

Estudio longitudinal de tres familias con parkinsonismo familiar

Luz Margarita Baltasar-Rodríguez,^a Rebeca O. Millán-Guerrero,^{b*} Roberto Aceves-Themsel,^c Sara Isais-Millán^d e Iván Delgado-Enciso^c

^aLaboratorio de Genética, Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Colima, Colima, Col., México

^bServicio de Neurología y Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General de Zona; Unidad de Medicina Familiar 1, Instituto Mexicano del Seguro Social. Colima, Col., México

^cFacultad de Medicina, Universidad de Colima, Colima, Col., México

^dFacultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara Jal., México

Recibido en su versión modificada: 17 de abril de 2006

Aceptado: 12 de mayo de 2006

RESUMEN

Antecedentes. El parkinsonismo autosómico dominante es una variante de la enfermedad de Parkinson que se transmite por generaciones, manifestándose en edades tempranas.

Objetivo. Describir las características clínicas de la enfermedad en familias de Colima con parkinsonismo autosómico dominante y su evolución a través de 18 años.

Material y métodos. Se determinó el diagnóstico, evolución y patrón de herencia de la enfermedad. Para seguir su curso longitudinal se utilizó el sistema Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS). Se realizó estadística descriptiva con media y porcentajes.

Resultados. Se estudiaron tres familias, un total de 51 individuos en 4 generaciones, de 29 ± 22 años, con Parkinsonismo familiar en 37% e inicio de la enfermedad a los 24 ± 9 años. La mayor calificación de UPDRS fue de 175. Se demostró transmisión de la enfermedad con patrón de herencia autosómica dominante. En la familia No. 1 se presentó en 100% de los integrantes de la primera y segunda generación.

Conclusiones. Las tres familias tienen inicio temprano y rápida progresión de la enfermedad coincidiendo con las características descritas del parkinsonismo familiar tipo 1 (PARK1), originada por la mutación Ala53Thr en el gen de la alfa-sinucleína.

Palabras clave:

Parkinsonismo familiar, Parkinsonismo dominante, PARK 1

SUMMARY

Background. Familial Parkinson's is a variant of Parkinson's disease (PD) transmitted generationally with an early onset.

Objective. Describe the clinical disease characteristics and its 18 year evolution among families in Colima presenting familial PD.

Materials and methods. We determined disease diagnosis, evolution and hereditary pattern. The UPDRS system was used to follow the longitudinal course of the disease. Descriptive statistics were carried out using means and percentages.

Results. Three families were studied, with a total of 51 subjects aged 29 ± 22 years spanning 4 generations. Thirty-seven percent of studied subjects displayed familial PD, with disease onset at 24 ± 9 years of age. The highest UPDRS value was 175. Disease transmission with a dominant autosomic heredity pattern was shown. One hundred percent of first and second generation members from family number 1 displayed the disease.

Conclusions. The three families displayed early onset PD and rapid progression, coinciding with described characteristics of type 1 familial Parkinsonism (PARK1). This disease is caused by the Ala53Thr mutation of the alpha-synuclein gene.

Key words:

Familial Parkinson's, dominant, PARK 1

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es progresiva, se caracteriza por pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, con inclusiones intracitoplásmicas (cuerpos de Lewy) en las neuronas. Los síntomas y signos cardinales de la EP son bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural; el daño asimétrico de extremidades y una buena respuesta a levodopa son suficientes para sospechar su presencia.¹ La EP afecta a más del 1% de

individuos de 55 años y aumenta a 4% después de los 85,² tiene incidencia de 13.4 por 100 mil con alta prevalencia entre 100 a 200 por cada 100,000 habitantes.^{3,4} En México existen al menos 500,000 personas con EP.⁵ Cuando la EP inicia antes de los 46 años se considera de aparición temprana, después de los 50 es de aparición tardía.⁶ En 85% de los casos no hay herencia genética y es referida como Parkinson esporádico o idiopático, en el 15% restante se hereda en forma autosómica dominante o recesiva. Golbe en 1990 reportó 4 individuos en 4 generaciones de dos grandes

