant in other studies, especially the motor, cognitive and functional aspects of HD and the clinical onset and progression of the disorder, taking into account the effect of time since the beginning of symptoms. The main aim was to explore associations that could suggest common pathophysiological origins and to revisit others that have been previously reported in smaller or cross-sectional studies. To the best of our knowledge, this is one of the largest longitudinal studies of neuropsychiatric symptoms performed to date in manifest HD patients.

Our study shows a notable lack of association between cognitive variables studied and NPS. This result accordingly points to the existence of three distinct profiles in the neuropsychiatry of HD during the

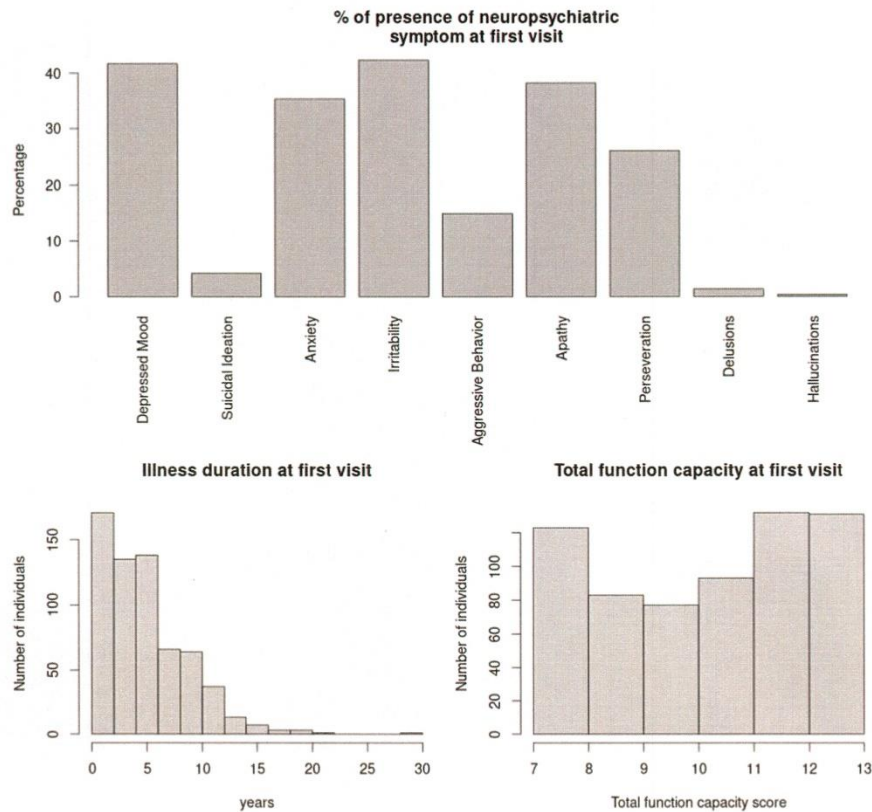


Fig. 2. (A) Prevalence of the nine neuropsychiatric symptoms as registered in the first visit. This visit may have been performed at different times since the onset of HD clinical symptoms (B) and with individuals having different levels of Total Functional Capacity (C).

early stages: one related to disease progression (apathy and perseveration), another linked to motor impairment and cognition (irritability) and a third that tends to evolve independently from the other dimensions of the disease (depression, anxiety, suicidal ideation and aggression). Exploratory results suggest other associations that deserve further research (male sex with apathy and perseveration, BMI and aggression). Unexpectedly, no common association was found between NPS constituting clusters described in previous factorial analyses [8,14,27,28].

Functionality was the most frequently associated factor with neuropsychiatric symptoms in early-moderate HD, indicating that as disease progresses, patients show more psychiatric and behavioral manifestations, especially apathy and perseveration and to a lesser extent delusions, hallucinations and aggressive behavior (Fig. 3).

In our previous work [14], functionality was correlated with disorientation, apathy, and perseveration. In the present study, which was longitudinal and had a larger sample, the results again indicate that **perseveration** is strongly associated with functionality and tends to follow the trajectory of the disease (Fig. 3). Although commonly studied together and sometimes not distinguished, a recent review by Oosterloo et al. [29] concluded that differentiating obsessive compulsive symptoms from perseverative behaviors is beneficial for the management and treatment of these symptoms in HD, which is in line with our

methodology. Perseveration has been hardly studied in HD and clinically it is difficult to treat. Our findings point to the importance of continuing to seek an effective treatment for the symptom.

Irritability showed a close relationship with cognitive and motor aspects of the disease. This is an important finding as previous studies have found inconsistent associations between irritability and functionality, disease duration, cognition and motor impairment [8,26,30]. In our study, treating this symptom individually to avoid confusion with other NPS, associations with motor variables, especially chorea scores, were found. Regarding cognitive variables, the interference component of Stroop test was associated with irritability, suggesting that failure of cognitive control could be a crucial element of this symptom in HD.

There was a linear negative relation between **depression** and illness duration in our study, meaning that clinically significant depressive symptoms were more likely to occur in the first years of illness. This is in line with the results of our previous study [14]. This association could be influenced by the efficacy of antidepressant treatments. In contrast, there was no relationship between depression and cognitive or motor symptoms, suggesting that this NPS is probably independent of striatal neurodegeneration, as found by Garcia-Gorro et al. [31].

A younger age of onset was related to **aggression** and, although with weaker significance, to irritability and hallucinations. A lower BMI, an independent factor related to HD progression and not previously studied

Table 2
Relevant information from the fittings of the mixed effects logistic models on each neuropsychiatric variable (one model per column). For each one of the independent variables in the model (one variable per row) three different quantities are given: 1) the estimated model coefficient, 2) its representation as proportion of change in the odds per unit of the variable (quantitative variables) or per category (binary categorical variable) and, 3) its p-value as provided by the fitting. Due to the multiplicative nature of logistic models, reported percentages of change in odds are also relative to the basal odds value. For a proper interpretation of these results be aware that model coefficients always estimate the change due to a positive increase in each independent variable, as this may confuse the interpretation for reductions due to the illness.

