

## RESEARCH

# Hoffmann's sign

Diego De Pablo\*, Alejandro Silva Rodríguez, Juan Ignacio Soriano Muñoz and Marta Cuevas Rodríguez

\*Correspondence:

[depabldiego@uma.es](mailto:depabldiego@uma.es)

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España

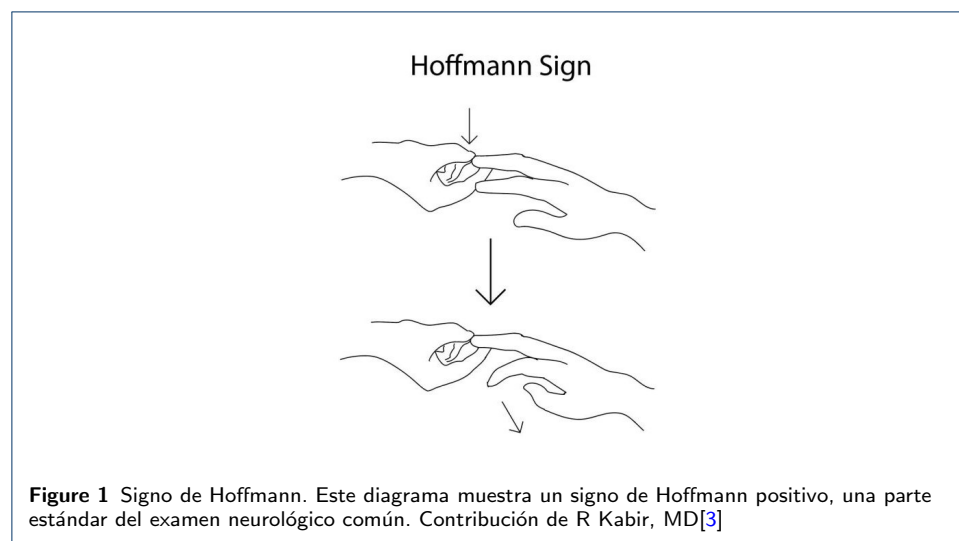
Full list of author information is available at the end of the article

## Abstract

**Keywords:** sample; article; author

## 1 Introducción

El signo de Hoffmann es un reflejo patológico que se desencadena al percutir la uña del dedo medio, produciéndose un movimiento de flexión involuntario del pulgar cuando el examinador mueve la uña del dedo medio hacia abajo (ver Figura 1). Fue propuesto por el neurólogo alemán Johann Hoffmann, a finales del siglo XIX, y descrito por primera vez por su asistente Hans Curschmann, en 1911 [1]. El signo de Hoffmann también ha sido denominado de diferentes formas, como 'reflejo digital', 'signo de Jakobson', entre otros [2].



Se ha utilizado en la práctica clínica durante aproximadamente cien años. Es una herramienta para detectar alteraciones en las vías corticoespinales. Estas vías conectan la corteza cerebral con la médula espinal.[1]

En la década de 1930, se realizaron estudios sobre la incidencia del signo de Hoffmann en estudiantes universitarios sanos. Los resultados mostraron una incidencia del 2% y 1.63% [4] [5], aunque solo incluyeron sujetos masculinos [2]. Este hallazgo clínico ha sido útil para detectar mielopatía cervical espondilótica temprana [6]. Denno y Meadows propusieron una variante de la prueba, el signo de Hoffmann 'dinámico'. Esta variante incluye flexiones activas del cuello [2].

El signo de Hoffmann es un fenotipo que ha sido identificado en una serie de enfermedades neurodegenerativas y trastornos del tracto corticoespinal, muchas de

ellas caracterizadas por alteraciones motoras progresivas (ver Tabla 1). Entre estas patologías se encuentran diversas formas de paraplejía espástica hereditaria. Estas son un grupo clínicamente y genéticamente heterogéneo de trastornos neurológicos, caracterizados principalmente por espasticidad progresiva y, a menudo, pérdida del sentido de la vibración en los miembros inferiores [7], tanto autosómica dominante como recesiva. Por ejemplo, la paraplejía espástica 9A, de herencia autosómica dominante [8], y las formas recesivas como la paraplejía espástica 72, asociadas con disfunción motora grave.

