

## Correlación entre escalas visuales de atrofia entorrinal y temporomesial con volumetría hipocampal

### Correlation between visual scales of entorhinal and temporomesial atrophy with hippocampal volumetry

Manuel S. Pérez-Akly\*, Mariano Rusca, Cecilia Hisas, Luis A. Miquelini, Jorge Funes, Cristina Besada

Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

#### Resumen

**Objetivo:** En pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) se han descrito cambios neuropatológicos tempranos en la corteza entorrinal, que anteceden el compromiso temporomesial. La evaluación de la atrofia hipocampal mediante escalas visuales y volumetría son herramientas útiles en la valoración de pacientes con deterioro cognitivo. Nuestro objetivo es establecer la correlación entre la evaluación visual de la atrofia de la corteza entorrinal (ACE), la atrofia temporomesial (ATM) y el volumen hipocampal. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de corte transversal. Se incluyeron pacientes con queja cognitiva y resonancia magnética (RM) cerebral. Se utilizaron escalas visuales de ACE y ATM. Se midió el volumen hipocampal mediante el software volBrain 1.0. **Resultados:** Se incluyeron 48 pacientes, 31 eran mujeres (64,6%). Mediana de edad: 76,5 (RIQ: 69-83). La correlación entre las escalas visuales ACE y la ATM del lado derecho fue de 0,67 ( $p < 0,0001$ ) y del lado izquierdo de 0,69 ( $p < 0,0001$ ). Encontramos correlación negativa moderada entre la ACE y el volumen hipocampal, del lado derecho fue de  $-0,59$  ( $p < 0,0001$ ) y del lado izquierdo de  $-0,42$  ( $p = 0,003$ ). **Conclusión:** La escala de ACE muestra moderada correlación con la escala de ATM y con el volumen hipocampal. Su uso podría aportar información valiosa para valoración de trastornos cognitivos.

**Palabras clave:** Corteza entorrinal. Hipocampo. Enfermedad de Alzheimer.

#### Abstract

**Objective:** In patients with Alzheimer's disease (AD), early neuropathological changes in the entorhinal cortex have been described, which precede temporomesial involvement. The evaluation of hippocampal atrophy using visual scales and volumetry are useful tools in the assessment of patients with cognitive impairment. Our objective is to establish the correlation between the visual evaluations of entorhinal cortex atrophy (ECA), temporomesial atrophy (TMA), and hippocampal volume. **Material and methods:** Retrospective cross-sectional study. Patients with cognitive complaint and brain magnetic resonance imaging (MRI) were included. ACE and TMA visual scales were used. Hippocampal volume was measured using the volBrain 1.0 software. **Results:** Forty-eight patients were included, 31 were women (64.6%). Median age was 76.5 (IQR: 69-83). The correlation between ECA and TMA on the right side was 0.67 ( $p < 0.0001$ ) and on the left side was 0.69 ( $p < 0.0001$ ). We found a negative moderate correlation between ECA and hippocampal volume, on the right side it was  $-0.59$  ( $p < 0.0001$ ) and on the left side it was  $-0.42$  ( $p = 0.003$ ). **Conclusion:** The ECA scale shows high correlation with the TMA scale and moderate correlation with hippocampal volume. Its use could provide valuable information for the assessment of cognitive disorders.

**Keywords:** Entorhinal cortex. Hippocampus. Alzheimer disease.

#### \*Correspondencia:

Manuel S. Pérez-Akly

E-mail: [sliman.perez@hospitalitaliano.org.ar](mailto:sliman.perez@hospitalitaliano.org.ar)

Fecha de recepción: 02-07-2022

Fecha de aceptación: 03-09-2023

DOI: 10.24875/RAR.22000058

Disponible en internet: 28-11-2023

Rev Argent Radiol. 2023;87(4):149-154

[www.revistarar.com](http://www.revistarar.com)

