



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

## Traballo de fin de grao

**Relación dos factores de risco xenético coa presenza de síntomas prodrómicos e clínicos en pacientes con enfermidade de Parkinson.**

**Relación de factores de riesgo genéticos con la presencia de síntomas prodrómicos y clínicos en pacientes con la Enfermedad de Parkinson.**

**Relationship of genetic risk factors with the presence of prodromal and clinical symptoms in patients with Parkinson's Disease.**

**Autor/a:** Eduardo Luis Toyos Obregón.

**Titor/a:** María del Carmen Díaz Ruiz

**Titor/a:** María Alicia Costa Besada.

(xaneiro, 2024)

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.



**PROPOSTA DE TRABALLO E DE TITOR/A DO TFG – GRAO EN MEDICINA**

**Curso Académico 2023 /2024**

**DATOS DO/A ESTUDANTE**

APELIDOS: TOYOS OBREGON

.....

NOME: ..... EDUARDO

LUIS..... ENDEREZO

ELECTRÓNICO: ..... toyobregon@gmail.com

..... TÍTULO DO TFG:

**Introdución e obxectivos do Traballo (máximo 250 palabras)**

**DATOS DO/A TITOR/A:**

APELIDOS: .....

NOME: .....

ENDEREZO ELECTRÓNICO: .....

DEPARTAMENTO: .....

**DATOS DO/A 2º TITOR/A (neste caso non poderá asignarse cotitor/a, cotitores/as):**

APELIDOS: .....

NOME: .....

ENDEREZO ELECTRÓNICO: .....

DEPARTAMENTO: .....

**DATOS DO/A COTITOR/A (se o traballo ten dous/dúas titores/as, non poderá asignarse cotitor/a):**

APELIDOS: .....

NOME: ..... DNI: .....

ENDEREZO ELECTRÓNICO: .....

DEPARTAMENTO/SERVIZO/HOSPITAL: .....

**DATOS DO/A 2º COTITOR/A (só en casos excepcionais autorizados pola Comisión):**

APELIDOS: .....

NOME: ..... DNI: .....

ENDEREZO ELECTRÓNICO: .....

DEPARTAMENTO/SERVIZO/HOSPITAL: .....

Santiago de Compostela, ..... de ..... de 202.....

**ÍNDICE**

## RESUMEN

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Epidemiología.....	1
2. Neuropatología .....	1
3. Etiopatogenia .....	2
4. Manifestaciones clínicas .....	6
5. Diagnóstico .....	7
6. Tratamiento.....	8
7. Genética de la Enfermedad de Parkinson .....	3
7.1 Genes individuales con penetrancia elevada .....	4
7.2 Genes individuales con penetrancia intermedia .....	5
7.3 Enfermedad de Parkinson idiopática .....	6
8. Implicaciones clínicas de los factores de riesgo genéticos en la Enfermedad de Parkinson.....	9
JUSTIFICACIÓN .....	10
HIPÓTESIS .....	10
OBJETIVOS .....	10
Objetivo general:.....	10
Objetivos específicos: .....	10
MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
1. Fuente y estrategia de búsqueda .....	11
2. Selección de estudios .....	11
RESULTADOS .....	13
1. Características de los estudios .....	13
2. Síntomas prodrómicos de la Enfermedad de Parkinson .....	13
3. Factores de riesgo genéticos de la Enfermedad de Parkinson .....	14
4. Relación de factores de riesgo genéticos con síntomas prodrómicos.....	19
5. Relación de factores de riesgo genéticos con síntomas clínicos .....	23
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA .....	31

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Parkinson se considera un síndrome motor caracterizado por bradicinesia, temblor en reposo y rigidez musculoesquelética. Además, se asocia con una variedad de síntomas no motores. En años recientes, el descubrimiento de factores de riesgo genéticos de la enfermedad de Parkinson ha puesto de manifiesto su importancia en el desarrollo y progresión de esta enfermedad.

