



ENFERMEDAD DE HUNTINGTON: UN RETO DIAGNÓSTICO

HUNTINGTON DISEASE: A DIAGNOSTIC CHALLENGE

Pinilla, Lileth. Centro de neurociencias de Ciudad de La Salud. Panamá. lizethapinilla@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-7417-2441>

Sáenz, Roberto. Universidad de Panamá. Panamá. rzco095@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-0446-4296>

Recibido: 11/10/24

Aceptado: 14/10/24

DOI: <https://doi.org/10.48204/1608-3849.7142>

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante causado por una expansión del trinucleótido CAG en el gen HTT. Se caracteriza por alteraciones motoras, cognitivas y psiquiátricas, que llevan a un deterioro progresivo.

PRESENTACIÓN DEL CASO: Masculino de 64 años con antecedentes de alcoholismo crónico, quien presentó movimientos involuntarios en las 4 extremidades, inestabilidad en la marcha y deterioro cognitivo progresivo de dos años de evolución. Los estudios iniciales descartaron causas metabólicas, tóxicas y/o neoplásicas como posibles diagnósticos. La resonancia magnética mostró atrofia de los núcleos caudados y ventriculomegalia. La prueba genética confirmó la expansión del trinucleótido CAG en el gen HTT.

DISCUSIÓN: Este caso ilustra la complejidad diagnóstica de la Enfermedad de Huntington, especialmente en ausencia de antecedentes familiares claros. Inicialmente, el cuadro clínico fue confundido con una posible malignidad y encefalopatía alcohólica. Sin embargo, la evolución de los síntomas motores y cognitivos condujo a la sospecha de Enfermedad de Huntington, la cual se confirmó mediante pruebas genéticas e imagenológicas. La enfermedad de Huntington continúa siendo un reto diagnóstico, y su manejo debe incluir un enfoque multidisciplinario para optimizar los cuidados a lo largo del curso progresivo de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Huntington, Enfermedades neurodegenerativas, Pruebas genéticas, América Latina, Panamá.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Huntington's disease is an autosomal dominant neurodegenerative disorder caused by an expansion of the CAG trinucleotide in the HTT gene. It is characterized by motor, cognitive, and psychiatric alterations, leading to progressive decline.

CASE PRESENTATION: A 64-year-old male with a history of chronic alcoholism presented with involuntary limb movements, gait instability, and progressive cognitive impairment. Initial workup ruled out malignancy and alcoholic encephalopathy as possible diagnoses. Brain Magnetic Resonance Imaging revealed caudate nucleus atrophy and ventriculomegaly. Genetic testing confirmed the CAG trinucleotide expansion in the HTT gene.

DISCUSSION: This case highlights the diagnostic complexity of Huntington's Disease, particularly in the absence of a clear family history. The clinical presentation was initially suspected to be due to malignancy and alcoholic encephalopathy. However, the progression of motor and cognitive symptoms led to the suspicion of Huntington's Disease, which was confirmed through genetic and imaging studies. Huntington's disease remains a diagnostic challenge, requiring a multidisciplinary approach for optimal care throughout its progressive course.

KEY WORDS: Huntington Disease, Neurodegenerative Disorders, Genetic Testing, Latin America, Panama.

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno autosómico dominante poco frecuente que se desencadena por la producción anómala de una proteína denominada huntingtina que se acumula dentro de las neuronas, debido a una expansión repetitiva del trinucleótido CAG in el primer exón del gen HTT, localizado en el cromosoma 4.^[1] El rango normal de repeticiones varía entre 10-35 repeticiones; se considera que en los pacientes con más de 40 repeticiones es más probable la enfermedad.^[2]