| | Depressed Mood | Suicidal Ideation | Anxiety | Irritability | Aggressive Behavior |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Age on onset | -0.019 (-1.9%) p=0.12 | -0.036 (-3.5%) p=0.12 | -0.002 (-0.2%) p=0.85 | -0.03 (-2.9%) p=0.011 | -0.044 (-4.3%) p=9.6e-04** |
| CAG High Allele | -0.079 (-7.6%) p=0.049 | -0.032 (-3.1%) p=0.66 | -0.026 (-2.6%) p=0.48 | -0.03 (-3%) p=0.44 | -0.029 (-2.9%) p=0.48 |
| Gender (male) | -0.17 (-15%) p=0.28 | -0.1 (-9.6%) p=0.74 | -0.11 (-10%) p=0.44 | 0.34 (40%) p=0.025 | 0.32 (38%) p=0.058 |
| Body mass index | 0.0011 (0.11%) p=0.44 | -0.0035 (-0.35%) p=0.25 | -0.0036 (-0.36%) p=0.01 | 0.0013 (0.13%) p=0.36 | -0.0048 (-0.48%) p=0.0055* |
| Illness duration (ID) | -0.074 (-7.2%) p=3.1e-04** | -0.006 (-0.59%) p=0.88 | -0.052 (-5.7%) p=0.061* | -0.029 (-2.9%) p=0.14 | -0.025 (-2.5%) p=0.28 |
| ID quadratic | 0.0051 (0.51%) p=0.0067* | -2.8e-04 (-0.028%) p=0.94 | 0.003 (0.3%) p=0.083 | 0.0016 (0.16%) p=0.37 | 0.0023 (0.23%) p=0.26 |
| Total Functional Capacity | -0.059 (-5.8%) p=0.072 | -0.12 (-11%) p=0.1 | -0.04 (-3.9%) p=0.21 | -0.042 (-4.2%) p=0.19 | -0.095 (-9.1%) p=0.015 |
| Total Motor Score | -0.015 (-1.5%) p=0.14 | -0.0032 (-0.32%) p=0.88 | 5.4e-04 (0.054%) p=0.95 | -0.028 (-2.8%) p=0.0037* | -0.014 (-1.4%) p=0.23 |
| Bradykinetic Score | 0.0089 (0.89%) p=0.75 | -0.059 (-5.7%) p=0.33 | -0.012 (-1.2%) p=0.66 | 0.08 (8.3%) p=4.7e-05** | 0.031 (3.1%) p=0.36 |
| Choreatic Score | 0.03 (3.1%) p=0.096 | -0.049 (-4.8%) p=0.2 | 0.0049 (0.49%) p=0.77 | -0.012 (-1.2%) p=0.21 | 0.025 (2.5%) p=0.24 |
| Symbol Digit Modality | -0.014 (-1.4%) p=0.16 | 3.1e-04 (0.031%) p=0.99 | -0.0044 (-0.44%) p=0.87 | 0.011 (1.1%) p=0.17 | 0.015 (1.6%) p=0.51 |
| Stroop color numbers | -0.0086 (-0.86%) p=0.29 | -0.011 (-1.1%) p=0.54 | -0.0022 (-0.22%) p=0.77 | 0.01 (1%) p=0.058 | 0.001 (0.1%) p=0.91 |
| Stroop word reading | 0.011 (1.1%) p=0.046 | -0.0011 (-0.11%) p=0.93 | 0.001 (0.1%) p=0.85 | -0.03 (-3%) p=0.0022** | 1.6e-04 (0.016%) p=0.98 |
| Stroop word interference | -0.0083 (-0.83%) p=0.41 | 0.0016 (0.16%) p=0.94 | -0.015 (-1.5%) p=0.11 | -0.03 (-3%) p=0.012 | -0.03 (-3%) p=0.012 |
| Verbal Fluency | 4.1e-04 (0.041%) p=0.96 | 0.0022 (0.22%) p=0.89 | 0.016 (1.6%) p=0.021 | 0.0093 (0.94%) p=0.21 | 0.0092 (0.92%) p=0.29 |
| Mother inheritance | 0.14 (1.5%) p=0.36 | 0.11 (1.2%) p=0.71 | 0.22 (24%) p=0.12 | -0.14 (-13%) p=0.36 | 0.066 (6.8%) p=0.7 |
| | Apathy | Perseveration | Delusions | Hallucinations | |
| Age on onset | -0.025 (-2.4%) p=0.041 | 0.0087 (0.88%) p=0.51 | -0.05 (-4.9%) p=0.088 | -0.13 (-12%) p=0.033 | |
| CAG High Allele | -0.06 (-5.8%) p=0.14 | 0.053 (5.5%) p=0.23 | -0.038 (-3.7%) p=0.66 | -0.19 (-18%) p=0.2 | |
| Gender (male) | 0.42 (53%) p=0.0068* | 0.47 (60%) p=0.006* | 0.42 (52%) p=0.26 | 0.49 (63%) p=0.47 | |
| Body mass index | -8e-04 (-0.08%) p=0.58 | -0.0011 (-0.11%) p=0.49 | 3.4e-04 (0.034%) p=0.94 | -0.012 (-1.2%) p=0.23 | |
| Illness duration (ID) | -0.0091 (-0.91%) p=0.66 | -0.003 (-3.2%) p=0.16 | -0.055 (-5.4%) p=0.31 | -0.13 (-12%) p=0.24 | |
| ID quadratic | 0.0029 (0.29%) p=0.14 | 0.0017 (0.17%) p=0.4 | -0.003 (-0.3%) p=0.66 | 0.003 (0.3%) p=0.82 | |
| Total Functional Capacity | -0.25 (-22%) p=1.1e-13** | -0.19 (-18%) p=1.3e-07** | 0.26 (23%) p=0.0029* | 0.64 (47%) p=0.0063* | |
| Total Motor Score | -0.01 (-1%) p=0.31 | -1.2e-04 (-0.013%) p=0.99 | -0.023 (-2.7%) p=0.33 | -0.058 (-5.7%) p=0.24 | |
| Bradykinetic Score | 0.029 (3%) p=0.3 | 0.051 (5.2%) p=0.098 | 0.067 (7%) p=0.39 | 0.21 (23%) p=0.16 | |
| Choreatic Score | -0.0077 (-0.77%) p=0.67 | 0.027 (2.8%) p=0.16 | 0.036 (3.7%) p=0.46 | 0.027 (2.7%) p=0.74 | |
| Symbol Digit Modality | -0.0098 (-0.98%) p=0.32 | -0.015 (-1.5%) p=0.16 | -0.074 (-7.1%) p=0.0077* | -0.083 (-8%) p=0.15 | |
| Stroop color numbers | -0.007 (-0.69%) p=0.4 | 0.014 (1.4%) p=0.11 | 0.02 (2.1%) p=0.37 | -0.065 (-6.2%) p=0.23 | |
| Stroop word reading | -0.0036 (-0.36%) p=0.53 | -0.012 (-1.2%) p=0.047 | 0.011 (1.1%) p=0.5 | -0.0019 (-0.19%) p=0.95 | |
| Stroop word interference | -0.0081 (-0.81%) p=0.43 | -0.0045 (-0.45%) p=0.68 | -0.0079 (-0.79%) p=0.78 | 0.077 (8.1%) p=0.15 | |
| Verbal Fluency | 0.005 (0.5%) p=0.52 | 0.013 (1.3%) p=0.12 | 0.014 (1.5%) p=0.5 | -0.011 (-1.1%) p=0.84 | |
| Mother inheritance | -0.086 (-8.2%) p=0.58 | 0.23 (26%) p=0.17 | 0.13 (1.4%) p=0.72 | -0.82 (-56%) p=0.26 | |

**significant after within model Bonferroni correction

*significant with uncorrected p-value < 0.01.