1852-9992 / © 2023 Sociedad Argentina de Radiología (SAR) y Federación Argentina de Asociaciones de Radiología, Diagnóstico por Imágenes y Terapia Radiante (FAARDIT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia entre los adultos mayores<sup>1</sup>. Su incidencia aumenta con la edad, es rara antes de los 50 años y afecta a un 30-50% de los mayores de 85 años<sup>1</sup>. Desde el punto de vista anatomopatológico, se caracteriza por el acúmulo intraneuronal de proteína tau hiperfosforilada en forma de ovillos neurofibrilares en los cuerpos celulares e hilos de neuropilo en los procesos neuronales<sup>2</sup>. Clínicamente se expresa como una demencia de comienzo insidioso y lentamente progresiva, que habitualmente se inicia con fallas de la memoria reciente y termina con un paciente postrado en cama, totalmente dependiente. Existen etapas en la EA: la etapa preclínica, en la que el paciente está asintomático, pero existen cambios estructurales en el cerebro que incluyen acumulación de amiloide; una etapa de deterioro cognitivo leve, que presenta alteraciones de memoria o de otras funciones cognitivas, pero que no interfieren en la independencia del paciente; y una etapa de demencia, en la cual hay síntomas cognitivos floridos que alteran de forma significativa la independencia del paciente.

En las últimas décadas se desarrollaron múltiples líneas de investigación para el diagnóstico precoz de la EA, ya que los cambios estructurales clásicos, que incluyen la atrofia cerebral de predominio de estructuras hipocampales, pueden observarse en estadios avanzados de la enfermedad.

Los estadios patológicos de Braak indican que la corteza entorrinal se compromete de manera temprana en la evolución de la EA<sup>2</sup>.

La resonancia magnética (RM) es un método de diagnóstico por imágenes de amplio uso en la práctica médica y permite una evaluación estructural detallada del encéfalo, lo que podría ser útil para detectar cambios tempranos en las estructuras relacionadas con la EA.

La presencia de atrofia leve en la corteza entorrinal y en algunas regiones del hipocampo podría corresponder con biomarcadores tempranos de cambios neurodegenerativos vinculados con la EA<sup>2,3</sup>.

La corteza entorrinal y el hipocampo pueden evaluarse por medio de escalas imagenológicas validadas o mediante el estudio volumétrico de subregiones del encéfalo.

El objetivo de este estudio es evaluar si existe correlación entre la evaluación visual de la atrofia de la corteza entorrinal (ACE), la evaluación visual de la atrofia temporomesial (ATM) y el volumen hipocampal.

## Material y métodos

### Diseño

Estudio retrospectivo de corte transversal para establecer la correlación entre la evaluación visual de la ACE, la ATM y el volumen hipocampal.

### Población

Se incluyeron pacientes que consultaron por fallas cognitivas durante los meses de junio y diciembre de 2018. Los criterios de inclusión comprendían la realización de una RM de cerebro con secuencia T1 volumétrica, y que las imágenes estén disponibles en el sistema de archivo y comunicación de imágenes (PACS).

El criterio de exclusión era la presencia de otras lesiones estructurales que podrían tener relación con los síntomas cognitivos (hidrocefalia, accidentes cerebrovasculares o lesiones expansivas en regiones vinculadas con la cognición).

No se incluyeron datos sobre test cognitivos.

### Análisis de imágenes

Las imágenes fueron adquiridas en dos equipos de RM de 1,5 T, un equipo Achieva (Philips, Países Bajos) y un equipo Avanto (Siemens, Alemania).

Todos los estudios contaban con secuencia ponderada en T1 de 1 mm de espesor adquirida en plano sagital.

Se utilizaron las escalas de evaluación visual de ACE<sup>4</sup> y ATM<sup>5</sup> según publicaciones previas. Tanto la ACE como la ATM se puntuaron en un rango entre 0 y 4 (Fig. 1).

