

Parkinson genético: Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura

Genetic Parkinson disease: a case report and literature review

Juan Carlos Rojas Castillo (1), Adriana Marcela Ruiz (1), Claudia Lucía Moreno López (2), Miguel Arturo Silva Soler (3), Cristian Camilo Páez Gutiérrez (1)

RESUMEN

El parkinsonismo constituye un conjunto de signos y síntomas clínicos caracterizados por bradicinesia y temblor en reposo o rigidez, cuya causa más frecuente es la enfermedad de Parkinson (EP). La gran mayoría de los casos de EP son esporádicos, sin embargo, existe una minoría en la cual la etiología se debe a una mutación heredada, ya sea autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR) o herencia ligada al X. La identificación de estas causas heredables es importante para una adecuada consejería genética y tratamiento. Se presenta el caso de un paciente con EP de inicio temprano en el que se identificó una mutación AD en el gen GIGYF2 o PARK11, asociado a una breve revisión de la literatura

PALABRAS CLAVE: Trastornos parkinsonianos; Enfermedad de Parkinson; Loci génico; Genética (DeCS).

SUMMARY

Parkinsonism constitutes a set of clinical signs and symptoms characterized by bradykinesia and tremor at rest and / or rigidity. The main etiology is Parkinson's disease (PD), but there are other causes such as atypical parkinsonism. The vast majority of PD cases are sporadic, however, there is a minority where the etiology is due to an inherited mutation, either autosomal dominant (AD), autosomal recessive (RA), or X-linked inheritance. Identifying these heritable causes is important for proper genetic counseling and treatment. We present the case of a patient with early-onset PD where an AD mutation in the GIGYF2 gene (PARK11) was identified. We subsequently present a brief review of the literature.

KEYWORDS: Genetic loci; Genetics; Parkinsonian disorders; Parkinson disease (MeSH).

- (1) Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia. Hospital San José, Bogotá, Colombia.
- (2) Hospital San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.
- (3) Servicio de Neurología, Hospital San José, Bogotá, Colombia. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

Contribución de los autores: JCRC: búsqueda y revisión de la literatura, examen clínico de paciente, aplicación de pruebas neuropsicológicas, redacción del manuscrito, revisión sistemática, diligenciamiento de la cesión de derechos, recolección anexos clínicos. AMR: búsqueda y revisión de la literatura, examen clínico del paciente, aplicación de pruebas neuropsicológicas, creación de figuras conceptuales, revisión sistemática del manuscrito, diligenciamiento de la cesión de derechos, recolección de anexos clínicos. CLML: evaluación clínica del paciente, aplicación de pruebas neuropsicológicas, búsqueda y revisión de la literatura, revisión de la escritura del manuscrito, diligenciamiento de la cesión de derechos, revisión sistemática del manuscrito, tratamiento dirigido al paciente. MASS: búsqueda y revisión de la literatura, revisión de la escritura de la publicación, diligenciamiento de la cesión de derechos, tratamiento dirigido al paciente. CCPG: búsqueda y revisión de la literatura, examen clínico del paciente, creación de figuras conceptuales, escritura del manuscrito, diligenciamiento de la cesión de derechos, recolección de anexos clínicos, sometimiento del manuscrito a publicación en revista académica.



INTRODUCCIÓN

Hace poco más de 200 años, James Parkinson, un boticario y cirujano inglés, introdujo el término "parálisis temblorosa" (shaking palsy en inglés) para describir a pacientes con temblor, debilidad, postura y marcha alteradas, además de síntomas cognitivos, trastornos del sueño y desórdenes autonómicos (1-5), base de lo que posteriormente se conocería como la enfermedad de Parkinson (EP). Esta patología se caracteriza por la degeneración de las neuronas productoras de dopamina de la pars compacta de la sustancia nigra (SNpc) ubicada en el mesencéfalo, las cuales se proyectan al núcleo estriado. Esto genera cambios en el circuito de los núcleos basales del cerebro y produce los síntomas motores característicos de bradicinesia, asociada con temblor o rigidez, además de la alteración de la marcha y síntomas no motores variables (1-6).

La incidencia de la EP es directamente proporcional a la edad, siendo del 1% en edades > 50-60 años, 3% en > 75 años y 4-5% en > 85 años, y, de acuerdo con la edad de presentación, se puede dividir en inicio tardío (> 50 años) e inicio temprano (< 50 años). También se puede dividir con base en su etiología, de acuerdo con la cual, la gran mayoría se clasifica en EP idiopática, sin embargo, existe un grupo (5-10%, aproximadamente) en el que se identifica una mutación genética responsable (AR, AD o ligada a X) (7,8). Se debe tener en cuenta que existen pacientes clasificados como EP idiopática que en realidad tienen una etiología genética.