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Rebeca O. Millán-Guerrero. J. Jesús Ponce No. 538, Lomas de Circunvalación, 28010 Colima., Col. Tel. y Fax: 01 (312) 314 1757. Correo electrónico: millanrebeca@hotmail.com

Cuadro I. Características generales de cada uno de los tipos de genes descritos asociados a parkinsonismo familiar

Locus	Localización en el cromosoma	Gen	Modo de transmisión	Fenotipo	Edad Inicio (años)
PARK1	4q21.3K	Alfa-sinucleína	Autosómica dominante	EP de inicio joven, progresión rápida	20-65
PARK2	6q25.2-27	Parkin (PRKN)	Parkinsonismo juvenil autosómica recesiva	EP de inicio joven, progresión lenta, con distonía	20-40
PARK3	2p13	Desconocido	Autosómica dominante	EP de comienzo variable, progresión lenta	59 (37-89)
PARK4	4p15	Desconocido	Autosómica dominante	EP atípica con pérdida de peso, demencia, disautonomía	33
PARK5	4p14	UCH-L1(ubiquitina-carboxiterminal-hidrolasa 1)	Autosómica dominante	EP típica, temblor escaso y progresión rápida	50
PARK6	1p35-p36	PINK1(Quinasa 1 PTEN-inducida)	Autosómica recesiva	EP de inicio joven	40
PARK7	1p36	DJ-1	Autosómica recesiva	EP de inicio joven	20-40
PARK8	12p11.2-q13.1	LRRK2	Autosómica dominante	EP típica	51
PARK9	1p36	Desconocido	Autosómica recesiva	EP Kufor-Rakeb un desorden neurodegenerativo autosómico	?
PARK10	1p32	Desconocido	Gen de susceptibilidad de aparición tardía	?	?

Dawson TM, Dawson VL.¹¹

familias originarias de Italia que presentaron parkinsonismo con un patrón de herencia autosómica dominante de aparición temprana y rápida progresión de la enfermedad.⁷⁻¹⁰

En los últimos años, 10 genes han sido codificados, 4 de ellos se aislaron: alfa-sinucleína (SNCA), ubiquitina-carboxiterminal-hidrolasa 1 (UCH-L1), parkin (PRKN) y DJ-1; todos dan parkinsonismo dominante o recesivo,^{1,11-14} con un fenotipo y edad de aparición diferentes (Cuadro I). Falta por aclarar aún, la relación que existe entre factores ambientales y genéticos.¹⁵

Desde 1987 se tiene el registro¹⁶ en el Hospital General de Zona 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Colima, Colima de pacientes con parkinsonismo familiar de inicio temprano, sintomatología clásica, rápida progresión y un patrón de herencia autosómica dominante, también se ha llevado un seguimiento y control clínico del padecimiento. El objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas de la enfermedad y su progresión a través de 18 años.

Material y métodos

Se estudiaron tres familias procedentes de diferentes regiones del estado de Colima, en las que se sugería un patrón de herencia autosómica dominante. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de parkinsonismo que aceptaron formar parte del estudio y firmaron una carta de consentimiento. No se incluyeron pacientes con respuesta plantar extensora, oftalmoplejia, demencia o falla autonómica temprana. El diagnóstico de EP fue hecho por neurólogos de acuerdo con el United Kingdom PD Brain Bank Criterio.¹⁷ La investigación incluyó historia clínica y tomografía axial computarizada de cabeza (TAC); para

seguir el curso longitudinal del parkinsonismo se utilizó un sistema de clasificación conocido como UPDRS evaluado mediante una entrevista con las siguientes secciones:

1. Estado mental, conducta y humor
2. Actividades de la vida diaria
3. Examen motor, que califica la incapacidad con un total de puntos de 175 que representa incapacidad total y/o ninguna incapacidad.

Se utilizó estadística descriptiva con media y porcentajes para la distribución de sexo, edad y progresión de la enfermedad de los integrantes afectados.¹⁸

Resultados

Se estudiaron tres familias con un total de 51 individuos en 4 generaciones, 30 adultos de 46 ± 10 años, 10 adolescentes de 16 ± 2 años y 11 niños de 4 ± 2 años de edad. Se diagnosticó parkinsonismo familiar en 19 integrantes (37%), con inicio de la enfermedad a los 24 ± 9 años, sin predominio de sexo. No se encontró parkinsonismo en 32 miembros (62.7%). La TAC en los miembros afectados, descartó lesiones intracraneales.