Esta enfermedad se caracteriza por presentar alteraciones motoras, cognitivas y psiquiátricas, generalmente asociadas a un declive progresivo que lleva al deceso en aproximadamente dos décadas desde el momento del diagnóstico.^[1,3,4] La incidencia estimada es de 0.47 por 100,000 personas-año (95% intervalo de confianza [IC], 0.36–0.59) y la prevalencia global es de 3.92 por 100,000 (95% IC, 2.9–5.3). En esta enfermedad podemos encontrar lo que se conoce como fenómeno de anticipación, que se define como una fuerte correlación inversa entre el número de repeticiones y la edad de inicio de la enfermedad.^[2,5] Actualmente no existe terapia definitiva aprobada para tratar la enfermedad.^[1,5] Reportamos el caso de un paciente con Enfermedad de Huntington que refleja el reto diagnóstico que representa la misma, de acuerdo con las guías CARE.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino de 64 años con antecedentes de alcoholismo crónico se presentó en la consulta con un cuadro clínico de aproximadamente dos años de evolución, que incluía cambios en los hábitos intestinales, pérdida de peso de alrededor de 27 kilogramos, sensación de llenura postprandial, epigastralgia y estreñimiento con respuesta parcial a laxantes. En los últimos 8 meses comenzó con movimientos involuntarios en las extremidades superiores e inferiores caracterizados por atetosis de manos, pies y posturas distónica cervical, inestabilidad en la marcha, lo que lo llevó a requerir apoyo para la deambulación.

Historia Anterior

El paciente mantuvo dependencia al consumo del alcohol durante los últimos 29 años. También tenía un historial de tabaquismo con un índice de paquetes-año (IPA) de 3, habiendo fumado durante los últimos 29 años. Negó el uso de drogas. En cuanto a los antecedentes heredofamiliares, no reportaba ninguna condición relevante. Negó haber sufrido

traumas craneoencefálicos o episodios convulsivos. Su neurodesarrollo fue normal, siendo un producto a término de un parto vaginal sin complicaciones en casa.

Examen Físico

El examen físico reveló una presión arterial de 160/95 mmHg y una frecuencia cardíaca de 50 latidos por minuto. La frecuencia respiratoria era de 20 respiraciones por minuto. El paciente tenía un índice de masa corporal (IMC) de 20.9 kg/m². En el cuello no se detectaron masas ni adenopatías. Los ruidos cardíacos eran rítmicos, sin soplos ni galope. Los pulmones presentaban buena entrada y salida de aire, sin ruidos agregados. El abdomen era blando, depresible y no doloroso. Las extremidades no mostraban edema ni lesiones. El examen neurológico mostró que el paciente estaba alerta y orientado en tiempo, persona, lugar y circunstancia. La atención y la concentración estaban conservadas, aunque presentaba pensamiento bradipsíquico. Obtuvo una puntuación de 21/30 en el Mini-Mental Test (MMT). La memoria reciente estaba alterada, mientras que la memoria retrógrada se mantenía conservada. El cálculo estaba comprometido, pero la abstracción permanecía conservada. El lenguaje era adecuado, sin evidencia de afasia; no obstante, al habla presentaba disartria.

El examen de los nervios craneales no reveló alteraciones en la percepción de los olores (primer nervio). La agudeza visual era de 20/20, con reflejos consensual y de acomodación presentes (segundo nervio). En cuanto a los nervios oculomotores, la alineación ocular y la posición del párpado eran normales, las pupilas eran simétricas de 3 mm, y los movimientos oculares eran normales, aunque el seguimiento ocular no era fluido y presentaba sacadas correctivas. La función motora de los músculos masticatorios era normal, con volumen adecuado, protrusión y retracción normales de la

mandíbula y fuerza de mordida normal. La apertura de la mandíbula también era normal. La función sensorial de las ramas V1, V2 y V3 era normal al tacto, dolor, temperatura y parestesia, con simetría. En el séptimo nervio, tanto la función motora como sensorial no presentaban alteraciones, incluyendo el gusto. La función coclear del octavo nervio mostraba una agudeza auditiva normal y simétrica, con Rinne positivo bilateral y sin tinnitus. La función vestibular no mostraba nistagmo, vértigo, náuseas ni vómitos.

No se encontraron alteraciones en los nervios noveno y décimo. El décimo primer nervio mostraba una movilidad y fuerza conservadas en el trapecio y los esternocleidomastoideos. El décimo segundo nervio mostraba movimientos adecuados de la lengua, sin desviación ni atrofia.

En cuanto al tono muscular, se observaba hipertonía con una puntuación de 1 en la escala de Ashworth. Había hipotrofia con fuerza muscular 5/5 proximal y distal en las 4 extremidades. Se presentaban movimientos anormales, como atetosis de manos y pies y posturas distónicas, además de un signo de Babinski bilateral sin clonus, y signos de Hoffman y Tromner ausentes. La sensibilidad al tacto burdo, dolor y temperatura estaba conservada en todos sus dermatomas, al igual que la parestesia, barestesia y estereognosia. La propiocepción y la discriminación del tacto fino estaban afectadas, pero la grafestesia se mantenía conservada.