Enfermedades neurodegenerativas más conocidas, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también muestran una asociación con el signo de Hoffmann, debido a la degeneración de las motoneuronas superiores [9]. Diversas formas de ataxias espásticas, relacionadas con la falta de coordinación motora [10], como la ataxia espástica 9 y 10, completan el espectro de condiciones en las que este reflejo patológico se manifiesta.

**Table 1** Lista de enfermedades con sus respectivos identificadores de las bases de datos Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)[11] y Online Database of Rare Diseases and Orphan Drugs (ORPHA)[12].

Disease Id	Disease Name
OMIM:601162	Spastic paraplegia 9A, autosomal dominant
OMIM:618850	Hypervalinemia or hyperleucine-isoleucinemia
ORPHA:206448	Adult Krabbe disease
OMIM:615625	Spastic paraplegia 72, autosomal recessive
ORPHA:803	Amyotrophic lateral sclerosis
OMIM:620402	Neuronopathy, distal hereditary motor, autosomal recessive 9
OMIM:615491	Spastic paraplegia 79, autosomal recessive
OMIM:615681	Spastic paraplegia 62, autosomal recessive
ORPHA:139396	X-linked cerebral adrenoleukodystrophy
OMIM:620666	Spastic ataxia 10, autosomal recessive
OMIM:618438	Spastic ataxia 9, autosomal recessive
OMIM:619621	Spastic paraplegia 84, autosomal recessive

A nivel molecular, diversos genes han sido asociados con condiciones que incluyen este signo, reflejo que indica alteraciones en los tractos corticoespinales. Entre estos genes destacan superoxide dismutase type 1 (SOD1), TAR DNA binding protein (TARDBP), Ubiquilina 2 (UBQLN2) y NIMA related kinase 1 (NEK1). Todos son vinculados a la esclerosis lateral amiotrófica. Las mutaciones en SOD1 [13], TARDBP [14] y UBQLN2 [15] afectan las motoneuronas superiores. Esto contribuye a la aparición de reflejos patológicos como el signo de Hoffmann. Además, NEK1 ha sido recientemente asociado con formas hereditarias de ELA [16], lo que refuerza su implicación en el deterioro de las vías motoras. Las alteraciones en estos genes provocan una degeneración progresiva de las neuronas motoras, subrayando la relevancia del signo de Hoffmann como un marcador clave en enfermedades neurodegenerativas.

A pesar de los avances en la comprensión del signo de Hoffmann, sigue siendo necesario integrar datos moleculares y fenotípicos para analizar mejor su papel en enfermedades neurodegenerativas. El análisis de redes biológicas sería un modelo interesante para la identificación de patrones relevantes y profundizar en el conocimiento de estas patologías.

## 2 Objetivos

Explorar las interacciones entre genes y proteínas asociadas al Signo de Hoffman, utilizando bases de datos bioinformáticas y herramientas de análisis de redes para identificar posibles grupos funcionales y patrones de interacción relevantes.

### 2.1 Objetivos Específicos

- 1 Identificar genes asociados al signo de Hoffman mediante la utilización de la Human Phenotype Ontology (HPO) y otras bases de datos relevantes.
- 2 Construir una red de interacciones proteína-proteína (PPI) basada en los genes obtenidos, utilizando StringDB para analizar las interacciones de las proteínas codificadas por estos genes.
- 3 Aplicar algoritmos de análisis de redes, como iGraph, para calcular métricas topológicas y determinar características clave de la red.
- 4 Aplicar clustering en la red de interacción para identificar grupos de genes o proteínas que presenten una alta conectividad.
- 5 Determinar las principales funciones biológicas y vías metabólicas en las que están involucrados los genes identificados mediante enriquecimiento funcional.

## 3 Materiales

El estudio se apoyó en diversas herramientas, bases de datos especializadas y lenguajes de programación. Para aplicar preprocesamiento de datos biológicos y lograr un buen análisis de redes. A continuación, se detalla cada uno de los materiales empleados para la realización de este trabajo.