**Objetivo:** Relacionar los factores de riesgo genéticos con la presencia de síntomas prodrómicos y clínicos en pacientes con la Enfermedad de Parkinson.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática en la base de datos PubMed; se utilizaron como palabras clave las siguientes: “Parkinson’s disease”, “genetic risk factors”, “prodromic symptoms”, “clinical symptoms”, “genetic mutations” y se seleccionaron 25 artículos según criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados:** Se seleccionaron 25 artículos, que incluyeron un total de N=255 pacientes. La depresión/ansiedad fue el síntoma prodrómico más frecuente, reportado en 25 pacientes de 8 artículos; seguido del déficit cognitivo, que se registró en 22 pacientes en 6 artículos, y de la urgencia urinaria, para 18 pacientes de 5 artículos. Las mutaciones del gen PRKN fueron las más identificadas (102 pacientes), seguidas de las del gen GBA (40 pacientes). Sin embargo, los factores de riesgo genéticos con más estudios incluidos fueron el SNCA y el SYNJ, con 5 artículos cada uno.

**Conclusiones:** Existe una relación entre factores de riesgo genéticos de la enfermedad de Parkinson y los síntomas prodrómicos, dado por tres grupos de genes: el primero con pacientes que manifestaban síntomas prodrómicos de forma común y con alta variedad de presentación (GBA, SNCA y CHCHD2), el segundo con pacientes con baja frecuencia de síntomas prodrómicos y con variedad intermedia (RIC3, VPS35, PRKN y FBXO7), y el tercer grupo con pacientes que no presentaron ningún síntoma prodrómico (DNAJC13, GIGYF2, TMEM230, SYNJ1 y DNAJC6).

**Palabras clave:** enfermedad de Parkinson; factores de riesgo genéticos; mutación genética; síntomas prodrómicos y clínicos.

## RESUMO

**Introdución:** A enfermidade de Parkinson considérase un síndrome motor caracterizado por bradicinesia, tremor en repouso e rixidez musculoesquelética. Ademais, asóciase cunha variedade de síntomas non motores. En anos recentes, a descuberta de factores de risco xenéticos da enfermidade de Parkinson puxo de manifesto a súa importancia no desenvolvemento e progresión desta enfermidade.

**Obxectivo:** Relacionar os factores de risco xenéticos coa presenza de síntomas prodromicos e clínicos en pacientes coa Enfermidade de Parkinson.

**Materiais e métodos:** Realizouse unha revisión sistemática na base de datos PubMed; utilizáronse como palabras clave as seguintes: “Parkinson’s disease”, “genetic risk factors”, “prodromic symptoms”, “clinical symptoms”, “genetic mutations” e seleccionáronse 25 artigos segundo criterios de inclusión e exclusión.

**Resultados:** Seleccionáronse 25 artigos, que incluíron un total de N=255 pacientes. A depresión/ansiedade foi o síntoma prodromico máis frecuente, reportado en 25 pacientes de 8 artigos; seguido do déficit cognitivo, que se rexistrou en 22 pacientes en 6 artigos, e da urxencia urinaria, para 18 pacientes de 5 artigos. As mutacións do xene PRKN foron as máis identificadas (102 pacientes), seguidas das do xene GBA (40 pacientes). Con todo, os factores de risco xenéticos con máis estudos incluídos foron o SNCA e o SYNJ, con 5 artigos cada un.

**Conclusións:** Existe unha relación entre factores de risco xenéticos da enfermidade de Parkinson e os síntomas prodromicos, dado por tres grupos de xenes: o primeiro con pacientes que manifestaban síntomas prodromicos de forma común e con alta variedade de presentación (GBA, SNCA e CHCHD2), o segundo con pacientes con baixa frecuencia de síntomas prodromicos e con variedade intermedia (RIC3, VPS35, PRKN e FBXO7), e o terceiro grupo con pacientes que non presentaron ningún síntoma prodromico (DNAJC13, GIGYF2, TMEM230, SYNJ1 e DNAJC6).

**Palabras clave:** enfermidade de Parkinson; factores de risco xenéticos; mutación xenética; síntomas prodromicos.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Parkinson's disease is considered a motor syndrome characterized by bradykinesia, resting tremor, and musculoskeletal rigidity. Additionally, it is associated with a variety of non-motor symptoms. In recent years, the discovery of genetic risk factors for Parkinson's disease has highlighted their importance in the development and progression of this disease.