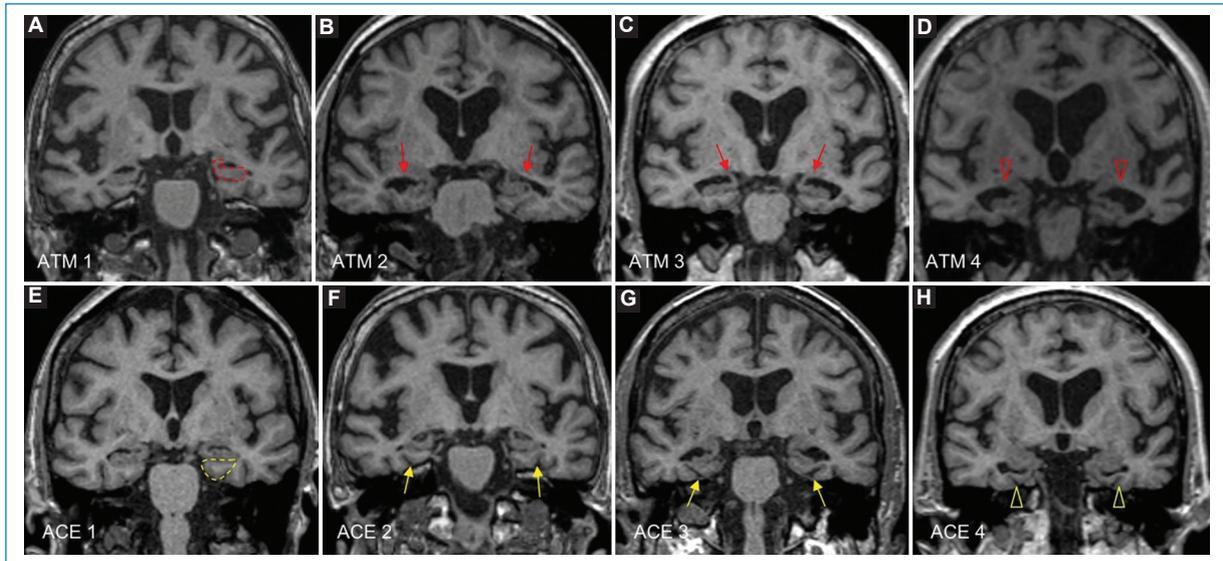
La evaluación de las escalas visuales las realizó un evaluador con nueve años de experiencia en neuroimágenes.

Se midió el volumen de ambos hipocampos con segmentación automática mediante el *software* volBrain 1.0<sup>6</sup>. Las segmentaciones automáticas fueron revisadas para detectar errores en la segmentación tisular (Fig. 2).

### Análisis estadístico

Se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov sobre variables continuas para establecer si los datos correspondían con una distribución paramétrica. Todas las variables continuas tenían distribución no paramétrica.

Los parámetros de distribución central se mencionan como mediana y rango intercuartil (RIC).



**Figura 1.** Escalas de evaluación de ATM y ACE. **(A)** El hipocampo y la fisura coroidea se encuentran delimitados por la línea punteada roja. ATM grado 1: leve ensanchamiento del ángulo de la fisura coroide. **(B)** ATM grado 2: mayor ensanchamiento de la fisura coroidea y leve dilatación de la prolongación temporal de los ventrículos laterales. **(C)** ATM grado 3: leve reducción de altura del hipocampo. **(D)** ATM grado 4: mayor pérdida de altura del hipocampo y severa dilatación del asta temporal ventricular. **(E)** La corteza entorrinal y circunvolución del parahipocampo delimitadas por la línea punteada amarilla, ACE grado 1: mínima atrofia cortical expresada con ensanchamiento del surco colateral. **(F)** ACE grado 2: atrofia entorrinal leve. **(G)** ACE grado 3: atrofia entorrinal moderada con reducción del volumen del giro parahipocampal. **(H)** ACE grado 4: atrofia severa de la corteza entorrinal con marcada reducción de volumen del giro parahipocampal.

Se estimó la correlación entre variables continuas mediante el test de Spearman. La [tabla 1](#) muestra la interpretación del grado de correlación en rangos, según el valor del coeficiente. El análisis estadístico se realizó mediante el *software* SPSS versión 21.0. El límite para relevancia estadística se estableció en  $p = 0,05$ .

El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional. Toda la información personal de los pacientes fue manejada en forma confidencial, conforme a la Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de *Habeas Data*).

## Resultados

Durante el periodo de estudio 76 pacientes realizaron una primera consulta por síntomas cognitivos. Se excluyeron 21 pacientes que no realizaron la RM en nuestra institución y nueve pacientes en los que se diagnosticó una causa estructural de deterioro cognitivo (hidrocefalia o lesiones expansivas).

Se incluyeron 48 pacientes, 31 eran mujeres (64,6%). La mediana de edad fue 76,5 años (RIC: 69-83). La evaluación de las escalas visuales de ACE y ATM se resume en la [tabla 2](#).

Encontramos una ACE grado 0-1 del lado derecho en el 77% de los pacientes y del lado izquierdo en 67% de los pacientes. El 52% de los pacientes tenía una ATM grado 0-1 del lado derecho y el 56% del lado izquierdo.

El volumen del hipocampo derecho medido mediante segmentación automática fue de 3,5 cc (RIC: 3,06-3,98) y del lado hipocampo izquierdo fue de 3,4 cc (RIC: 2,99-3,89). Las demás mediciones volumétricas se muestran en la [tabla 3](#).