### 3.1 Bases de datos

#### 3.1.1 Human Phenotype Ontology (HPO)

Es una base de datos que estandariza la representación de los fenotipos clínicos humanos y proporciona anotaciones de genes y enfermedades asociadas a cada fenotipo[17]. Se utilizó HPO para identificar genes asociados al Signo de Hoffman, como parte del análisis de las interacciones genéticas. La ontología HPO fue fundamental para explorar las conexiones entre el Signo de Hoffman y diversos genes. Las consultas se realizaron mediante la API de HPO para obtener conjuntos de genes asociados a fenotipos de interés.

#### 3.1.2 StringDB

La base de datos STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) se utilizó para construir redes de interacciones proteína-proteína (PPI) a partir de los genes identificados con HPO. STRINGDB es una base de datos que integra datos experimentales, predicciones computacionales y literatura científica para proporcionar información sobre interacciones proteicas [18]. A través de la API de StringDB, se obtuvo redes de interacción que sirvieron como base para los análisis de conectividad y agrupamiento de proteínas.

### 3.2 Lenguajes de Programación

#### 3.2.1 R

El lenguaje de programación R se utilizó en diferentes etapas del análisis, principalmente para el procesamiento de datos, la realización de análisis estadísticos y la

visualización gráfica de resultados, específicamente fue usado la versión 4.3.3. R es ampliamente utilizado en bioinformática debido a su potente ecosistema de paquetes y librerías diseñados para el análisis de datos biológicos [19]. En este trabajo, R fue empleado para manipular los conjuntos de genes obtenidos (**INSERTAR MÁS CUANDO AVANCEMOS LA METODOLOGÍA** además que )

### 3.2.2 Python

El lenguaje de programación *Python* fue clave para la automatización de tareas, consultas a bases de datos, y análisis de redes. Python cuenta con un extenso conjunto de librerías que facilitan tanto la extracción de datos desde APIs como el análisis y modelado de redes. A continuación, se describen las librerías específicas empleadas en este estudio:

- **iGraph:** ?
- **Matplotlib y Seaborn:** ?
- **Requests:** ?
- **Pandas:** ?

## 3.3 Software y Herramientas Computacionales

### 3.3.1 Entornos de Programación y Computación

Para el desarrollo de los scripts y la ejecución de los análisis, se utilizó un entorno de programación basado en *Jupyter Notebooks*, un entorno interactivo que facilita la escritura de código Python y la generación de gráficos en tiempo real. Los Notebooks son una herramienta ideal para integrar código, resultados y anotaciones de manera clara y ordenada.

Además, se emplearon editores de texto como *Visual Studio Code* y *RStudio* para escribir y depurar el código en Python y R, respectivamente. Ambos entornos ofrecen características avanzadas de edición.

### 3.3.2 GitHub

El control de versiones y la gestión de código se realizó mediante la plataforma *GitHub*. A través de *GitHub*, se gestionaron los scripts de Python y R, así como los datos intermedios generados durante el análisis. *GitHub* es ...

### 3.3.3 API de HPO y StringDB

La API de *Human Phenotype Ontology (HPO)* y la API de *StringDB* ?? hace falta mencioanr las API por separado?

## 3.4 Algoritmos de Análisis

Posible texto:

Para evaluar las redes de interacción obtenidas y realizar el análisis de agrupamiento, se utilizaron diversos algoritmos implementados en las librerías antes mencionadas:

- **Algoritmo de Clustering (Louvain o Leiden):** Estos algoritmos fueron utilizados para detectar comunidades o clusters en las redes de interacción proteína-proteína. El algoritmo de Louvain es ampliamente reconocido por su eficiencia en la detección de clusters grandes en redes de gran escala. Leiden, una mejora del método Louvain, también fue considerado por su capacidad para identificar clusters con mayor precisión.