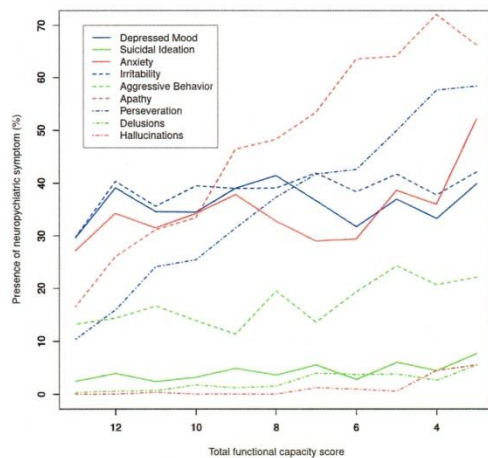


Fig. 3. Frequency of presence of the different neuropsychiatric symptoms in relation to the Total Functional Capacity score (range 0–13), which was the independent variable having the largest amount of significant associations with neuropsychiatric symptoms. These included negative associations with apathy and perseveration (within model Bonferroni corrected) and delusions and hallucinations (uncorrected $p < 0.01$).

in relation to NPS, was associated as well with an increased probability of presence of aggressive behavior.

Strikingly, **apathy** mainly correlated with TFC but not with motor or cognitive variables. Previous work has reported associations of apathy with functionality, motor impairment, cognitive performance and being male [9,26] (this latter finding was also observed in our study), but all these studies were cross-sectional. In a 2-year longitudinal study [19] a low baseline Symbol Digit Modalities Test was the only predictor of persistent apathy. Thompson et al. [8] found that apathy showed progressive worsening over time in their longitudinal study. In a previous cross-sectional study carried out by the same group using the apathy subscale of the PBA-HD [32], and therefore not comparable to ours, this symptom highly correlated with cognitive, motor, and functional indices of disease severity.

Suicidal ideation, a highly prevalent NPS in HD, showed no association with any of the factors examined in our study. The absence of association between suicidal ideation and cognitive factors has been reported in previous studies [33]. Unexpectedly though [34], neither duration of illness nor functional status as measured by TFC were associated with suicidal ideation. This lack of association complicates any attempt to estimate the risk of suicide and makes mandatory a thorough individual evaluation of suicidal ideation whatever the patient's clinical situation.

In line with previous findings [35,36] CAG allele length did not associate with any NPS, indicating that NPS probably have other genetic and environmental influences. On the other hand, **inheritance**, a factor not previously studied in relation to HD neuropsychiatry, does not seem to influence the odds of presenting any NPS.

In HD, **gender** differences have been associated with a few NPS: apathy and male sex [9] in a cross-sectional study and depressive mood [37] and female sex in a longitudinal study. Our study found that apathy and perseveration (the latter a not previously reported finding), which are the behavioral symptoms more strongly related to functionality, were more frequent in males than in females.

Diverging results between our and previous studies may have various origins. Different study designs (mostly cross-sectional), target

populations (premanifest, motor manifest), scales used for measuring NPS (UHDRS behavior, PBA-HD, PBA-s, single symptom scales) and cognition data collected (screening scales, neuropsychological batteries) could explain these differences.

Results from our study may have practical implications for clinicians. In the first years after HD motor diagnosis clinicians should pay special attention to the diagnosis and treatment of affective symptoms. Treatment of these symptoms has proven effective and expert consensus guidelines containing concrete recommendations have been already developed [38]. Later, as the disease progresses, increasing degrees of apathy and perseveration are to be expected. Unfortunately, both symptoms have no specific treatment, evidencing an urgent need for more research in this area, closely related to functionality, which could influence the course of the disease.

Since people with a younger onset of HD are more likely to display aggressive behaviors, clinicians should be sensitive to the early detection and treatment of this symptom in this population. They should also consider low BMI as an indicator of higher likelihood of aggressiveness. More choreatic patients are at greater risk of presenting irritability. Following recent international guidelines [38], drug treatment should be considered only if chorea is causing distress or discomfort. According to our results, irritability should be treated as soon as it appears as it is one of the most frequent and distressing NPS in HD. It is also highly relevant that, although two critical periods (Stages II and IV) had been previously reported as having a high risk of suicidal ideation or behavior [39], we did not find any factor associated with suicide. As mentioned before, this may require considering the individual evaluation of suicidal ideation regardless of the patient's clinical situation.

In spite of being longitudinal and based on a large sample of patients, this study has some limitations. It is important to note that NPS are strongly influenced by environmental circumstances and lifestyle, factors not directly considered in the analyses. Comorbid conditions, especially psychiatric disorders, were also likely to be present in such a large sample. HD treatments affecting neurotransmitters may have well have exerted a significant influence (i.e. depressive mood and anxiety response to antidepressants, antipsychotic induction of negative behavioral symptoms such as apathy).

Also of relevance is the fact that the core cognitive variables collected by Enroll, although probably being the best for following the natural course of the disease, did not cover the full cognitive landscape of HD. Hence, the inclusion of variables from other cognitive domains such as emotion processing or social cognition could have substantially enriched the study.

5. Conclusions

Although it was expected that major NPS would be substantially related to motor or cognitive variables, this expectation was not supported by results, with the exception of irritability. Perseveration and apathy were strongly associated to the trajectory of the disease. Other strong associations found included: depressive symptoms and illness duration and aggressive behavior and age of onset. Inconsistencies between results of this and previous studies highlight the need for more accurate definitions and for a better assessment of NPS, which should eventually lead to a better knowledge and to an improvement in the quality of life of both patients and caregivers.

Funding

This work was supported by several grants funded by the Instituto de Salud Carlos III and the Spanish Ministry of Science, Innovation, and Universities (co-funded by the European Regional Development Fund/European Social Fund "Investing in your future"): Miguel Servet Research Contract (CPII16/00018 to EP-C), Research Projects (PI18/00877 to RS and PI14/01148 to EP-C). It has also been supported by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental and the

Generalitat de Catalunya: 2014SGR1573 to EP-C and SLT006/17/357 from the Departament de Salut to RS. Support has also been received from Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2017 SGR 1365) and the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya. The study has been supported by a BITRECS project conceded to NV. BITRECS project has received funding from the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No. 754550 and from "La Caixa" Foundation (ID 100010434), under the agreement LCF/PR/GN18/50310006.

