

# Editorial

## ¿Enfermedad de Parkinson o síndrome de enfermedad de Parkinson?

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer, afectando al 1% de la población mayor de 60 años, desde su descripción original en 1817 por James Parkinson, esta enfermedad ha sido definida por sus características motoras que incluyen la bradicinesia, rigidez, temblor, inestabilidad postural y la marcha fue hasta 50 años después que Jean Marie Charcot destacó algunos otros síntomas ya mencionados con antelación por Parkinson. Ahora se entiende a la enfermedad de Parkinson como un complejo de síntomas motores y no motores. Más aún, se reconoce que la EP no motora inicia por lo menos 5 años antes de la aparición de los síntomas motores; como consecuencia los síntomas no motores han tomado gran relevancia.

El diagnóstico definitivo de la EP se realiza mediante comprobación histopatológica de la presencia de depósitos de alfa-sinucleína; esto evidentemente no es de utilidad en la práctica diaria frente al paciente. Los criterios clínicos con frecuencia utilizados son los desarrollados por el Banco de Cerebros de Reino Unido por Hughes y Lees en 1992; estos se centran en la presencia de síntomas sólo motores como rigidez, temblor e inestabilidad postural. El reconocimiento de la disfunción no motora de la EP ha dejado latente la posibilidad de un diagnóstico temprano o incluso subclínico, es decir previo a la aparición de los signos motores clásicos.

Por otra parte, evidencia reciente pone en duda lo que por mucho tiempo fue considerado inamovible, la enfermedad de Parkinson es una entidad bien definida. Los primeros hallazgos se presentaron en el campo de la genética con la identificación de mutaciones en *PARK2* y la inesperada ausencia de depósitos de alfa-sinucleína en autopsias de estos pacientes. De forma

similar, los pacientes con mutaciones en *LRKK2* pueden o no tener depósitos de alfa-sinucleína. En este mismo orden de ideas, se ha demostrado que hay depósitos de alfa-sinucleína en autopsias de sujetos sanos. Es decir, la presencia de la denominada “*patología de alfa-sinucleína*” o cuerpos de Lewy no cumple con los criterios mínimos de causalidad de Bradford-Hill. Lo anterior ha dado origen a diversas hipótesis entre las cuales destaca que la acumulación de cuerpos de Lewy no es sino el remanente de un mecanismo de defensa ante la disfunción en el sistema de ubiquitinización y proteólisis intracelular, este último el lugar donde la mayor parte de las alteraciones genéticas identificadas coinciden.

A la fecha se han identificado 18 *locus* o sitios en el genoma para parkinsonismos determinados genéticamente, algunos de ellos causales ya sea de forma autosómica o recesiva, otros considerados únicamente de riesgo. Algunos de ellos con características fenotípicas más o menos distintivas como es el caso de mutaciones en *LRRK2*; los sujetos con mutaciones en este gen de herencia autosómica dominante presentan, nuevamente desde el punto de vista histológico, características llamativas como lo son el depósito de beta amiloide (asociado con amiloidopatías como la enfermedad de Alzheimer) o marañas neurofibrilares de TDP-43, esta última se manifiesta en la enfermedad de Alzheimer pero de igual manera en otros “*parkinsonismos atípicos*” como la demencia fronto-temporal con parkinsonismo y la parálisis supranuclear progresiva. En este respecto parece que la socorrida clasificación de sinucleinopatías (enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y atrofia de múltiples sistemas) y taupatías (parálisis supranuclear progresiva, complejo de degeneración lobar fronto-temporal y degeneración corticobasal) parece

ya insuficiente.

Recién se ha establecido una relación fisiopatológica entre la alfa-sinucleína (SCNA) y la proteína tau (MAPT) relacionada con la agregación y depósito que pudiera esclarecer estos hallazgos pero que a su vez obliga a redefinir la clasificación. Incluso el grupo de las denominadas esferoidopatías, como la neurodegeneración con acúmulo de hierro intracerebral y la enfermedad de Wilson, parece entrecruzarse con las sinucleinopatías y taupatías. Por ejemplo, mutaciones en *ATP13A2* pueden conducir a la enfermedad de Kufor Rakeb (PARK9), parkinsonismo-distonía o neurodegeneración con acúmulo de hierro intracerebral. Por último, está el caso de las mutaciones en la glucocerebrosidasa o *GBA*, donde el estado homocigoto conduce a la enfermedad de Gaucher mientras que el estado heterocigoto es un claro factor de riesgo para desarrollo de la enfermedad de Parkinson.

Desde el punto de vista clínico, la EP fue en su inicio subdividida en predominio de temblor, predominio de bradicinesia/acinesia y predominio de inestabilidad postural y de la marcha; después se agregó un fenotipo motor. Tras la mayor identificación de casos en población más joven del habitual, la enfermedad se clasificó también como de inicio tardío, de inicio temprano e incluso como juvenil. En la actualidad, con la identificación de la sintomatología no motora y análisis estadísticos complejos se han intentado definir “subtipos” de la EP. Los subtipos generados son diversos, destacan aquellos con progresión rápida, con progresión lenta, subtipo con dominancia no tremorígena, con desarrollo de demencia temprana, subtipo de inicio temprano, inicio más tardío con síntomas depresivos, inicio más tardío con síntomas depresivos y de ansiedad, paciente sin dominancia de temblor pero con alteraciones cognitivas significativas y depresión moderada, aquellos con excelente respuesta

a levodopa y curso benevolente de la enfermedad, con y sin síntomas disautonómicos, con y sin hiposmia; más aún en cada población estudiada parecen aparecer fenotipos específicos.

Con base en lo precedente expuesto es que se ha propuesto ahora la incorporación de aspectos clínicos motores y no motores, hallazgos histopatológicos en tejidos no cerebrales y alteraciones genéticas o en vías metabólicas como parte del constructo requerido para diagnosticar la enfermedad de Parkinson. No obstante, parece ser que el primer obstáculo está en definir o redefinir que es la enfermedad de Parkinson; es por esto que la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento se ha dado a la tarea de crear una fuerza de tarea para este fin. Independientemente de la solidez científica con la que se pueda redefinir a la enfermedad de Parkinson, o en su defecto al síndrome de enfermedad de Parkinson, no debe olvidarse que el fin primordial es el diagnóstico temprano, tratamiento y preservación de la calidad de vida del paciente. Es innegable que el entendimiento de la enfermedad asociado a los conocimientos y evidencia emergente resultará, tarde o temprano, en mejores opciones terapéuticas y tal vez en la obtención de una verdadera neuroprotección.

James Parkinson en su ensayo sobre la parálisis agitante escribía: *“Parece existir razón suficiente para tener la esperanza de que algún procedimiento remedial sea descubierto en poco tiempo, por lo que al menos la progresión de la enfermedad pueda detenerse”*. A casi 200 años de la descripción inicial de la enfermedad, no solo no se tiene una cura, sino que parece estamos aún lejos de definirla.

Amin Cervantes-Arriaga