- **Métricas de Análisis de Redes:** Para caracterizar las propiedades estructurales de las redes generadas, se utilizaron métricas como la centralidad de grado, el coeficiente de agrupamiento, y la centralidad de intermediación. Estas métricas permiten entender cómo los genes o proteínas se conectan entre sí dentro de la red y cuáles son los nodos más relevantes en términos biológicos.
- **Enriquecimiento Funcional:** Una vez identificados los clusters, se llevó a cabo un análisis de enriquecimiento funcional para determinar qué funciones biológicas, rutas metabólicas o procesos celulares están sobrerrepresentados en los grupos de genes o proteínas detectados. Este análisis es fundamental para interpretar los resultados en un contexto biológico.

## 4 Métodos

## 5 Resultados

## 6 Discusión

## 7 Conclusiones

### Abreviaciones

- **HPO:** Human Phenotype Ontology, En español: La ontología del fenotipo humano.
- **OMIM:** Online Mendelian Inheritance in Man, En español: Herencia mendeliana en línea en el hombre.
- **ORPHA:** Online Database of Rare Diseases and Orphan Drugs.
- **ELA:** esclerosis lateral amiotrófica.

### Disponibilidad de datos y materiales

Puedes encontrar más información en el [repositorio de github](#)

### Contribución de los autores

Usando las iniciales que habéis definido al comienzo del documento, debeis indicar la contribución al proyecto en el estilo: J.E : Encargado del análisis de coexpresión con R, escritura de resultados; J.R.S : modelado de red con python y automatizado del código, escritura de métodos; ... OJO: que sea realista con los registros que hay en vuestros repositorios de github.

### Author details

ETSI Informática, Universidad de Málaga, Málaga, España.

### References

1. BENDHEIM, O.L.: On the history of hoffmann's sign. *Bulletin of the Institute of the History of Medicine* **5**(7), 684–686 (1937). Accessed 2024-10-01
2. Glaser, J.A., Curé, J.K., Bailey, K.L., Morrow, D.L.: Cervical spinal cord compression and the hoffmann sign. *Iowa Orthop J* **21**, 49–52 (2001)
3. Whitney E, M.S.: Hoffmann sign. *StatPearls* [Internet] (2022). 2024 Jan–
4. Echols, D.H.: The hoffmann sign. *The Journal of Nervous and Mental Disease* **84**(4), 427–431 (1936)
5. FAY, T., GOTTEN, H.B.: Clinical observations on the value of the hoffmann sign. *The Journal of Nervous and Mental Disease* **77**(6), 594–600 (1933)
6. DENNO, J.J., MEADOWS, G.R.: Early diagnosis of cervical spondylotic myelopathy: a useful clinical sign. *Spine* **16**(12), 1353–1355 (1991)
7. Esteves, T., Durr, A., Mundwiller, E., Loureiro, J.L., Boutry, M., Gonzalez, M.A., Gauthier, J., El-Hachimi, K.H., Depienne, C., Muriel, M.-P., Lebrigio, R.F.A., Gaussen, M., Noreau, A., Speziani, F., Dionne-Laporte, A., Deleuze, J.-F., Dion, P., Coutinho, P., Rouleau, G.A., Zuchner, S., Brice, A., Stevanin, G., Darios, F.: Loss of association of reep2 with membranes leads to hereditary spastic paraplegia. *The American Journal of Human Genetics* **94**(2), 268–277 (2014). doi:[10.1016/j.ajhg.2013.12.005](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.12.005). doi: 10.1016/j.ajhg.2013.12.005
8. Coutelier, M., Goizet, C., Durr, A., Habarou, F., Morais, S., Dionne-Laporte, A., Tao, F., Konop, J., Stoll, M., Charles, P., Jacoupy, M., Matusiak, R., Alonso, I., Tallaksen, C., Mairey, M., Kennerson, M., Gaussen, M., Schule, R., Janin, M., Morice-Picard, F., Durand, C.M., Depienne, C., Calvas, P., Coutinho, P., Saudubray, J.-M., Rouleau, G., Brice, A., Nicholson, G., Darios, F., Loureiro, J.L., Zuchner, S., Ottolenghi, C., Mochel, F., Stevanin, G.: Alteration of ornithine metabolism leads to dominant and recessive hereditary spastic paraplegia. *Brain* **138**(8), 2191–2205 (2015). doi:[10.1093/brain/awv143](https://doi.org/10.1093/brain/awv143). <https://academic.oup.com/brain/article-pdf/138/8/2191/13800016/awv143.pdf>
9. Riancho, J., Gonzalo, I., Ruiz-Soto, M., Berciano, J.: ¿por qué degeneran las motoneuronas? actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología* **34**(1), 27–37 (2019). doi:[10.1016/j.nrl.2015.12.001](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.001)
10. Pedroso, J.L., Vale, T.C., Junior, M.C.F., Kauffman, M.A., Teive, H., Barsottini, O.G.P., Munhoz, R.P.: A diagnostic approach to spastic ataxia syndromes. *The Cerebellum* **21**(6), 1073–1084 (2022). doi:[10.1007/s12311-021-01345-5](https://doi.org/10.1007/s12311-021-01345-5). Published on 2022/12/01
11. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). <https://omim.org/>. Accessed: 3 October 2024