Contributions

Jesús M. Ruiz Idiago, Raymond Salvador and Edith Pomarol-Clotet equally contributed to conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting and revising the article and final approval of the version to be submitted.

Declaration of competing interest

Jesús M. Ruiz-Idiago, Raymond Salvador and Edith Pomarol-Clotet declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

Data used in this work were generously provided by the participants in the Enroll-HD study and made available by CHDI Foundation, Inc. Enroll-HD would not be possible without the vital contribution of the research participants and their families as well as the Enroll-HD investigators and other key staff that participated in the collections of the data. We would like to acknowledge the generous contribution of Dr. Peter McKenna who thoroughly reviewed the manuscript.

References

- [1] R.A.C. Roos, Huntington's disease: a clinical review, *Orphanet J. Rare Dis.* 5 (2010) 40, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-40>.
- [2] R. Reilmann, B.R. Leavitt, C.A. Ross, Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history, *Mov. Disord.* 29 (2014) 1335–1341, <https://doi.org/10.1002/mds.26011>.
- [3] E. van Duijn, D. Craufurd, A.A.M. Hubers, E.J. Giltay, R. Bonelli, H. Rickards, K. E. Anderson, M.R. van Walssem, R.C. van der Mast, M. Orth, G.B. Landwehrmeyer, Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY), *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85 (2014) 1411–1418, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307343>.
- [4] S. Martínez-Horta, J. Pérez-Perez, E. van Duijn, R. Fernández-Bobadilla, J. Pagonabarraga, B. Pascual-Sedano, A. Campolongo, J. Ruiz-Idiago, F. Sampedro, G.B. Landwehrmeyer, J. Kullisevsky, Neuropsychiatric Symptoms Are Very Common in Premanifest and Early Stage Huntington's Disease, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.008>.
- [5] A.V. Aubeluck, H. Buchanan, E.J.N. Stuppel, "All the burden on all the carers": exploring quality of life with family caregivers of Huntington's disease patients, *Qual. Life Res.* 21 (2012) 1425–1435, <https://doi.org/10.1007/s11136-011-0062-x>.
- [6] V.L. Wheelock, T. Tempkin, K. Marder, M. Nance, R.H. Myers, H. Zhao, E. Kayson, C. Orme, I. Shoulson, Huntington Study Group, Predictors of nursing home placement in Huntington's disease, *Neurology* 60 (6) (2003 Mar 25) 998–1001, <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000052992.58107.67>.
- [7] M. Orth, O.J. Handley, C. Schwenke, S.B. Dunnett, D. Craufurd, A.K. Ho, E. Wild, S. J. Tabrizi, G.B. Landwehrmeyer, Observing Huntington's disease: the European Huntington's disease network's REGISTRY, *PLoS Curr* 2 (2011) RRN1184, <https://doi.org/10.1371/currents.rn1184>.
- [8] J.C. Thompson, J. Harris, A.C. Söllom, C.L. Stopford, E. Howard, J.S. Snowden, D. Craufurd, Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 24 (2012) 53–60, <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11030057>.
- [9] E. van Duijn, N. Reedecker, E.J. Giltay, R.A.C. Roos, R.C. van der Mast, Correlates of apathy in Huntington's disease, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 22 (2010) 287–294, <https://doi.org/10.1176/jnp.2010.22.3.287>.
- [10] K. Anderson, C. Gehl, K. Marder, L. Beglinger, J. Paulsen, Comorbidities of obsessive and compulsive symptoms in Huntington disease, *Am. J. Psychiatr.* 158 (2001) 799–801, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.5.799>.
- [11] C.M. Eddy, H.E. Rickards, Cognitive deficits predict poorer functional capacity in Huntington's disease: but what is being measured? *Neuropsychology* 29 (2015) 268–273, <https://doi.org/10.1037/neu0000134>.
- [12] K. Marder, H. Zhao, R.H. Myers, M. Cudkovic, E. Kayson, Rate of functional decline in Huntington's disease, *Neurology* 54 (2000) 1–17, <https://doi.org/10.1212/WNL.54.2.45>.
- [13] J.M. Hamilton, Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74 (2003) 120–122, <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.1.120>.
- [14] J.M. Ruiz-Idiago, M. Floriach, C. Mareca, R. Salvador, J.L. López-Sendón, V. Mañanés, C. Esther, M. Natividad, E. Muñoz, P. Santacruz, M.F. Noguera, L. Vivancos, P. Roy, E. Pomarol-Clotet, S. Sarro, Spanish validation of the problem behaviors assessment-short (PBA-s) for Huntington's disease, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 29 (2017), <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16020025>.
- [15] J. Sellers, S.H. Ridner, D.O. Claassen, A systematic review of neuropsychiatric symptoms and functional capacity in Huntington's disease, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* (2019), <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18120319.appi.neuropsych>.
- [16] M.H. Connors, A. Teixeira-Pinto, C.T. Loy, Psychosis and longitudinal outcomes in Huntington disease: the COHORT Study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91 (2020) 15–20, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320646>.
- [17] N.P. Rocha, B. Mwangi, C.A.G. Candano, C. Sampaio, E.F. Stimming, A.L. Teixeira, The clinical picture of psychosis in manifest Huntington's disease: a comprehensive analysis of the enroll-HD Database, *Front. Neurol.* 9 (2018) 1–11, <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00930>.
- [18] M. Dale, E. van Duijn, Anxiety in Huntington's disease, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* (2015), <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14100265>.
- [19] E. van Duijn, N. Reedecker, E.J. Giltay, D. Eindhoven, R.A.C. Roos, R.C. van der Mast, Course of irritability, depression and apathy in Huntington's disease in relation to motor symptoms during a two-year follow-up period, *Neurodegener. Dis.* 13 (2013) 9–16, <https://doi.org/10.1159/000343210>.
- [20] P. Juleyanont, K.M. Heilman, N.R. McFarland, Early-motor phenotype relates to neuropsychiatric and cognitive disorders in Huntington's disease, *Mov. Disord.* (2020) 1–8, <https://doi.org/10.1002/mds.27980>.
- [21] S.J. Tabrizi, R.I. Scallill, G. Owen, A. Durr, B.R. Leavitt, R.A. Roos, B. Borowsky, B. Landwehrmeyer, C. Frost, H. Johnson, D. Craufurd, R. Reilmann, J.C. Stout, D. R. Langbehn, Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data, *Lancet Neurol.* (2013), [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70088-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70088-7).
- [22] E.R. Dorsey, C.A. Beck, K. Darwin, P. Nichols, A.F.D. Brocht, K.M. Biglan, I. Shoulson, Natural history of Huntington disease, *JAMA Neurol.* 70 (2013) 1520–1530, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4408>.
- [23] Enroll HD: A prospective Registry study in a global Huntington's disease cohort. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01574053, (n.d.) Enroll-HD: A Prospective Registry Study in a Glob.
- [24] REGISTRY - an Observational Study of the European Huntington's Disease Network (EHDN). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01590589, (n.d.).
- [25] K. Kiebert, J.B. Penney, P. Corno, N. Ranen, I. Shoulson, A. Feigin, D. Abwender, J. Timothy Greenamyre, D. Higgins, F.J. Marshall, J. Goldstein, K. Steinberg, C. Shih, I. Richard, C. Hickey, C. Zimmerman, C. Orme, K. Claude, D. Oakes, D. S. Sax, A. Kim, S. Hersch, R. Jones, A. Auchus, D. Olsen, C. Bissey-Black, A. Rubin, R. Schwartz, R. Dubinsky, W. Mallonee, C. Gray, N. Godfrey, G. Suter, K. M. Shannon, G.T. Stebbins, J.A. Jaglin, K. Marder, S. Taylor, E. Louis, C. Moskowitz, D. Thorne, N. Zubin, N. Wexler, M.R. Swenson, J. Paulsen, N. Swerdlow, R. Albin, C. Wernette, F. Walker, V. Hunt, R.A.C. Roos, A.B. Young, W. Koroshetz, E. Bird, R. Meyers, M. Cudkovic, M. Guttman, J. St-Cyr, J. Burkholder, A. Lundin, T. Ashizawa, J. Jankovic, E. Siemers, K. Quaid, W. Martin, J. Sanchez-Ramos, A. Facca, G. Rey, O. Suchowersky, G. Rohs, M. lou Klinek, C. Ross, F.W. Bylsma, M. Sherr, M. Hayden, L. Raymond, C. Clark, B. Kremer, Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency, *Neurology* 11 (2001) 136–142, <https://doi.org/10.1002/mds.870110204>.
- [26] D. Craufurd, J.C. Thompson, J.S. Snowden, Behavioral changes in Huntington disease, *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 14 (2001) 219–226, PMID: 11725215.
- [27] J. Callaghan, C. Stopford, N. Arran, D. Clinpsy, M.-F. Boisse, A. Coleman, R. D. Santos, E.M. Dumas, E.P. Hart, D. Justo, G. Owen, J. Read, M.J. Say, D. Psych, A. Durr, B.R. Leavitt, R.A.C. Roos, S.J. Tabrizi, A.-C. Bachoud-Levi, C. Bourdet, E. van Duijn, D. Craufurd, Reliability and factor structure of the short problem behaviors assessment for Huntington's disease (PBA-s) in the TRACK-HD and REGISTRY studies, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 27 (2015) 59–64, <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13070169>.
- [28] E.M. Kingma, E. van Duijn, R. Timman, R.C. van der Mast, R.A.C. Roos, Behavioural problems in Huntington's disease using the problem behaviours assessment, *Gen. Hosp. Psychiatr.* 30 (2008) 155–161, <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2007.11.005>.
- [29] M. Oosterloo, D. Craufurd, H. Nijsten, E. van Duijn, Obsessive-compulsive and perseverative behaviors in Huntington's disease, *J. Huntingtons Dis.* 8 (2019) 1–7, <https://doi.org/10.3233/JHD-180335>.
- [30] S.R. Nimmagadda, N. Agrawal, A. Worrall-Davies, I. Markova, H. Rickards, Determinants of irritability in Huntington's disease, *Acta Neuropsychiatr.* 23 (2011) 309–314, <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00563.x>.
- [31] G. García-Gorro, A. Llera, S. Martínez-Horta, J. Pérez-Perez, J. Kullisevsky, N. Rodríguez-Dechica, I. Vaquer, S. Subira, M. Calopa, E. Muñoz, P. Santacruz, J. Ruiz-Idiago, C. Mareca, C.F. Beckmann, R. de Diego-Balaguer, E. Camara, Specific patterns of brain alterations underlie distinct clinical profiles in Huntington's disease, *NeuroImage Clin.* 23 (2019), 101900, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101900>.