En la evaluación de pruebas cerebelosas se encontró disdiadococinesia y dismetría bilateral. La prueba de Romberg lateraliza a la izquierda. No se observaban signos atáxicos ni meníngeos. El paciente era incapaz de mantenerse en bipedestación y presentaba una marcha de base amplia.

Inicialmente, debido al cuadro prodrómico caracterizado por signos y síntomas inespecíficos como estreñimiento, epigastralgia y pérdida de peso

asociados a su historia de alcoholismo crónico se buscó descartar malignidad, por lo que se le realizaron endoscopías alta y baja en las cuales se observó erosión antral y hemorroides mixtas medianas respectivamente, sin signos de malignidad. Los laboratorios iniciales no mostraron alteraciones de la vitamina B12 ni de hormonas tiroideas; pero revelaron plaquetopenia leve que ante la falta de un diagnóstico definitivo (ver Tabla 1), llevó a buscar descartar malignidad hematológica; por lo que se ordenó una electroforesis de proteínas que reveló hipoalbuminemia relativa y gammapatía monoclonal (ver Tabla 2). Debido a esto, se buscó descartar mieloma múltiple y se ordenó biopsia de médula ósea. Esta reveló 10- 15% de celularidad con elementos de las tres series; sin alteraciones significativas en número, forma o distribución de megacariocitos. Ante la falta de diagnóstico certero, otros síntomas y los antecedentes de alcoholismo se optó por realizar un abordaje basado en esta condición, hipotetizando que los hallazgos se debían a la desnutrición causada por el alcoholismo. Cuando iniciaron los síntomas neurológicos se pensó que podía deberse a encefalopatía secundaria al alcoholismo, pero al observar el progreso de estos fue referido al servicio de neurología.

Tabla 1: Valores de Laboratorio

Parámetro	Valor
Leucocitos	5.37 x 10 ³ /mm ³
Neutrófilos	65%
Linfocitos	21%
Hemoglobina	14.70 g/dL
VCM	89.20 fL
Plaquetas	91.00 x 10 ³ /mm ³
TSH	1.42 µU/mL
T4 libre	0.89 ng/dL
PSA total	0.5 ng/mL
Sífilis prueba rápida	Negativa
VIH	Negativo
Cocaína	Negativo
Cannabinoideos	Negativo
Vitamina B12	335 pg/ml

Fuente: Datos provistos por servicio de neurología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid

Tabla 2: Electroforesis de proteínas del paciente

Albumina	54.7%
Alfa 1	3.9%
Alfa 2	8.3%
Beta 1	4.7%
Beta 2	6.1%
Gamma	22.3%
Comentario	Hipoalbuminemia relativa. Gammapatía policlonal

Fuente: Datos provistos por servicio de neurología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid

La posterior presentación clínica de movimientos involuntarios coreiformes asociados a inestabilidad de la marcha, disartria y alteraciones cognitivas en el MMT llevaron a la sospecha diagnóstica de Enfermedad de Huntington. Se ordenó la resonancia magnética (RM) que mostró ventriculomegalia y atrofia de los núcleos caudados de predominio derecho, fortaleciendo la sospecha diagnóstica (ver Figuras 1 y 2).

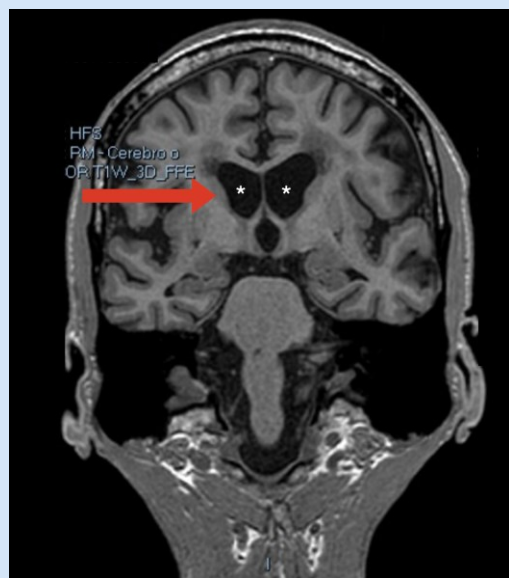


Figura 1. Resonancia Magnética Cerebral en Corte Coronal

Resonancia Magnética cerebral en fase T1, corte coronal, donde se observa atrofia de núcleos caudados de predominio derecho (flecha roja) y Ventriculomegalia (*).