12. An Online Database of Rare Diseases and Orphan Drugs, O.: INSERM, US14. Available at <https://www.orpha.net/>. Accessed: 3 October 2024
13. Zhao, X., Feng, X., Li, X., Mou, J., Liu, H., Chen, J., Wu, J.: The g41d mutation in sod1-related amyotrophic lateral sclerosis exhibits phenotypic heterogeneity among individuals: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* **101**(6), 28771 (2022). doi:[10.1097/MD.00000000000028771](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028771)
14. Sánchez-Tejerina, D., Restrepo-Vera, J.L., Rovira-Moreno, E., Codina-Sola, M., Llauradó, A., Sotoca, J., Salvado, M., Ragner, N., García-Arumí, E., Juntas-Morales, R.: An atypical presentation of upper motor neuron predominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis associated with *tardbp* gene: A case report and review of the literature. *Genes (Basel)* **13**(8), 1483 (2022). doi:[10.3390/genes13081483](https://doi.org/10.3390/genes13081483)
15. Teyssou, E., Chartier, L., Amador, M.-D.-M., Lam, R., Lautrette, G., Nicol, M., Machat, S., da Barroca, S., Moigneu, C., Mairey, M., Larmonier, T., Saker, S., Dussert, C., Forlani, S., Fontaine, B., Seilhean, D., Bohl, D., Boillée, S., Meininger, V., Couratier, P., Salachas, F., Stevanin, G., Millecamps, S.: Novel UBQLN2 mutations linked to Amyotrophic Lateral Sclerosis and atypical Hereditary Spastic Paraplegia phenotype through defective HSP70-mediated proteolysis. *Neurobiology of Aging* **58**, 239–1123920 (2017). doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.018](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.018)
16. Mann, J.R., McKenna, E.D., Mawrie, D., Papakis, V., Alessandrini, F., Anderson, E.N., Mayers, R., Ball, H.E., Kaspi, E., Lubinski, K., Baron, D.M., Tellez, L., Landers, J.E., Pandey, U.B., Kiskinis, E.: Loss of function of the als-associated *nek1* kinase disrupts microtubule homeostasis and nuclear import. *Science Advances* **9**(33), 5548 (2023). doi:[10.1126/sciadv.adi5548](https://doi.org/10.1126/sciadv.adi5548). Epub 2023 Aug 16
17. Gargano, M.A., Matentzoglou, N., Coleman, B., *et al.*: The human phenotype ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Research* **52**(D1), 1333–1346 (2024). doi:[10.1093/nar/gkad1005](https://doi.org/10.1093/nar/gkad1005)
18. Szklarczyk, D., Gable, A.L., Lyon, D., *et al.*: String v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Research* **47**(D1), 607–613 (2019). doi:[10.1093/nar/gky1131](https://doi.org/10.1093/nar/gky1131)
19. Chan, B.K.C.: Data analysis using r programming. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 1082, pp. 47–122 (2018). doi:[10.1007/978-3-319-93791-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-93791-5_2)