Las características de los pacientes de las 3 familias las podemos observar en el cuadro II, en donde se muestra que la mayor calificación de UPDRS fue de 155 (25 ± 10) con los máximos síntomas en el miembro más viejo de la familia.

Se demostró transmisión de la enfermedad de varón a varón en 2 de las 3 familias. En la primera se demostró el patrón de herencia autosómica dominante con anticipación

Cuadro II. Características generales de los pacientes estudiados con parkinsonismo familiar

Paciente	Edad actual (años)	Edad inicio (años)	Cuadro inicial	UPDRS Inicial	UPDRS Posterior
Familia 1					
F1-I-1	87	40	Temblor/rigidez	150	†
F1-1-2	82	30	Temblor/rigidez/corea	83	170
F1-II-1	29	25	† (29 años)	†	†
F1-II-2	62	33	Temblor/rigidez	36	83
F1-II-3	59	26	Rigidez	30	92
F1-II-4	56	26	Rigidez	2	2
F1-II-5	53	24	Rigidez	35	73
F1-II-6	50	40	Temblor/rigidez	2	8
F1-III-1	40	0	Sano		
F1-III-2	28	20	Rigidez	1	2
F1-III-3	36	17	Temblor/rigidez	36	122
F1-III-4	† (aborto)	---	---	---	---
F1-III-5	† (aborto)	---	---	---	---
F1-III-6	35	18	Rigidez/temblor	2	4
F1-III-7	30	18	Rigidez	2	4
F1-III-8	20	---	Sano		
F1-III-9	21	18	Rigidez	2	6
F1-III-10	18	15	Rigidez	2	6
F1-III-11	13	---	Sano		
F1-IV-1	4	---	Sano		
F1-IV-2	3	---	Sano		
F1-IV-3	5	---	Sano		
F1-IV-4	4	---	Sano		
F1-IV-5	6	---	Sano		
Familia 2					
F2-I-1	56	35	Rigidez	50	132
F2-I-2	50	Sano	Sano		
F2-I-3	48	30	Temblor	6	100
F2-I-4	40	Sano	Sano		
F2-I-5	38	30	Rigidez	10	75
F2-II-1	38	Sano	Sano		
F2-II-2	36	35	Rigidez	2	2
F2-II-3	28	25	Rigidez	2	2
F2-II-4	23	Sano	Sano		
F2-II-5	20	Sano	Sano		
F2-II-6	18	Sano	Sano		
F2-III-1	5	Sano	Sano		
F2-III-2	2	Sano	Sano		
F2-III-3	1	Sano	Sano		
F2-III-4	3	Sano	Sano	?	?
Familia 3					
F3-I-1	44	22	Rigidez	?	?
F3-I-2	40	24	Temblor	?	?
F3-II-1	44	22	Temblor	42	64
F3-II-2	40	Sano	Sano		
F3-II-3	38	35	Rigidez	2	6
F3-III-1	17	Sano	Sano		
F3-III-2	16	Sano	Sano	?	?
F3-III-3	14	Sano	Sano		
F3-III-4	12	Sano	Sano	?	?
F3-III-5	11	Sano	Sano	?	?
F3-III-6	9	Sano	Sano	?	?
F3-IV-1	1	Sano	Sano		

† paciente fallecido

---no informan haber iniciado la enfermedad

? no se examinaron, informe verbal.

UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale

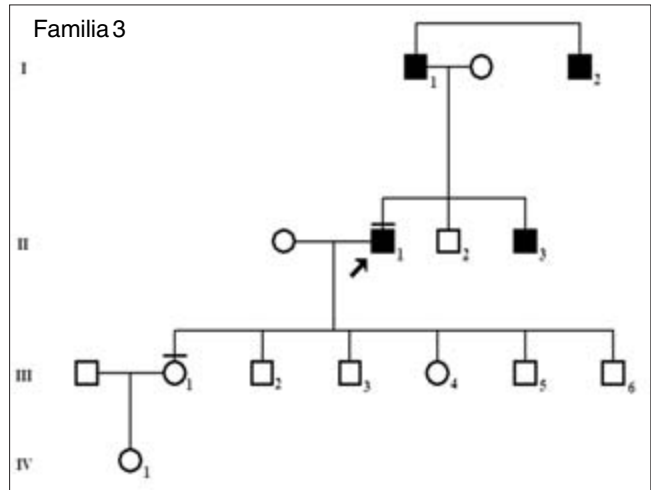
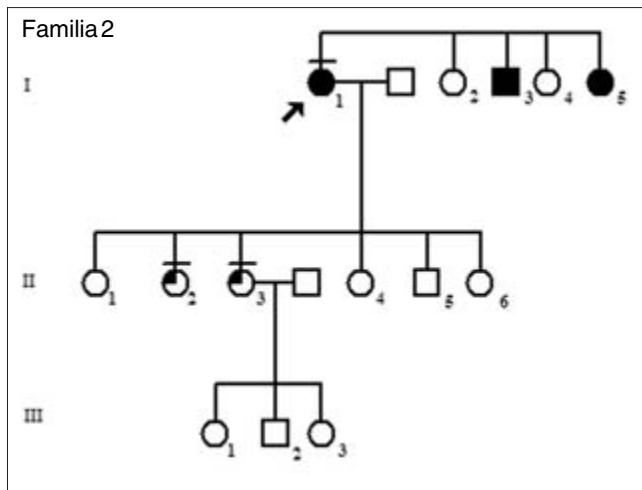
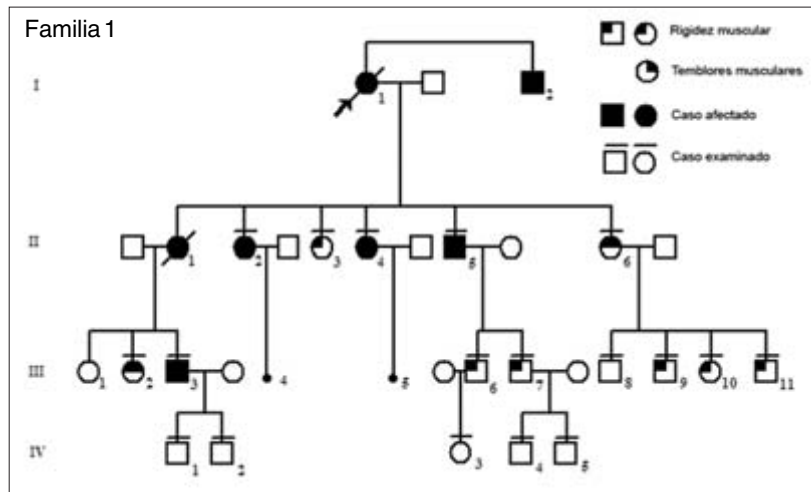


Figura 1. Pedigrí de las familias

(Figura 1); la enfermedad se presentó en 100% de los integrantes de la primera y segunda generación y en 80% de la tercera entre 13-40 (26 ± 7) años de edad. En la cuarta generación todos son miembros menores de edad sin la enfermedad.

Discusión

La EP es una enfermedad neurológica degenerativa y discapacitante que afecta la calidad de vida del paciente. La variedad esporádica de esta enfermedad se encuentra en incremento debido al aumento de la esperanza de vida de la población. Estudios realizados muestran que hay una pérdida neuronal por década de 4.4% en los habitantes, pero en la EP ocurre 10 veces más rápido, con una pérdida por década del 45%.¹⁹ En los estudios iniciales del parkinsonismo familiar, se pensó que mutaciones en el gen Parkin eran exclusivas del parkinsonismo juvenil; sin embargo, hay estudios que demuestran polimorfismo en este gen en enfermos de 65 años con EP idiopática;²⁰ lo que significa que aún faltan más estudios de investigación genética de la