- [32] J.C. Thompson, Behavior in Huntington's disease: dissociating cognition-based and mood-based changes, *J. Neuropsychiatr* 14 (2002) 37–43, <https://doi.org/10.1176/jnp.14.1.37>.
- [33] P. Honrath, I. Dogan, O. Wudarczyk, K.S. Görlich, M. Votinov, C.J. Werner, B. Schumann, R.T. Overbeck, J.B. Schulz, B.G. Landwehrmeyer, R.E. Gur, U. Habel, K. Reetz, Risk factors of suicidal ideation in Huntington's disease: literature review and data from Enroll-HD, *J. Neurol.* 265 (2018) 2548–2561, <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9013-6>.
- [34] A.A.M. Hubers, E.V. Duijn, R.A.C. Roos, D. Craufurd, H. Rickards, G. B. Landwehrmeyer, R.C. van der Mast, E.J. Giltay, REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network, Suicidal ideation in a European Huntington's disease population, *J. Affect. Disord.* 151 (1) (2013) 248–258, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.001>, 151.
- [35] E. Vassos, M. Panas, A. Kladi, D. Vassilopoulos, Effect of CAG repeat length on psychiatric disorders in Huntington's disease, *J. Psychiatr. Res.* 42 (2008) 544–549, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.008>.
- [36] N. Ellis, A. Tee, B. McAllister, T. Massey, D. McLauchlan, T. Stone, K. Correia, J. Loupe, K.H. Kim, D. Barker, E.P. Hong, M.J. Chao, J.D. Long, D. Lucente, J.P. G. Vonsattel, R.M. Pinto, K.A. Elneel, E.M. Ramos, J.S. Mysore, T. Gillis, V. C. Wheeler, C. Medway, L. Hall, S. Kwak, C. Sampaio, M. Ciosi, A. Maxwell, A. Chatzi, D.G. Monckton, M. Orth, G.B. Landwehrmeyer, J.S. Paulsen, I. Shoulson, R.H. Myers, E. van Duijn, H. Rickards, M.E. MacDonald, J. min Lee, J.F. Gusella, L. Jones, P. Holmans, Genetic risk underlying psychiatric and cognitive symptoms in Huntington's disease, *Biol. Psychiatr.* 67 (2020) 857–865, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.010>.
- [37] S. Hentosh, L. Zhu, J. Patino, J.W. Furr, N.P. Rocha, E.F. Stimming, Sex Differences in Huntington's Disease: Evaluating the Enroll-HD Database, (2021). *Mov. Disord Clin. Pract.*, 8: 420–426. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13178>.
- [38] J. Ferreira, R. Massart, K. Youssov, G. de Michele, D. Rae, F. Squitieri, K. Seppi, International Guidelines for the Treatment of Huntington ' S Disease, 2019;10 (July), pp. 1–18, <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00710>.
- [39] E. van Duijn, E.M. Vrijmoeth, E.J. Giltay, G. Bernhard Landwehrmeyer, Suicidal ideation and suicidal behavior according to the C-SSRS in a European cohort of Huntington's disease gene expansion carriers, *J. Affect. Disord.* 228 (2018) 194–204, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.074>, Mar 1.