Fuente: Servicio de neurología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid

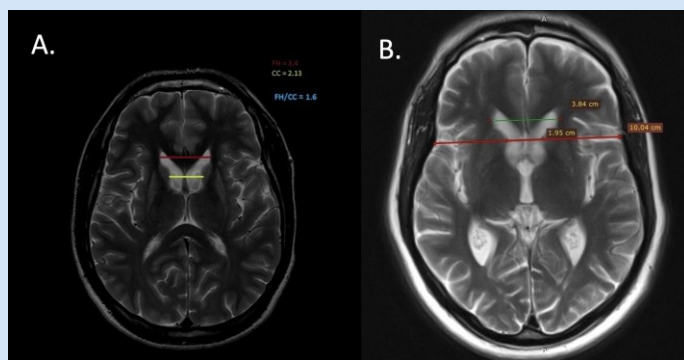


Figura 2. Resonancia Magnética Cerebral en Corte Axial

A: Se observa relación reducida fronto-hipocampal/caudado-caudado (FH/CC) = 1.5 en RM fase T2 ponderada, corte axial. El rango normal de la relación FH/CC es de 2,2 a 2,6. A medida que las cabezas caudadas reducen su volumen, la distancia CC se acercará a la distancia FH y la relación se acercará. Esta relación es un marcador potencial de atrofia cerebral en curso.

B: Se observa RM en fase T2 ponderada, corte axial. Se observa dilatación de los ventrículos laterales.

Fuente: Servicio de neurología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid

Se ordenó la prueba de repetición de trinucleótidos, la cual permitió confirmar el diagnóstico genético molecular definitivo (ver Tabla 3).

Tabla 3: Resultado Molecular

Parámetro	N.º Repeticiones Trinucleótido	Valor
HTT	Alelo 1: 18 Alelo 2: 43	N / EXP

N: Normal EXP: Expansión. La muestra analizada presenta una expansión CAG dentro del rango patogénico con penetrancia completa en el gen HTT

Fuente: Datos provistos por servicio de neurología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid

DISCUSIÓN

La enfermedad de Huntington tiene una fisiopatología compleja, caracterizada por la función anormal de la Huntingtina mutada. La repetición

<https://revistas.up.ac.pa/index.php/revistamedicocientifica>

anormal del tren nucleótido CAG codifica una poliglutamina en el fragmento terminal de la Huntingtina, causando que esta se pliegue normalmente y se acumule en las neuronas.^[1] Esta proteína tiene funciones fisiológicas en la neurulación, en los procesos de tráfico intracelular interactuando con los microtúbulos y como regulador transcripcional de proteínas como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés).^[5]

Debido a los agregados anormales de Huntingtina mutada anormalmente plegada acumulados en el núcleo y citoplasma de las neuronas afectadas, se produce una alteración de la fisiología neuronal. Debido a esto, se observa una atrofia en los ganglios basales, especialmente en el caudal y estriado; así como también en la sustancia blanca subcortical. A medida que la enfermedad avanza, más áreas cerebrales se van atrofiando, hasta llegar a afectarse toda la corteza cerebral.^[1,5]

Referente a la epidemiología de la enfermedad, un reciente estudio reflejó un ligero aumento en la incidencia y prevalencia global; pasando de 0.38 por 100,000 personas-año a 0.48 por 100,000 personas-año, y de 2.71 por 100,000 personas a 4.88 por 100,000 personas, respectivamente. Sin embargo, este aumento no fue estadísticamente significativo. Las razones de este aumento aparente pueden deberse al incremento de disponibilidad de las pruebas moleculares y el mejor conocimiento de los médicos sobre la presentación de la enfermedad.^[2] Esto es una hipótesis coherente, ya que esta enfermedad representa un reto diagnóstico como se ha mencionado previamente; resaltando aún más la importancia de documentar sus diferentes presentaciones, para así mediante el crecimiento de la literatura darles a los médicos más herramientas para que esté en su sospecha diagnóstica.