enfermedad.²¹ Estudios en diferentes poblaciones documentan que el riesgo de parkinsonismo entre familiares directos es 2 a 14 veces más alto que en la población general.^{3,22} En los pacientes de este estudio, del 60 al 100% de los miembros de las familias se encuentran afectados en diferente grado y llama la atención la concentración de estas 3 familias con 3 y 4 generaciones de parkinsonismo familiar con patrón de transmisión autosómica dominante; la familia número 2 no presenta la transmisión documentada varón-varón, esto se puede deber a que el único varón afectado en la primera generación, aún no ha tenido descendencia. Las tres familias aquí estudiadas presentan parkinsonismo familiar con inicio temprano coincidiendo con las características descritas del tipo 1 (PARK1), originado por la mutación Ala53Thr en el gen de la alfa-sinucleína.¹³ A pesar de que es difícil establecer los factores genéticos que intervienen en los diferentes grupos étnicos, debemos buscar un factor genético que coincida clínicamente y que sea corroborado con pruebas de laboratorio para brindar un diagnóstico temprano en los niños que aún no desarrollan la enfermedad.

Referencias

- Guttman M, Kish S, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *Can Med Assoc J.* 2003;168:293-301.
- De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonisms and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:10-15.
- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157:1015-1022.
- Field RD, Tanner CM. Parkinson's Disease, Epidemiology. En *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. Aminoff MJ, Daroff RB (Eds). Academic Press. 1a Edición. San Diego California USA, 2003. p. 825-830.
- Secretaría de Salud, Consejo Nacional Contra las Adicciones, Servicios de Salud Mental. Programa de Atención para la Enfermedad de Parkinson. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. 2001-2006.
- Koller WC, Hubble JP. Classification of parkinsonism. In Koller WC (ed) *Handbook of Parkinson's Disease*. Marcel Dekker, New York, 1992. p. 59-103.
- Warbi S, MacDonald MLE, Abraham BS. New mutations, new etiologies for Parkinson disease. *Clin Genet* 2003;63:352-357.
- Golbe LI, Di Iorio G, Bonavita V, Miller DC, Duvoisin RC. A large kindred with autosomal dominant Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;27:276-282.
- Golbe LI, Di Iorio G, Sanges G, Lazzarini AM, La Sala S, Bonavita V, et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Ann Neuro* 1996;40:767-775.
- Golbe LI, Lazzarini AM, Schwarz KO, Mark MH, Dickson DW, Duvoisin RC. Autosomal dominant parkinsonism with benign course and typical Lewy-body pathology. *Neurology* 1993;43:2222-2227.
- Dawson TM, Dawson VL. Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson disease. *J. Clin. Invest* 2003;111:145-151.
- Polymeropoulos MH. Genetics of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;920:28-32 Review.
- Polymeropoulos MH, Levedad C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047.
- Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G, et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science* 1996;274:1197-1199.
- Hoernicka J, Vidal L, Morales B, Ampuero I, Jiménez-Jiménez FJ, Berciano J, et al. Molecular findings in Familial Parkinson Disease in Spain. *Arch Neurol* 2002;59:966-970.
- Millán GR. Academia Mexicana de Neurología. XIII Reunión Anual. 1989 Tijuana BC, México. Memorias p 34.
- Hugles AJ, Daniel DE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's diseases: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
- Hulley SB, Gove S, Cummings SR. Elección de los individuos que participarán en el estudio: especificación y muestreo. En: Hulley SB, Cummings SR, editores. *Diseño de la investigación clínica*. Barcelona: Harcourt Brace, 1997. p. 21-55.
- Wright AF. Neurogenetics II: complex disorders. Review *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:623-631.
- Martínez HR, Saucedo O, González Ch, Cantú-Martínez, Montes de Oca R, Rangel-Guerra R, et al. Detección de polimorfismos en el gen Parkin como biomarcadores predictivos de la enfermedad de Parkinson. *Rev Mex Neuroci* 2004;5:7-12.
- Salamanca-Gómez F. Los genes y la enfermedad de Parkinson. *Gac Méd Méx.* 2004;140:475-476.
- Di Fonzo A, Rohé ChF, Ferreira J, Chien HF, Vacca L, Stocchi F, et al. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005;365:412-415.