6. REFERENCIAS

1. Negrette A. *Corea de Huntington*. Segunda. (Talleres Gráficos de la Universidad de Zulia. Maracaibo, ed.); 1963.
2. George Huntington MD. On chorea. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;15((1)):109-112.
3. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):24-34. doi:10.1111/ene.13413
4. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nat* 1983 3065940. 1983;306(5940):234-238. doi:10.1038/306234a0
5. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*. 1993;72(6):971-983. doi:10.1016/0092-8674(93)90585-e
6. Gusella JF, Macdonald ME, Lee JM. Genetic modifiers of Huntington's disease. *Mov Disord*. 2014;29(11):1359-1365. doi:10.1002/MDS.26001
7. Langbehn DR, Brinkman RR, Falush D, Paulsen JS, Hayden MR. A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin Genet*. 2004. doi:10.1111/j.1399-0004.2004.00241.x
8. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. *Neurology*. 1994;44(8):1533-1536.
9. Macleod R, Tibben A, Frontali M, et al. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet*. 2013;83(3):221-231. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01900.x
10. Marques Sousa C, Humbert S. Huntingtin: Here, there, everywhere! *J Huntingtons Dis*. 2013;2(4):395-403. doi:10.3233/JHD-130082
11. Salem S, Cicchetti F. Untangling the Role of Tau to Huntington's Disease Pathology. *J Huntingtons Dis*. February 2023. doi:10.3233/JHD-220557

12. Li S-H, Li X-J. Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends Genet.* 2004;20(3):146-154. doi:10.1016/j.tig.2004.01.008
13. Bae B-I, Xu H, Igarashi S, et al. p53 mediates cellular dysfunction and behavioral abnormalities in Huntington's disease. *Neuron.* 2005;47(1):29-41. doi:10.1016/j.neuron.2005.06.005
14. Mehrabi NF, Waldvogel HJ, Tippett LJ, Hogg VM, Synek BJ, Faull RLM. Symptom heterogeneity in Huntington's disease correlates with neuronal degeneration in the cerebral cortex. *Neurobiol Dis.* 2016;96:67-74. doi:10.1016/j.nbd.2016.08.015
15. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EPJ. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1985;44(6):559-577. doi:10.1097/00005072-198511000-00003
16. Hendricks AE, Latourelle JC, Lunetta KL, et al. Assessment of cortical and striatal involvement in 523 Huntington disease brains. *Neurology.* 2012;79(16):1708-1715. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=23035064>.
17. Rüb U, Seidel K, Heinsen H, Vonsattel JP, den Dunnen WF, Korf HW. Huntington's disease (HD): the neuropathology of a multisystem neurodegenerative disorder of the human brain. *Brain Pathol.* 2016;26(6):726-740. doi:10.1111/bpa.12426
18. Fatoba O, Ohtake Y, Itokazu T, Yamashita T. Immunotherapies in Huntington's disease and α -Synucleinopathies. *Front Immunol.* 2020;11:337. doi:10.3389/fimmu.2020.00337
19. Tang T-S, Chen X, Liu J, Bezprozvanny I. Dopaminergic signaling and striatal neurodegeneration in Huntington's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2007;27(30):7899-7910. doi:10.1523/JNEUROSCI.1396-07.2007
20. Seeman P, Bzowej NH, Guan HC, et al. Human brain D1 and D2 dopamine receptors in schizophrenia, Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 1987;1(1):5-15. doi:10.1016/0893-133x(87)90004-2
21. Schwab LC, Garas SN, Drouin-Ouellet J, Mason SL, Stott SR, Barker RA. Dopamine and Huntington's disease. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(4):445-458.

doi:10.1586/14737175.2015.1025383

22. Hassel B, Tessler S, Faull RLM, Emson PC. Glutamate uptake is reduced in prefrontal cortex in Huntington's disease. *Neurochem Res.* 2008;33(2):232-237. doi:10.1007/s11064-007-9463-1
23. Fernández-Ruiz J. The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2009;156(7):1029-1040. doi:10.1111/j.1476-5381.2008.00088.x
24. Kiebertz K, Penney JB, Corno P, et al. Unified huntington's disease rating scale: Reliability and consistency. *Neurology.* 2001;11(2):136-142. doi:10.1002/mds.870110204
25. Shoulson I, Fahn S. Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology.* 1979;29(1):1-3. doi:10.1212/wnl.29.1.1
26. Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov Disord.* 2014;29(11):1335-1341. doi:10.1002/mds.26011
27. Tabrizi SJ, Schobel S, Gantman EC, et al. A biological classification of Huntington's disease: the Integrated Staging System. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):632-644. doi:10.1016/S1474-4422(22)00120-X
28. Stout JC, Jones R, Labuschagne I, et al. Evaluation of longitudinal 12 and 24 month cognitive outcomes in premanifest and early Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(7):687-694. doi:10.1136/jnnp-2011-301940
29. Scahill RI, Hicks SL, Kennard FRCP C, et al. Articles Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data. *Lancet Neurol.* 2012;11:42-53. doi:10.1016/S1474
30. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: Analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol.* 2013. doi:10.1016/S1474-4422(13)70088-7
31. Byrne LM, Rodrigues FB, Blennow K, et al. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet Neurol.* 2017;16(8):601-609. doi:10.1016/S1474-4422(17)30124-2

32. Byrne LM, Wild EJ. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis.* 2016;5(1):1-13. doi:10.3233/JHD-160196
33. Rodrigues FB, Byrne LM, McColgan P, et al. Cerebrospinal Fluid Inflammatory Biomarkers Reflect Clinical Severity in Huntington's Disease. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163479. doi:10.1371/journal.pone.0163479
34. Aylward EH, Li Q, Stine OC, et al. Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology.* 1997;48(2):394-399. doi:10.1212/wnl.48.2.394
35. Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol.* 2009;8(9):791-801. doi:10.1016/S1474-4422(09)70170-X
36. Sánchez-Castañeda C, Cherubini A, Elifani F, et al. Seeking Huntington disease biomarkers by multimodal, cross-sectional basal ganglia imaging. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(7):1625-1635. doi:10.1002/hbm.22019
37. Neurobiological Predictors of Huntington's Disease (PREDICT-HD). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00051324.
38. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: Analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol.* 2013;12(7):637-649. doi:10.1016/S1474-4422(13)70088-7
39. Aylward EH, Nopoulos PC, Ross CA, et al. Longitudinal change in regional brain volumes in prodromal Huntington disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(4):405-410. doi:10.1136/jnnp.2010.208264
40. Ruocco HH, Bonilha L, Li LM, Lopes-Cendes I, Cendes F. Longitudinal analysis of regional grey matter loss in Huntington disease: effects of the length of the expanded CAG repeat. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(2):130-135. doi:10.1136/jnnp.2007.116244
41. Younes L, Ratnanather JT, Brown T, et al. Regionally selective atrophy of subcortical structures in prodromal HD as revealed by statistical shape analysis. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(3):792-809. doi:10.1002/hbm.22214