En el metaanálisis citado previamente, también se realizó un análisis por sus grupos según continente. Éste mostró una incidencia y prevalencia más altas en América, Europa y Oceanía en comparación a Asia.^[2,4] Sin embargo, es relevante mencionar que solo hubo dos estudios de Latinoamérica considerados dentro de este análisis, y ninguno de Centroamérica, resaltando la necesidad de investigación sobre el tema en nuestra región para así poder conocer estadísticas más apropiadas respecto a nuestra población. Una de las razones propuestas para la diferencia en la prevalencia de la enfermedad de Huntington entre regiones es la falta de criterios unificados para el diagnóstico en los estudios epidemiológicos realizados en Asia. Esto sugiere que dicha variabilidad podría deberse, en parte, a las dificultades diagnósticas en la región. Esta problemática no es ajena a nuestra propia región, lo que refuerza la necesidad de mejorar la detección temprana de la enfermedad mediante un mayor acceso a pruebas genéticas y una capacitación adecuada para los profesionales de salud.^[4]

El cuidado de una persona con la Enfermedad de Huntington es un reto en cualquier entorno y, en el mejor de los casos, debería estar respaldado por agencias públicas y organizaciones benéficas. Los cuidadores suelen experimentar altos niveles de estrés, que se vuelve aún más agudo en comunidades con menores recursos socioeconómicos, donde los sistemas de salud suelen estar subfinanciados y menos desarrollados.^[6] Esto también se traslapa a incrementar la dificultad diagnóstica, pues ante la falta de financiación adecuada el sistema de salud tiende a enfocar sus recursos en el tratamiento de la enfermedad aguda. Esto causa que se deje la enfermedad crónica, la prevención y la detección temprana en un segundo plano, lo que se traduce en un subdiagnóstico o en un diagnóstico tardío.^[4,6] Si además de las dificultades inherentes y las

dificultades del entorno le sumamos la falta de sospecha clínica, encontramos como resultado probable la baja prevalencia reportada y a pacientes con tratamientos inapropiados. Se ha reportado que la enfermedad frecuentemente presenta manifestaciones hasta 15 años antes del diagnóstico,^[7] por lo que resulta necesario utilizar como medida disponible el recordar la enfermedad y mantenerla en el diagnóstico diferencial al abordar pacientes con manifestaciones incluidas dentro de las presentaciones típicas.

La enfermedad de Huntington se caracteriza por movimientos coreiformes involuntarios, rápidos y sin patrón definido.^[8] La corea normalmente empieza en las etapas tempranas y es la manifestación clínica característica de la enfermedad.^[9] Estos movimientos clásicos se acompañan generalmente de disartria, alteraciones de la marcha, alteraciones oculomotoras, irritabilidad y cambios de comportamiento; tal como se presentó nuestro paciente. Además, también está descrito que la enfermedad puede cursar con demencia. En etapas avanzadas la corea disminuye y aparecen otros síntomas motores como mioclonía, bradicinesia y distonía.^[8,9] Se han descrito distintos métodos para cuantificar la disfunción motora; uno de los cuales es la variabilidad de fuerza de la lengua, la cual se encontraba disminuida en este paciente.^[9]

El diagnóstico se confirma con una prueba genética positiva en un paciente con alta sospecha clínica. La historia familiar en un paciente con corea aumenta significativamente la sospecha diagnóstica. Los estudios de imagen como la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) y la espectroscopía por resonancia magnética (MRS, por sus siglas en inglés) complementan el diagnóstico y son útiles para el seguimiento.^[8] La disminución del volumen o atrofia de los núcleos caudado y putamen ha sido descrita como el mejor modelo para evaluar el progreso de la enfermedad.^[10] Debido a la disminución del volumen

del caudado que constituye el borde lateral del ventrículo lateral, otro hallazgo que se observa es el aumento aparente del volumen de dicho ventrículo.^[11] Estudios demuestran que el proceso degenerativo tiene su mayor impacto en el núcleo estriado (putamen + caudado), con atrofia que se extiende al pálido, el tálamo, la amígdala y la corteza insular en la etapa prodrómica. Además, se observa pérdida del volumen cerebral en las cortezas motoras y sensoriales después de la manifestación inicial de los síntomas.^[12]