En los últimos 20 años se ha producido un notable avance en las técnicas de secuenciación genética, las cuales han permitido identificar una mutación de la α-sinucleína, gracias a lo cual ha sido posible subtipificar la etiología en monogénica y esporádica. Después de ello se ha descrito una gran variedad de mutaciones en diferentes genes (5-7). La probabilidad de que la etiología sea genética es mayor cuando la enfermedad se presenta de forma temprana, cuando la mutación del gen PRKN es una de la más comunes, identificándose en un 50 % de los casos familiares y un 15 % de los esporádicos (6).

En Colombia, se encuentran entre 315 y 1900 casos por cada 100.000 personas en población > 80 años con enfermedad de Parkinson (9). Diversos estudios se han esforzado por abordar la escasez de datos estadísticos relacionados con la genética de la EP en el país; entre algunos ejemplos, se han descrito mutaciones en genes como

PINK1, PARKIN, GBA, con una frecuencia de 9,9 % y LRRK2 (p.G2019S), con frecuencias que oscilan entre 1,3 y 1,8 %. No hay una mención a la mutación específica PARK11 (9-16).

Presentación del caso

Paciente masculino de 37 años, natural de Bogotá, Colombia, que se desempeña como mecánico automotriz. Su cuadro clínico inició en el año 2016, con temblor en reposo en labio inferior y hemicuerpo izquierdo de predominio en miembro superior (MS), de carácter esporádico, que se manifestaba en situaciones de estrés. En octubre del 2019 notó dificultad para la articulación de las palabras, y esto lo llevó a consultar. En la anamnesis dirigida refirió hipomimia y bradicinesia, manifestada por una lentitud para el agarre de objetos que muy ocasionalmente interfería con su trabajo. Negó síntomas relacionados con el sueño, disfunción sexual o urinaria o hiposmia; tampoco refirió alteraciones del estado de ánimo, alteraciones de la memoria, ni otros síntomas disautonómicos.

Como antecedentes, mencionó corrección quirúrgica de fractura de tibia y peroné izquierdos, secundaria a accidente de tránsito ocurrido en el 2017 como conductor de motocicleta; tabaquismo activo con índice de paquetes/año (IPA) de 1, y una hermana con lupus eritematoso sistémico que falleció sin una causa clara. No refirió antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson ni de otros trastornos del movimiento.

El examen físico general fue normal y en el examen neurológico en la esfera mental solo se evidenció disartria espástica leve con disprosodia, con un test de MoCA (escala de evaluación cognitiva de Montreal) de 27/30 puntos. En los pares craneales, incluyendo los movimientos oculares, no se encontraron alteraciones. El examen motor reveló la presencia de rigidez en rueda dentada, bradicinesia, temblor en reposo y postural de intensidad moderada en hemicuerpo izquierdo, y una marcha con pasos cortos, no festinante, sin bloqueos de giro, pero con disminución del balanceo del MS izquierdo.

De acuerdo con lo anterior, se sospechó enfermedad de Parkinson de inicio temprano. Se solicitaron estudios de extensión, incluyendo hemograma, tiempos de coagulación, electrolitos, perfil lipídico, hepático, tiroideo e infeccioso, así como electroencefalograma, ecocardiograma y electromiografía con velocidades de neuroconducción, todos estos dentro de límites normales. La resonancia magnética cerebral mostró escasas hiperintensidades puntiformes en secuencias T2 y FLAIR de sustancia blanca subcortical bifrontal de carácter inespecífico, compatibles con leucoencefalopatía microangiopática crónica, sin otros hallazgos relevantes que explicaran la sintomatología.

En valoración por genética, se solicitó un panel de secuenciación génica de próxima generación mediante el uso del kit SureSelect QXT Human All Exon en equipo NextSeq" en el que se reportó una mutación del gen GIGYF2 (mapeado en 2q37.1) en estado heterocigoto (c.3580 C>T, exón número 27 de 29), considerado una variante probablemente patogénica para enfermedad de Parkinson familiar o PARK11, con un tipo de herencia autosómico dominante.