**Objective:** To relate genetic risk factors to the presence of prodromal and clinical symptoms in patients with Parkinson's Disease.

**Materials and methods:** A systematic review was conducted in the PubMed database using the following keywords: "Parkinson's disease" and "genetic risk factors", "prodromic symptoms", "clinical symptoms", "genetic mutations". A total of 25 articles were selected based on inclusion and exclusion criteria.

**Results:** A total of 25 articles were selected, including a total of N=255 patients. Depression/anxiety was the most frequent prodromal symptom, reported in 25 patients from 8 articles; followed by cognitive deficit, which was recorded in 22 patients in 6 articles, and urinary urgency, for 18 patients from 5 articles. Mutations in the PRKN gene were the most identified (102 patients), followed by mutations in the GBA gene (40 patients). However, the genetic risk factors with the most studies included were SNCA and SYNJ, with 5 articles each.

**Conclusions:** There is a relationship between genetic risk factors for Parkinson's disease and prodromal symptoms, given by three groups of genes: the first with patients who commonly manifested prodromal symptoms with a high variety of presentation (GBA, SNCA, and CHCHD2), the second with patients with a low frequency of prodromal symptoms and intermediate variety (RIC3, VPS35, PRKN, and FBXO7), and the third group with patients who did not present any prodromal symptom (DNAJC13, GIGYF2, TMEM230, SYNJ1, and DNAJC6).

**Keywords:** Parkinson's disease; genetic risk factors; genetic mutation; prodromal and clinical symptoms.

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de Parkinson (EP), descrita por primera vez por James Parkinson en el año 1817, representa el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer (1). Clínicamente se considera un síndrome motor caracterizado por bradicinesia, temblor en reposo y rigidez musculoesquelética, así como cambios en la postura y la marcha. Además, se asocia con una variedad de síntomas no motores que se reportan en gran parte de los pacientes, incluidos hiposmia, estreñimiento, disfunción urinaria, hipotensión ortostática, pérdida de memoria, depresión, dolor y alteraciones del sueño (2).

Este trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo no solo afecta a los individuos desde un punto de vista médico, sino que también tiene profundas implicaciones sociales y económicas. La EP afecta a una proporción considerable de la población, especialmente a grupos de edad avanzada, lo que conlleva una carga económica sustancial para los sistemas de salud y la sociedad, debido a los costos de tratamiento, atención médica y apoyo social. Los síntomas motores y no motores de la enfermedad afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes, con una disminución de la independencia y la autoestima, y un aumento de la dependencia de cuidadores y familiares; lo cual, además hace que represente una carga física y emocional para los cuidadores que comúnmente requieren estos pacientes (3). Esto hace considerar a la EP un importante problema de salud que demanda continua investigación.

### **1. Epidemiología**

La EP, una vez considerada como una enfermedad poco común, actualmente tiene una prevalencia estimada del 1 % de las personas mayores de 60 años y del 3 % en mayores de 80 años (4); con una tendencia al aumento constante de su incidencia y prevalencia durante las últimas dos décadas (3).

La prevalencia estimada de EP en 1990 era de 2,5 millones de personas, cifra que ya superaba el doble en el año 2015, con 6,2 millones de pacientes (5); y se espera que para el año 2030 llegue a los 9,3 millones (6). Las cifras de incidencias varían de 5-35 casos por 100 000 habitantes al año, y aumentan de forma proporcional a la edad, con un predominio en el sexo masculino (7). En un metaanálisis de 21 estudios sobre la incidencia de la EP se determinó una tasa de incidencia general en mujeres mayores de 40 años de 37,55 por 100 000 personas al año (IC del 95 % 26,20–53,83) y 61,21 (IC 95% 43,57–85,99) en hombres mayores de 40 años. Se demostró un aumento en la incidencia tanto para hombres como para mujeres con la edad: en las mujeres, las tasas de incidencia aumentaron constantemente con el tiempo, de 3,26 por 100 000 personas al año entre 40 y 49 años a 103,48 a los 80 años o más. En los hombres, las tasas de incidencia aumentaron de 3,57 por 100 000 personas al año entre 40 y 49 años a 258,47 a la edad de 80 años o más (8).