La MRS permite cuantificar cambios en los metabolitos asociados a pérdida neuronal, como por ejemplo la disminución de N-acetil-aspartato (NAA). Otros metabolitos se asocian a alteraciones metabólicas en las células gliales, que también contribuyen en el proceso neurodegenerativo como por ejemplo el cambio en la relación Glutamina/Glutamato y la disminución de colina, alteraciones asociadas a reactividad de los astrocitos.^[11]

La importancia de mejorar el diagnóstico temprano de la enfermedad y marcadores de seguimiento reside en el fin último de generar tratamientos modificadores de la enfermedad o que puedan revertir la enfermedad.^[7] Para ello será de suma importancia incluir como candidatos a pacientes con enfermedad temprana y así aumentar la probabilidad de efectividad de las distintas moléculas que se están desarrollando actualmente.^[1,13]

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Huntington representa un reto diagnóstico significativo debido a la inespecificidad de sus síntomas iniciales y la limitada disponibilidad de pruebas genéticas en nuestra región. Es crucial promover estudios epidemiológicos en áreas subrepresentadas como Centroamérica para

comprender mejor la prevalencia y mejorar la detección temprana. Además, el manejo de esta enfermedad exige un enfoque integral que aborde tanto las necesidades médicas como el apoyo emocional y social de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Fernando Sucre, neuroradiólogo del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid y al Dr. Rainier Rodríguez, servicio de neurología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, van Roon-Mom WMC, Flower MD, Scahill RI, Wild EJ, et al. Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. *Lancet Neurol.* Julio de 2022;21(7):645-58.
- [2] Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, Pringsheim T. Prevalence and Incidence of Huntington's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord.* Diciembre de 2022;37(12):2327-35.
- [3] Gusella JF, Lee JM, Macdonald ME. Huntington's disease: nearly four decades of human molecular genetics. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2021 [citado 25 de junio de 2024]; 30:20-254. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab170>
- [4] Papanna B, Lazzari C, Rabottini M. The Prevalence of Huntington Disease in Asia Highlights Needs in Clinical Genetic and Instrumental Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatr Danub.* 2022; 34:13-23
- [5] Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC. Huntington's Disease: mechanisms of pathogenesis and therapeutic strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 5 de julio de 2017;7(7).
- [6] Charles J, Lessey L, Rooney J, Prokop I, Yearwood K, Da Breo H, et al. Presentation and care of a family with Huntington disease in a resource-limited community. *J Clin Mov Disord.* Abril de 2017;4(1).
- [7] Paulsen JS, Wang C, Duff K, Barker R, Nance M, Beglinger L, et al. Challenges assessing clinical endpoints in early Huntington disease. *Mov Disord.* 1 de noviembre de 2010; 25(15):2595-603.
- [8] Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 21st ed. Vol. 2. McGraw Hill; 2022. p. 3404-3405.
- [9] Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, Langbehn DR, Long JD, Warner JH, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol.* 11 de abril de 2014;10(4):204-16.
- [10] Abeyasinghe PM, Long JD, Razi A, Pustina D, Paulsen JS, Tabrizi SJ, et al. Tracking Huntington's Disease Progression Using Motor, Functional, Cognitive, and Imaging Markers. *Mov Disord.* octubre de 2021;36(10):2282-92.
- [11] Pérot JB, Brouillet E, Flament J. The contribution of preclinical magnetic resonance imaging and spectroscopy to Huntington's disease. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1306312.
- [12] Dogan I, Eickhoff SB, Schulz JB, Shah NJ, Laird AR, Fox PT, et al. Consistent Neurodegeneration and Its Association with Clinical Progression in Huntington's Disease: A Coordinate-Based Meta-Analysis. *Neurodegener Dis.* 2013;12(1):23-35.
- [13] Asla MM, Nawar AA, Abdelsalam A, Elsayed E, Rizk MA, Hussein MA, et al. The efficacy and safety of pridopidine on treatment of patients with Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Clin Pract.* [Internet]. 2021;9(1):20-30 Disponible en: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mdc3.13357>