42. Paulsen JS, Nopoulos PC, Aylward E, et al. Striatal and white matter predictors of estimated diagnosis for Huntington disease. *Brain Res Bull.* 2010;82(3-4):201-207. doi:10.1016/j.brainresbull.2010.04.003
43. Paulsen JS, Magnotta VA, Mikos AE, et al. Brain structure in preclinical Huntington's disease. *Biol Psychiatry.* 2006;59(1):57-63. doi:10.1016/j.biopsych.2005.06.003
44. Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A, et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):31-42. doi:10.1016/S1474-4422(10)70276-3
45. Vandenberghe W, Demaerel P, Dom R, Maes F. Diffusion-weighted versus volumetric imaging of the striatum in early symptomatic Huntington disease. *J Neurol.* 2009;256(1):109-114. doi:10.1007/s00415-009-0086-0
46. Rosas HD, Tuch DS, Hevelone ND, et al. Diffusion tensor imaging in presymptomatic and early Huntington's disease: Selective white matter pathology and its relationship to clinical measures. *Mov Disord.* 2006;21(9):1317-1325. doi:10.1002/mds.20979
47. Douaud G, Behrens TE, Poupon C, et al. In vivo evidence for the selective subcortical degeneration in Huntington's disease. *Neuroimage.* 2009;46(4):958-966. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.044
48. Sritharan A, Egan GF, Johnston L, et al. A longitudinal diffusion tensor imaging study in symptomatic Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(3):257-262. doi:10.1136/jnnp.2007.142786
49. Delmaire C, Dumas EM, Sharman MA, et al. The structural correlates of functional deficits in early huntington's disease. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(9):2141-2153. doi:10.1002/hbm.22055
50. Paulsen JS, Zimbelman JL, Hinton SC, et al. fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(10):1715-1721.
51. Novak MJU, Warren JD, Henley SMD, Draganski B, Frackowiak RS, Tabrizi SJ. Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. *Brain.* 2012;135(Pt 4):1165-1179. doi:10.1093/brain/aws024

52. Feigin A, Leenders KL, Moeller JR, et al. Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an [(18)F]FDG PET study. *J Nucl Med.* 2001;42(11):1591-1595.
53. Tovar A, Garí Soler A, Ruiz-Idiago J, et al. Language disintegration in spontaneous speech in Huntington's disease: a more fine-grained analysis. *J Commun Disord.* 2020;83. doi:10.1016/j.jcomdis.2019.105970
54. World Health Organization. *World Report on Ageing and Health.*
55. Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkowicz M, Kayson E. Rate of functional decline in Huntington's disease. 2000;54(January 2000):1-17. doi:10.1212/WNL.54.2.452
56. Beglinger LJ, O'Rourke JF, Wang C, Langbehn DR, Duff K, Paulsen JS. Earliest functional declines in Huntington disease. *Psychiatry Res.* 2010;178(2):414-418. doi:10.1016/j.psychres.2010.04.030
57. Aubeeluck AV, Buchanan H, Stuppel EJN. "All the burden on all the carers": Exploring quality of life with family caregivers of Huntington's disease patients. *Qual Life Res.* 2012;21(8):1425-1435. doi:10.1007/s11136-011-0062-x
58. Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2001;14(4):219-226. doi:
59. Kingma EM, van Duijn E, Timman R, van der Mast RC, Roos RAC. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(2):155-161. doi:10.1016/j.genhosppsy.2007.11.005
60. Orth M, Handley OJ, Schwenke C, et al. Observing Huntington's Disease: the European Huntington's Disease Network's REGISTRY. *PLoS Curr.* 2011;2:RRN1184. doi:10.1371/currents.RRN1184
61. Van Duijn E, Craufurd D, Hubers AAM, et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(12):1411-1418. doi:10.1136/jnnp-2013-307343
62. van der Meer L, van Duijn E, Wolterbeek R, Tibben A. Offspring of a parent with genetic disease: childhood experiences and adult psychological characteristics. *Health Psychol.* 2014;33(12):1445-1453. doi:10.1037/A0034530
63. Epping EA, Kim JI, Craufurd D, et al. Longitudinal psychiatric symptoms in

- prodromal Huntington's disease: A decade of data. *Am J Psychiatry*. 2016.
doi:10.1176/appi.ajp.2015.14121551
64. Martinez-Horta S, Perez-Perez J, Van Duijn E, et al. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. 2016.
doi:10.1016/j.parkreldis.2016.02.008
65. Bouwens JA, van Duijn E, van der Mast RC, Roos RAC, Giltay EJ. Irritability in a Prospective Cohort of Huntington's Disease Mutation Carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27(3):206-212. doi:10.1176/appi.neuropsych.14030051
66. Berrios GE, Wagle AC, Marková IS, et al. Psychiatric symptoms and CAG repeats in neurologically asymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Psychiatry Res*. 2001;102(3):217-225. doi:10.1016/s0165-1781(01)00257-8
67. Dale M, van Duijn E. Anxiety in Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015. doi:10.1176/appi.neuropsych.14100265
68. Garcia-Gorro C, Llera A, Martinez-Horta S, et al. Specific patterns of brain alterations underlie distinct clinical profiles in Huntington's disease. *NeuroImage Clin*. 2019:101900. doi:10.1016/j.nicl.2019.101900
69. Martinez-Horta S, Sampedro F, Horta-Barba A, et al. Structural brain correlates of irritability and aggression in early manifest Huntington's disease. *Brain Imaging Behav*. 2020. doi:10.1007/s11682-019-00237-x
70. Mestre TA, van Duijn E, Davis AM, et al. Rating scales for behavioral symptoms in Huntington's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*. 2016.
doi:10.1002/mds.26675
71. Callaghan J, Stopford C, Arran N, et al. Reliability and Factor Structure of the Short Problem Behaviors Assessment for Huntington's Disease (PBA-s) in the TRACK-HD and REGISTRY studies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27:59-64.
doi:10.1176/appi.neuropsych.13070169
72. Chao T-K, Hu J, Pringsheim T. Risk factors for the onset and progression of Huntington disease. *Neurotoxicology*. 2017;61:79-99. doi:10.1016/j.neuro.2017.01.005
73. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2015.