Se inició manejo farmacológico con levodopa/carbidopa (LVD/CBD) 100/25 mg, media tableta cada ocho horas, y se intentó añadir pramipexol 3 mg/día, así como rasagilina 0,5 mg/día; estos dos últimos no fueron tolerados, por efectos adversos gastrointestinales. En la actualidad recibe LVD/CBD a la dosis ya mencionada, asociado con parches transdérmicos de rotigotina 16 mg, con mejoría significativa del temblor y la bradicinesia y parcial de la rigidez. Tiene un puntaje en escala UPDRS 3, de 13 en estado ON (tras 90 minutos de ingesta de LVD/CBD 100/25 mg).

El paciente continúa en manejo multidisciplinario por neurología (movimientos anormales), genética, fonoaudiología, fisioterapia y psicología.

El paciente da el consentimiento informado para la publicación de este caso.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha se han descrito 19 genes involucrados con el desarrollo de esta patología, algunos de ellos con una edad de presentación y una clínica muy similar a la EP idiopática (SNCA, LRRK2, GBA, PRKN, DJ1 y PINK1) (7). Algunos de estos genes ya se han establecido como causas de la enfermedad, sin embargo, existen otros que están postulados sin una asociación establecida, como el locus del PARK 11, para el cual el paciente cuyo caso se presenta tuvo un resultado positivo. Uno de estos se ubica en el cromosoma 2q36-37 (17-20) y se describió por primera vez en pacientes con síntomas de EP, antecedentes familiares positivos, en quienes se descartaron otras patologías así como otro tipo de mutaciones (9-12). Debido al gran factor evolutivo en países latinos, además de la mezcla racial en épocas de la Colonia, se ha planteado la posibilidad de tener un ancestro común que haya segregado mutaciones específicas, especialmente para la EP en nuestra población (10-16).

Puesto que este tipo de mutaciones se han descrito principalmente mediante estudios de casos y controles, no se ha establecido una clínica particular y detallada de la mutación en el PARK 11. Como datos aislados, se ha postulado un patrón de herencia AD y deterioro neurológico, este último relacionado con aumento de los niveles de factor de crecimiento similar a insulina (IGF) y de su proteína de unión (IGF-PB). Con respecto a nuestro paciente, hasta el momento no ha presentado síntomas cognitivos ni otras anormalidades neurológicas asociadas, y el resultado en el

tamizaje con la escala de MoCA no ha evidenciado alteraciones. El servicio de genética realizó consejería familiar y se llevarán a cabo estudios a los hijos del paciente, debido al carácter de herencia de la mutación.

Se debe considerar la realización de test genéticos en pacientes con EP de inicio temprano (< 50 años), o con antecedentes familiares positivos (por lo menos un pariente de primer o segundo grado enfermo), o en casos de ascendencia judía Askenazi o del norte de África, debido a que en estas poblaciones es más probable encontrar mutaciones puntuales relacionadas con la enfermedad de Parkinson (7,8) (figura 1). Cuando se hacen estudios en familiares de pacientes en los que ya se ha identificado una causa genética de EP, se debe aclarar que la detección de una mutación no asegura que se desarrolle la enfermedad, debido a una penetrancia variable, y, por otro lado, un resultado negativo del test genético tampoco implica que el paciente no tenga riesgo de desarrollar EP en un futuro (7). También es importante tener en cuenta que el asesoramiento del paciente debe estar a cargo de un grupo multidisciplinario, se recomienda un grupo conformado por al menos un neurólogo especialista en movimientos anormales, un especialista en genética y un psicólogo.

Los procesos fisiopatológicos de esta patología no solo incluyen la agregación α-sinucleína, sino otros aspectos como disfunción mitocondrial, neuroinflamación, vulnerabilidad neuronal, depósito anormal de hierro y alteraciones de la red neuronal, lo que ha llevado al desarrollo de distintas terapias dirigidas a genes que codifican la α-sinucleína y proteínas como la quinasa 2 rica en leucina, parkina y glucocerebrocidasa, entre otros. Teniendo en cuenta la complejidad de estas vías entrelazadas y la heterogeneidad en fenotipos clínicos, estas terapias requerirán un enfoque dirigido, el cual aun no se ha podido estudiar en su totalidad, pero de las cuales se espera un futuro prometedor (21). En la figura 2 se resumen las terapias en desarrollo para la EP genética. Para la mutación PARK11, que es la presentada por nuestro paciente, aún no se ha planteado una terapia inmunológica específica.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Parkinson genética se describe en un subgrupo pequeño de pacientes con parkinsonismo, especialmente en adultos jóvenes (< 50 años) con familiares en primer o segundo grado afectados o con ascendencia judía o del norte de África.