En Europa la prevalencia estimada de EP varía en un rango entre 65-12 500 por 100 000 habitantes; y la incidencia, de 5-346 por 100 000 habitantes al año (4). En España, la EP afecta aproximadamente a 300 000 individuos (9), una cifra considerable que refleja la relevancia de esta condición en la salud pública. Este número es especialmente significativo en el contexto del envejecimiento de la población española, pues con el aumento de la esperanza de vida y la mejora general de las condiciones de salud, se espera que la prevalencia de enfermedades crónicas y degenerativas como el Parkinson aumente en los próximos años.

### **2. Neuropatología**

La neuropatología de la EP es compleja y multifactorial, involucrando tanto la degeneración de neuronas específicas como la acumulación de proteínas anormales. En esta enfermedad juega un papel central la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta (SNc), una región del cerebro crucial para el control del movimiento. Esta degeneración neuronal conduce a una disminución significativa de la dopamina en el ganglio basal estriado, un área del cerebro que recibe señales dopaminérgicas y es esencial para la coordinación de actividades motoras (7,10,11).

Un aspecto distintivo de la EP es la presencia de inclusiones intraneuronales conocidas como cuerpos de Lewy y cuerpos pálidos o neuritas de Lewy. Estas estructuras contienen alfa-sinucleína agregada, una proteína que, cuando se acumula de manera anormal, contribuye a la muerte neuronal por disrupción en la integridad de la membrana nuclear y de factores nucleares como las histonas. Estas inclusiones no solo se encuentran en la sustancia negra, sino también en otras áreas del cerebro, incluyendo el locus coeruleus, el bulbo olfatorio y el núcleo dorsal motor del nervio vago, entre otros. Esta distribución amplia de alfa-sinucleína agregada sugiere que la EP afecta múltiples sistemas neuronales (7,10,11).

Además, se ha observado que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en los ganglios basales, más que la pérdida de neuronas en la SNc, es crucial para el inicio de los síntomas motores de la EP. El estriado, el globo pálido, la sustancia negra y el núcleo subtalámico, juegan un papel fundamental en la regulación de las actividades motoras. En la EP, la disminución de la dopamina altera el equilibrio entre las vías directas e indirectas de estos ganglios, lo que lleva a un predominio de la actividad excitatoria y a los síntomas motores característicos de la enfermedad (3,11,12).

Cuando los síntomas motores se manifiestan, se estima que aproximadamente el 60 % de las neuronas dopaminérgicas en la SNc ya se han perdido, y los niveles de dopamina en el estriado se han reducido en un 80 %. Además, la EP puede involucrar la acumulación de beta-amiloide en la corteza cerebral, lo que se asocia con el deterioro cognitivo en algunos pacientes (10,11).

### **3. Etiopatogenia**

En la actualidad, la evidencia apoya que el proceso fisiopatológico de la EP es el resultado de la combinación de factores medioambientales y genéticos.

Un descubrimiento importante en este campo fue el efecto neurotóxico de la sustancia MPTP (1-metil-4-fenil, 6-tetrahidropiridina), que puede causar daños selectivos en las neuronas dopaminérgicas, provocando síntomas de la EP. El MPTP atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica debido a su lipofilia y en el sistema nervioso central, la enzima monoamino oxidasa tipo B (MAO-B), secretada por células gliales, lo convierte en MPP<sup>+</sup> (1-metil-4-fenilpiridinio), el metabolito que actúa como neurotóxico. La MPP<sup>+</sup> no puede cruzar la barrera hematoencefálica de nuevo, por lo que actúa a nivel celular y entra selectivamente en neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas a través de transportadores específicos, causando neurotoxicidad por diferentes mecanismos (bloqueo de la síntesis de ATP y producción de especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo, etc.). Este hallazgo llevó a la identificación de otros factores ambientales como posibles contribuyentes del desarrollo de la enfermedad (1,13).