Encontramos moderada correlación entre ACE y ATM, del lado derecho fue de 0,67 ( $p < 0,0001$ ) y del lado izquierdo de 0,69 ( $p < 0,0001$ ).

Encontramos moderada correlación negativa entre el volumen de los hipocampos y la evaluación de ambas escalas visuales ([Tabla 4](#)). En la [figura 3](#) se muestra la correlación entre volumen de hipocampo derecho con las evaluaciones visuales de estructuras temporomesiales.

## Discusión

Presentamos un estudio en el que encontramos moderada correlación entre la ACE y la ATM evaluadas mediante escalas visuales con el volumen hipocampal estimado mediante segmentación automática.

**Tabla 1.** Interpretación del coeficiente de correlación de Spearman

Valor de rho	Significativo
-1	Correlación negativa perfecta
-0,9 a -0,99	Correlación negativa muy alta
-0,7 a -0,89	Correlación negativa alta
-0,4 a -0,69	Correlación negativa moderada
-0,2 a -0,39	Correlación negativa baja
-0,01 a -0,19	Correlación negativa muy baja
0	Correlación nula
0,01 a 0,19	Correlación positiva muy baja
0,2 a 0,39	Correlación positiva baja
0,4 a 0,69	Correlación positiva moderada
0,7 a 0,89	Correlación positiva alta
0,9 a 0,99	Correlación positiva muy alta
1	Correlación positiva perfecta

**Tabla 2.** Escala de evaluación visual de ATM y de ACE

	ATM derecha	ATM izquierda	ACE derecha	ACE izquierda
Grado				
0	9 (18,8%)	15 (31,3%)	19 (39,6%)	22 (45,8%)
1	16 (33,3%)	12 (25%)	18 (37,5%)	10 (20,8%)
2	12 (25%)	10 (20,8%)	8 (16,7%)	11 (22,9%)
3	9 (18,8%)	9 (18,8%)	2 (4,2%)	4 (8,3%)
4	2 (4,2%)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)

Encontramos un mayor porcentaje de valores normales (0-1) usando la escala de ACE que con la escala de ATM. Hallazgos similares fueron reportados por Varon et al.<sup>4</sup>, que encontraron mínima ATM sin ACE en una proporción mayor que el patrón inverso en el que había mínima ACE sin ATM.

La precisión diagnóstica de la escala visual de la ACE y de la ATM para predecir la conversión a EA fue evaluada por Roberge et al.<sup>7</sup>, quienes encontraron una menor sensibilidad de la ACE (56 vs. 69%) y una mayor especificidad de la ACE (78 vs. 60%) que la ATM. El score ERICA<sup>8</sup>, publicado en 2018, también comparó la precisión diagnóstica de la ACE y la ATM en pacientes con demencia tipo Alzheimer (DTA) y deterioro cognitivo subjetivo; se halló que un valor en la escala ACE  $\geq 2$  puntos tenía una especificidad del 98% y una precisión diagnóstica del 91%, en comparación con el score de

**Tabla 3.** Estimaciones volumétricas de estructuras encefálicas

	Mediana	Rango intercuartil
Volumen cerebral total	1.010,3 cc	937,4-1.135,3
Volumen sustancia blanca	416,7 cc	370,9-470,9
Volumen sustancia gris	615,1 cc	558,9-669,6
Cavidad intracraneana	1.331,2 cc	1.251,8-1.506,1
Volumen hipocampo derecho	3,5 cc	3,06-3,98
Volumen hipocampo izquierdo	3,4 cc	2,99-3,89