Esta patología tiene un futuro prometedor mediante las terapias dirigidas a cada tipo de mutación, no obstante, se deben esperar los estudios en desarrollo que muestren evidencia de su efectividad.

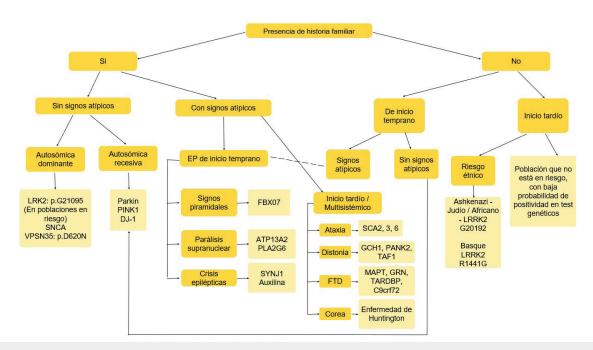


Figura 1. Algoritmo sugerido para la realización de test genéticos en enfermedad de Parkinson.

Fuente: Modificado de Sheerin et al. Advances in the Genetics of Parkinson's Disease: A guide For The Clinician.

Mov Disord Clin Pract. 2014.

Hasta el momento, la mutación PARK 11, descrita en nuestro paciente, no tiene una clínica característica que se haya descrito en la literatura, tampoco se incluye en la estrategia de manejo con las terapias emergentes, sin embargo, no se descarta que en el futuro se pueda incluir su presencia en este algoritmo terapéutico.

Conflictos de interés

No se presentan conflictos de interés en la presente publicación.

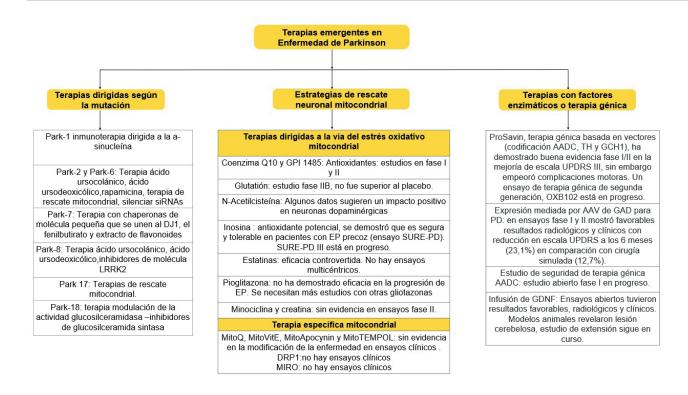


Figura 2. Terapias emergentes en enfermedad de Parkinson.

Fuente: Elkouzi. A, et al; Emerging therapies in Parkinson disease - Repurposed drugs and new approaches; Nature reviews Neurology; 15 (4) pp 204-223; Apr 2019.

siRNA, small interfering RNA, LRRK2 encoding leucine-rich repeat kinase 2, protein deglycase DJ1;MitoVitE, mitotocopherol; MitoQ, mitoquinone; MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; PD, Parkinson disease, AAV non-replicating viral vectors such as adeno-associated virus, TH tyrosine hydroxylase, GHC1 cyclohydrolase 1, DRP1, dynamin-1-like protein, MIRO mitochondrial Rho GTPase 1, AADC aromatic-l-amino acid decarboxylase, GAD glutamate decarboxylase , OXB-102 trial, AADC dopamine: tyrosine 3-monooxygenase, GDNF glial-derived neurotrophic factor.

REFERENCIAS

- Reich SG, Savitt JM. Parkinson disease. Med Clin North Am. 2019;103(2):337-50. https://doi.org/10.1016/j. mcna.2018.10.014.
- Arredondo-Blanco K, Zerón-Martínez R, Rodríguez-Violante, Cervantes-Arriaga A. Breve recorrido histórico de la enfermedad de Parkinson a 200 años de su descripción. Gaceta Med Mex. 2018;154:719-26. https://doi.org/10.24875/ GMM.18003702.
- Chaudhuri KR, Jenner P. Two hundred years since James Parkinson's essay on the shaking palsy - Have we made progress? Insights from the james parkinson's 200 years course held in London. Mov Disord. 2017;32: 1311-15. https://doi. org/10.1002/mds.27104.
- McDonald C, Gordon G, Hand A, Walker RW, Fisher JM. 200 years of Parkinson's disease: what have we learnt from

