

# Correlaciones clínico-genéticas en la enfermedad de Parkinson

Correlaciones clínico-genéticas en enfermedad de parkinson.

## AUTORES

Dr. Ihosvany Ruiz Hernandez

Dra. Zoraida Rivero Granda

## INTRODUCCIÓN

Desde hace ya muchos años se planteó la discusión acerca del origen genético de la enfermedad de parkinson (EP) (Mjones, 1949). Esta hipótesis se abandonó en parte a partir de la introducción de teorías etiológicas tóxico ambientales (Lingston, 1983). Con el hallazgo reciente de mutaciones en el gen codificante de la alfa-synucleína en formas autosómicas dominantes de la enfermedad (Polymeropoulos, 1997) comenzó una nueva era de desarrollo vertiginoso que da nuevamente sustento a la hipótesis etiológica genética de la EP. El hallazgo hasta el momento de por lo menos 6 formas genéticamente diferentes de la EP hace necesario un replanteo conceptual de esta enfermedad como un fenotipo (manifestación clínica) común de una entidad etiopatogénicamente (causa) heterogénea. La introducción de este nuevo concepto permite a priori comprender la diversidad de la evolución, pronóstico y respuesta terapéutica de los pacientes portadores de lo que hasta ahora entendíamos como una enfermedad única y específica. Es preciso aclarar que la hipótesis etiológica genética es por el momento solo aplicable a aquellos casos en que se demuestra la existencia de tal factor determinante, no pudiendo extenderse este concepto a la totalidad de casos de EP. Es probable que en el futuro, a medida que nuestros conocimientos del genoma humano y sus alteraciones avancen, podamos establecer fehacientemente la causa de los mismos, sea ésta genética o no.

## Tipos genéticos de enfermedad de Parkinson.

La siguiente es una lista de los tipos genéticos demostrados hasta el momento en la que se han resumido las características genéticas (denominación, localización cromosómica o locus genético, patrón de transmisión; en aquellos casos en que se conoce el gen específico y la proteína codificada por el mismo; de la misma manera el tipo o tipos de mutaciones halladas) y clínicas de los mismos.

### Park1 (PD1)

Locus genético: 4q21 (brazo largo del cromosoma cuatro).

Patrón de transmisión: Autosómico dominante

Gen codificante: alfa-synucleína.

Mutación: A53T, A30P

Pedigrésa: 2 italoestadounidenses (familiares en Argentina), 3 griegos, 1 paciente alemán.

Transmisión masculina-masculina frecuente con penetrancia 96 &

Comienzo precoz (47,5 años)

Progresión rápida (deceso 56,1 años)

Temblor infrecuente

Respuesta típica a la levodopa  
Cuerpos de Lewy (+)

### **Park2 (PDJ)**

Locus genético: 6q25.2-q27 (brazo largo del cromosoma 6)  
Patrón de transmisión: Autosómico recesivo  
Gen codificante: parkina  
Mutación: múltiples variantes alélicas (deleciones exónicas, sustituciones, etc)  
Múltiples pedigrés y casos esporádicos: distribución universal (Argentina incluida).  
Alta tasa de consanguinidad  
Comienzo precoz: (27 años; 7-58)  
<sup>3</sup> 50 % de los casos < a 40 años (77 % < 20 años)  
Fenómenos distónicos y trastornos de marcha iniciales; cuadro simétrico, hiperreflexia MMII  
Muy buena respuesta a la levodopa; disquinesias frecuentes pero progresión lenta y buen pronóstico.  
Cuerpos de Lewy (-)

### **Park3**

Locus genético: 2p13 (brazo corto del cromosoma 2).  
Patrón de transmisión: Autosómico dominante  
Pedigrés: 6 familias de origen alemán  
Comienzo a edad similar que EP esporádica (59 años)  
Cuadro clínico típico  
Progresión similar a EP esporádica  
Respuesta típica a la levodopa  
Cuerpos de Lewy (?)

### **Park4**

Locus genético: 4p15 (brazo corto del cromosoma 4)  
Patrón de transmisión: Autosómico dominante  
Pedigrés: 1 familia de origen estadounidense (Pedigré Iowa), múltiples casos en 4 generaciones.  
Comienzo precoz (aproximadamente 45 años)  
Cuadro clínico atípico (pérdida de peso, deterioro cognitivo, hipotensión)  
Fenotipo alternativo: Temblor postural  
Rápida progresión  
Respuesta típica a la levodopa  
Cuerpos de Lewy (+) (abundantes en corteza cerebral, vacuolización cortical temporal, reducción marcada de ChaT)

### **Park5**

Locus genético: 4p14 (brazo corto del cromosoma 4)  
Patrón de transmisión: Autosómico dominante  
Gen codificante: UCHL1 (ubiquitina carboxil-terminal esterase L1)  
Mutación: 193M (otras variantes alélicas)  
Pedigré: 1 familia de origen alemán (varios miembros afectados, 2 hermanos, tío y abuela paternos), penetrancia incompleta.  
Comienzo relativamente precoz (aproximadamente 50 años)  
Cuadro clínico típico (temblor de reposo, síndrome rívido acinético, inestabilidad postural tardía).  
Progresión típica

Respuesta típica a la levodopa  
Cuerpos de Lewy (?)

### **Park6**

Locus genético: 1p36-p35 (brazo corto del cromosoma 1)  
Patrón de transmisión: Autosómico recesivo  
Pedigré: 1 familia de origen italiano (Sicilia/Pedigré Marsala; varios miembros afectados)  
Comienzo precoz (32-48 años)  
Cuadro clínico típico  
Progresión lenta  
Respuesta típica y sostenida a la levodopa  
Cuerpos de Lewy (?)

Es de destacar que uno de los elementos que clásicamente determina fehacientemente el diagnóstico de EP es el hallazgo en la anatomía patológica de cuerpos de inclusión citoplasmática (estructuras anormales presentes dentro de la célula) denominados cuerpos de Lewy, sin embargo como se desprende de la descripción de los diferentes tipos genéticos de EP hecha precedentemente de forma Park2 no presenta este tipo de cuerpos de inclusión en la anatomía patológica. Este hecho pondría en tela de juicio la validez de la definición neuropatológica de la enfermedad. Sin embargo, es necesario aclarar que la enorme mayoría de los casos de EP (con determinante genético conocido o no) presenta este tipo de estructuras anormales.

### **CONCLUSIONES**

Aún cuando hasta el momento las formas genéticas de la EP solo dan cuenta de un número reducido de casos, a excepción hecha de la forma Park2 que corresponde a un número importante de casos de comienzo precoz, es muy probable que en el futuro además de las consideraciones clínicas, debamos tener en cuenta el antecedente y marcador genético a la hora de tomar una decisión terapéutica y de establecer un pronóstico en cada caso individual.