**Tabla 4.** Correlaciones entre el volumen hipocampal y las escalas visuales

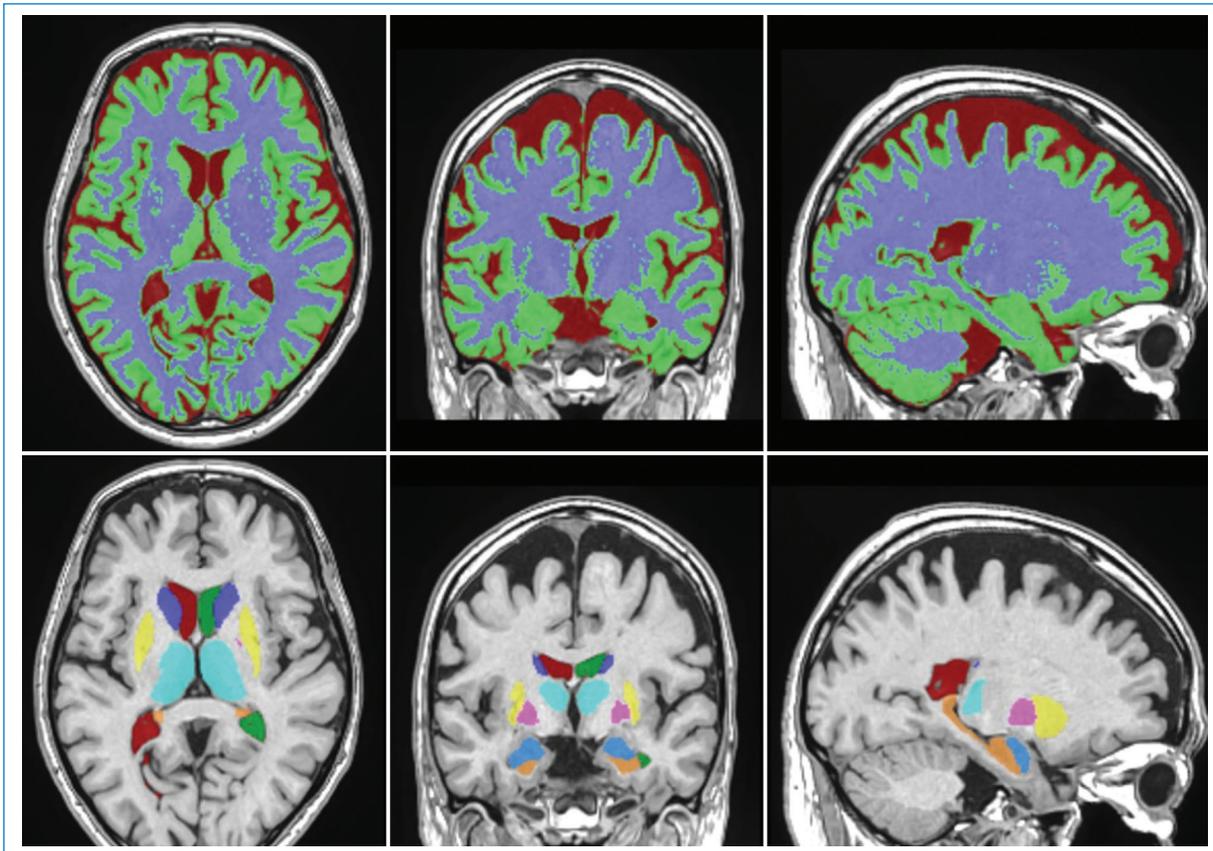
	ATM	ACE
Volumen hipocampo derecho	-0,54 (p < 0,0001)	-0,59 (p < 0,0001)
Volumen hipocampo izquierdo	-0,41 (p = 0,004)	-0,42 (p = 0,003)

ATM, que obtuvo valores del 92 y 74% respectivamente, para diferenciar DTA de deterioro cognitivo subjetivo.

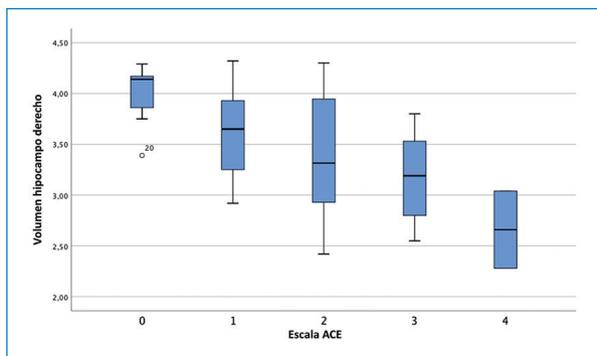
En un estudio de Tateno et al.<sup>9</sup> se encontró una correlación significativa entre ACE medida mediante análisis basado en vóxel con la progresión del deterioro cognitivo en pacientes con depósito de beta-amiloide medido mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con florbetapir. La conclusión de los autores es que se podría usar la PET para la detección inicial de beta-amiloide (etapa preclínica) y realizar el seguimiento con estudios morfométricos en aquellos pacientes con estudios positivos para depósitos de beta-amiloide.

En nuestra investigación encontramos una moderada correlación entre las escalas visuales de atrofia utilizadas, y entre estas escalas y el volumen de los hipocampos medido mediante segmentación automática.