- James Parkinson? Age Ageing. 2018;47(2):209-14. https://doi.org/10.1093/ageing/afx196.
- Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. Mov Disord. 2017;32(9):1264-310. https://doi.org/10.1002/mds.27115.
- Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro A, Obeso JA. Actualización en la enfermedad de Parkinson. Rev Med Clin Condes. 2016;27:363-79.
- Payne K, Walls B, Wojcieszek J. Approach to assessment of Parkinson disease with emphasis on genetic testing. Med Clin North Am. 2019;103(6):1055-75. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.003.
- 8. Sheerin UM, Houlden H, Wood NW. Advances in the genet-

- ics of Parkinson's disease: a guide for the clinician. Mov Disord Clin Pract. 2014;1(1):3-13. https://doi.org/10.1002/mdc3.12000.
- Saavedra Moreno J, Millán PA, Buriticá Henao OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Acta Neurol Colomb. 2019;35(3 Supl 1):2-10.
- Duque AF, Lopez J, Hernández H, Benítez B, Yunis J, Fernández W, Arboleda H, Arboleda G. Analysis of the LRRK2 p.G2019S mutation in Colombian Parkinson's disease patients. Colomb Med. 2015; 46(3):117-21.
- Infante CA, Mora Forero LM, Ortega Rojas JC, Arboleda-Bustos CE, Fernández W, Arboleda H, Arboleda G. Análisis de mutaciones en los genes PINK1 y PARKIN en pacientes colombianos con enfermedad de Parkinson. Nova. 2014;12(21):15-21.
- Pineda-Trujillo N, Dulcey Cepeda A, Arias Pérez W, Moreno Masmela S, Saldarriaga Henao A, Sepúlveda Falla D, et al. Una mutación en el gen PARK2 causa enfermedad de Parkinson juvenil en una extensa familia colombiana. Iatreia. 2009;22(2):122-31.
- Pineda-Trujillo N, Carvajal-Carmona LG, Buritica O, Moreno S, Uribe C, Pineda D, et al. A novel Cys212Tyr founder mutation in parkin and allelic heterogeneity of juvenile Parkinsonism in a population from North West Colombia. Neurosci Lett. 2001;298:87-90.
- Tipton PW, Jaramillo-Koupermann G, Soto-Beasley AI, Walton RL, Soler- Rangel S, Romero-Osorio O, et al. Genetic characterization of Parkinson's disease patients in Ecuador and Colombia. Parkinsonism Relat Disord. 2020;75:27-29. https:// doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.05.005.
- Vélez-Pardo C, Lorenzo-Betancor O, Jiménez-del-Río M, Moreno S, Lopera F, et al. The distribution and risk effect of

- GBA variants in a large cohort of PD patients from Colombia and Peru. Parkinsonism Relat Disord. 2019; 63:204-8. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.01.030.
- Pineda-Trujillo N, Apergi M, Moreno S, Arias W, Lesage S, Franco A, et al. A genetic cluster of early onset Parkinson's disease in a Colombian population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006;141:885-9.
- Lautier C, Goldwurm S, Dürr A, Giovannone B, Tsiaras WG, Pezzoli G, Brice A, Smith RJ. Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. Am J Hum Genet. 2008;82(4):822-33. https://doi. org/10.1016/j.ajhg.2008.01.015.
- Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C, Conneally PM, Foroud T; Parkinson Study Group. Genome screen to identify susceptibility genes for Parkinson disease in a sample without parkin mutations. Am J Hum Genet. 2002;71(1):124-35. https://doi.org/10.1086/341282.
- Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Murrell J, Rudolph A, Shults CW, Conneally PM, Foroud T; Parkinson Study Group. Genome-wide linkage analysis and evidence of gene-by-gene interactions in a sample of 362 multiplex Parkinson disease families. Hum Mol Genet. 2003;12(20):2599-608. https://doi.org/10.1093/hmg/ddg270.
- Pankratz N, Nichols WC, Uniacke SK, Halter C, Rudolph A, Shults C, Conneally PM, Foroud T; Parkinson Study Group. Significant linkage of Parkinson disease to chromosome 2q36-37. Am J Hum Genet. 2003;72(4):1053-7. https://doi. org/10.1086/374383.
- Elkouzi A, Vedam-Mai V, Eisinger RS, Okun MS. Emerging therapies in Parkinson disease - repurposed drugs and new approaches. Nat Rev Neurol. 2019;15(4):204-23. https://doi. org/10.1038/s41582-019-0155-7.