doi:10.1038/nrdp.2015.5

74. Hentosh S, Zhu L, Patino J, Furr JW, Rocha NP, Stimming EF. Sex Differences in Huntington's Disease: Evaluating the Enroll-HD Database. 2021.
doi:10.1002/mdc3.13178
75. Garcia-Gorro C, Garau-Rolandi M, Escrichs A, et al. An active cognitive lifestyle as a potential neuroprotective factor in Huntington's disease. *Neuropsychologia*. 2019;122.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2018.10.017
76. Quinn L, Busse M, Khalil H, Richardson S, Rosser A, Morris H. Client and therapist views on exercise programmes for early-mid stage Parkinson's disease and Huntington's disease. *Disabil Rehabil*. 2010;32(11):917-928.
doi:10.3109/09638280903362712
77. van der Burg JMM, Gardiner SL, Ludolph AC, Landwehrmeyer GB, Roos RAC, Aziz NA. Body weight is a robust predictor of clinical progression in Huntington disease. *Ann Neurol*. 2017. doi:10.1002/ana.25007
78. Georgiou-Karistianis N, Long JD, Lourens SG, Stout JC, Mills JA, Paulsen JS. Movement sequencing in Huntington disease. *World J Biol Psychiatry*. 2014.
doi:10.3109/15622975.2014.895042
79. Long JD, Paulsen JS, Marder K, Zhang Y, Kim J-I, Mills JA. Tracking motor impairments in the progression of Huntington's disease. *Mov Disord*. 2014;29(3):311-319. doi:10.1002/mds.25657
80. Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology*. 2003;61(8):1085-1092.
doi:10.1212/01.wnl.0000086373.32347.16
81. Hart EP, Marinus J, Burgunder JM, et al. Better global and cognitive functioning in choreatic versus hypokinetic-rigid Huntington's disease. *Mov Disord*. 2013;28(8):1142-1145. doi:10.1002/mds.25422
82. Jacobs M, Hart EP, van Zwet EW, et al. Progression of motor subtypes in Huntington's disease: a 6-year follow-up study. *J Neurol*. 2016;263(10):2080-2085.
doi:10.1007/s00415-016-8233-x

83. Stout JC, Paulsen JS, Queller S, et al. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*. 2011;25(1):1-14. doi:10.1037/a0020937
84. Eddy CM, Rickards HE. Cognitive deficits predict poorer functional capacity in huntington's disease: But what is being measured? *Neuropsychology*. 2015;29(2):268-273. doi:10.1037/neu0000134
85. Thompson JC, Harris J, Sollom AC, et al. Longitudinal Evaluation of Neuropsychiatric Symptoms in Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(1):53-60. doi:10.1176/appi.neuropsych.11030057
86. Banaszkiwicz K, Sitek EJ, Rudzińska M, Sołtan W, Sławek J, Szczudlik A. Huntington's disease from the patient, caregiver and physician's perspectives: three sides of the same coin? *J Neural Transm*. 2012;119(11):1361-1365. doi:10.1007/s00702-012-0787-x
87. Fritz NE, Boileau NR, Stout JC, et al. Relationships Among Apathy, Health-Related Quality of Life, and Function in Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2018;30(3):194-201. doi:10.1176/appi.neuropsych.17080173
88. Rickards H, De Souza J, Van Walsem M, et al. Factor analysis of behavioural symptoms in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(4):411-412. doi:10.1136/jnnp.2009.181149
89. Brandt J, Strauss ME, Larus J, Jensen B, Folstein SE, Folstein MF. Clinical correlates of dementia and disability in Huntington's disease. *J Clin Neuropsychol*. 1984;6(4):401-412. doi:10.1080/01688638408401231
90. Anderson KE, Gehl CR, Marder KS, Beglinger LJ, Paulsen JS. Comorbidities of obsessive and compulsive symptoms in Huntington's disease. *J Nerv Ment Dis*. 2010;198(5):334-338. doi:10.1097/NMD.0b013e3181da852a
91. Sellers J, Ridner SH, Claassen DO. A Systematic Review of Neuropsychiatric Symptoms and Functional Capacity in Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019;(13):appi.neuropsych. doi:10.1176/appi.neuropsych.18120319
92. Dorsey ER, Beck CA, Darwin K, et al. Natural history of Huntington disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1520-1530. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4408

93. Van Duijn E, Reedeker N, Giltay EJ, Eindhoven D, Roos RAC, Van Der Mast RC. Course of irritability, depression and apathy in Huntington's disease in relation to motor symptoms during a two-year follow-up period. *Neurodegener Dis.* 2013;13(1):9-16. doi:10.1159/000343210
94. Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, et al. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med.* 2019:NEJMoa1900907. doi:10.1056/NEJMoa1900907
95. Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *Lancet Neurol.* 2017. doi:10.1016/S1474-4422(17)30280-6
96. Burgunder JM. Translational research in Huntington's disease: Opening up for disease modifying treatment. *Transl Neurodegener.* 2013;2(1):1. doi:10.1186/2047-9158-2-2
97. Bard J, Wall MD, Lazari O, Arjomand J, Munoz-Sanjuan I. Advances in huntington disease drug discovery: Novel approaches to model disease phenotypes. *J Biomol Screen.* 2014;19(2):191-204. doi:10.1177/1087057113510320
98. Ferreira J, Massart R, Youssov K, et al. International Guidelines for the Treatment of Huntington ' s Disease. 2019;10(July):1-18. doi:10.3389/fneur.2019.00710
99. Groves M, van Duijn E, Anderson K, et al. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Irritability in Huntington's Disease. *PLoS Curr.* 2011;3:RRN1259. doi:10.1371/currents.RRN1259
100. Anderson K, Craufurd D, Edmondson MC, et al. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Obsessive-Compulsive Behaviors in Huntington's Disease. *PLoS Curr.* 2011;3:RRN1261. doi:10.1371/currents.RRN1261
101. Anderson KE, Van Duijn E, Craufurd D, et al. Clinical management of neuropsychiatric symptoms of huntington disease: Expert-based consensus guidelines on agitation, anxiety, apathy, psychosis and sleep disorders. *J Huntingtons Dis.* 2018;7(4):355-366. doi:10.3233/JHD-180293
102. Cooperative Huntington's Observational Research Trial (COHORT). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00313495.
103. Biglan KM. Clinical-genetic associations in the Prospective Huntington at Risk

Observational Study (PHAROS) implications for clinical trials. *JAMA Neurol.* 2016.
doi:10.1001/jamaneurol.2015.2736

104. Enroll -HD: A Prospective Registry Study in a Global Huntington's Disease Cohort.
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01574053.