La volumetría hipocampal se ha utilizado en múltiples estudios durante la última década para establecer su valor en el diagnóstico y en la evolución de pacientes con deterioro cognitivo. Existen diferentes métodos que permiten medir el volumen de los hipocampos, el más extendido debido a accesibilidad para profesionales sin formación específica es la volumetría con segmentación automática<sup>10</sup>. En un metaanálisis reciente<sup>11</sup> que revisó los datos de 33 estudios de investigación con más de 5.000 pacientes incluidos, se encontró que la sensibilidad y



**Figura 2.** Representación de la segmentación automática de las estructuras profundas de los hemisferios cerebrales. En naranja se observa la segmentación y volumetría de ambos hipocampos. Volumetría realizada con volBrain 1.0.



**Figura 3.** Diagrama de cajas y bigotes sobre la distribución del volumen del hipocampo derecho según grado de ACE (SPSS v21).

especificidad para la detección de EA era del 82 y 87% respectivamente, y para pacientes con deterioro cognitivo mínimo (DCM) era del 60 y 75% respectivamente. No se encontraron diferencias entre la segmentación manual y automática. En un subgrupo de pacientes que contaba con información de volumetría entorrinal se encontró que

la sensibilidad y especificidad para diagnóstico de EA y DCM era superior que la volumetría hipocampal.

Nuestro estudio posee varias limitaciones. El tamaño de la muestra es relativamente pequeño, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables en la población general. Otra limitación es que no se incluyeron datos clínicos ni escalas cognitivas de los pacientes, esto se debe a que el objetivo del estudio era evaluar correlación entre escalas visuales y volumetría hipocampal. Sin embargo, la información clínica permitiría dividir la muestra entre pacientes con alteraciones cognitivas mínimas, EA y controles sanos, y de esta forma detectar diferencias entre los subgrupos. No se midió la concordancia interobservador debido a que se utilizaron escalas previamente validadas, pero podría considerarse una limitación del estudio. Por último, el diseño del estudio de corte transversal no permite evaluar la posible progresión de pacientes asintomáticos a un DCM, o pacientes con DCM a EA, por lo que tampoco podemos hacer inferencias sobre la utilidad de los parámetros imagenológicos evaluados en el pronóstico de los pacientes.

## Conclusión

Las escalas visuales de ACE y ATM presentan moderada correlación entre ellas y también con el volumen hipocampal medido por segmentación automática, por lo que podemos interpretar que evalúan fenómenos similares y pueden aportar información relevante para el manejo de pacientes con síntomas cognitivos.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos

clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

### Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(4):a006171.
2. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-59.
3. Price CC, Wood MF, Leonard CM, Towler S, Ward J, Montijo H, et al. Entorhinal cortex volume in older adults: Reliability and validity considerations for three published measurement protocols. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010;16(5):846-55.
4. Varon D, Loewenstein DA, Potter E, Greig MT, Agron J, Shen Q, et al. Minimal atrophy of the entorhinal cortex and hippocampus: progression of cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(4):276-83.
5. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol.* 1995;242(9):557-60.
6. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An online MRI brain volumetry system. *Front Neuroinform.* 2016;10:30.
7. Roberge X, Brisson M, Laforce R Jr. Specificity of entorhinal atrophy MRI scale in predicting Alzheimer's disease conversion. *Can J Neurol Sci.* 2023;50(1):112-4.
8. Enkirch SJ, Träschütz A, Müller A, Widmann CN, Gielen GH, Heneka MT, et al. The ERICA Score: An MR imaging-based visual scoring system for the assessment of entorhinal cortex atrophy in Alzheimer disease. *Radiology.* 2019;288(1):226-333.
9. Tateno A, Sakayori T, Kawashima Y, Higuchi M, Suhara T, Mizumura S, et al. Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with [18F]florbetapir positron emission tomography and magnetic resonance imaging voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy. *Int J Geriatr Psychiatr.* 2015;30(5):505-13.
10. Chaves H, Rollan CE, Ventrice F, Calandri IL, Farez MF, Yañez P. Volumetría hipocampal: análisis comparativo de los métodos de evaluación en enfermedad de Alzheimer. *Rev Argent Radiol.* 2018; 82(02): 57-63.
11. Park HY, Suh CH, Heo H, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic performance of hippocampal volumetry in Alzheimer's disease or mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022;32(10):6979-91.