Entre estos factores, se ha encontrado que la exposición a ciertos tipos de pesticidas y solventes (tricloroetileno, percloroetileno, tetracloruro de carbono y policlorados bifenilos) se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar EP, debido a las propiedades neurotóxicas de estos compuestos, las cuales podrían dañar las neuronas dopaminérgicas y contribuir al desarrollo de

la enfermedad. Además, se ha observado un vínculo entre ciertos estilos de vida, como vivir en áreas rurales o consumir agua de pozo, y un aumento en el riesgo de EP (1,3).

Por otro lado, algunos hábitos y comportamientos, como el tabaquismo y el consumo de cafeína, se han asociado frecuentemente con un menor riesgo de padecer la enfermedad; sin embargo, la relación causal entre estos factores y la reducción del riesgo de EP aún no está claramente establecida. Existen hipótesis de que fumar podría estar relacionado con niveles más altos de dopamina, lo que podría prevenir la caída por debajo del umbral por debajo del cual incrementa el riesgo de desarrollar la EP (1,3).

Además, se ha documentado un mayor riesgo de EP en individuos con antecedentes personales de melanoma, lo que sugiere la posibilidad de una predisposición genética común. Otros factores de riesgo incluyen daño cerebral traumático, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y consumo de alcohol (1,3,10).

En términos de sexo biológico, el riesgo de desarrollar EP es el doble de alto en hombres que en mujeres, aunque las mujeres tienen una tasa de mortalidad más alta y una progresión más rápida de la enfermedad. Una explicación clave para la menor frecuencia de EP en mujeres podría estar en la actividad beneficiosa de las hormonas gonadales femeninas, particularmente del estradiol circulante, sobre el sistema dopaminérgico. Se ha observado que las mujeres con mayor exposición acumulativa a estrógenos a lo largo de su vida tienen un riesgo significativamente reducido de EP. Además, los estrógenos han demostrado ser efectivos para mejorar los síntomas de la EP y la discinesia inducida por levodopa. (3,14).

El descubrimiento de factores de riesgo genéticos, así como de genes causantes de EP han puesto también de manifiesto la importancia que pueden tener en la etiopatogenia de la enfermedad. La primera mutación genética asociada con la EP (SNCA/alfa-sinucleína) fue descrita en el año 1997; sin embargo, el porcentaje de enfermedad de origen monogénico solo representa aproximadamente el 5 % de los casos, siendo el resto de origen idiopático (1,7).

Se conocen dos tipos de herencia mendeliana en la EP: autosómica dominante y autosómica recesiva. De forma general, las formas autosómicas recesivas se asocian con la edad de inicio precoz (menor de 40 años) y el gen mutado más común hallado es la parkina (PRKN). La EP autosómica dominante tiene un inicio más tardío (entre los 50 y los 60 años), y patológicamente se caracteriza por la presencia de cuerpos de Lewy. El LRRK2 es el gen mutado con mayor frecuencia en las formas dominantes (1,7).

Por otra parte, existen factores de riesgo genético de EP, como las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa (GBA), que son las que aparecen de manera más frecuentes. Las mutaciones en el gen GBA están asociadas con la enfermedad de Gaucher, un trastorno metabólico hereditario que afecta al almacenamiento lisosómico. El parkinsonismo es una característica de la enfermedad de Gaucher. Se ha determinado una mayor frecuencia de mutaciones en GBA en varios grupos de pacientes con EP esporádica; con un riesgo aumentado de hasta cinco veces de padecer EP cuando está presente alguna de estas mutaciones. En la actualidad, gracias a los estudios de secuenciación del genoma, se han descrito más de 20 polimorfismos o variaciones en loci de genes que confieren un riesgo aumentado de padecer EP (1,7).

#### **4. Genética de la EP**

La genética juega un papel muy importante en la patogénesis de la EP. La base genética de esta enfermedad fue inicialmente apoyada por el hallazgo de una mayor frecuencia de antecedentes

familiares de EP en pacientes que la padecían. Siguiendo esta observación, en 1997 se identificó la primera mutación en un gen causal de EP familiar, el gen de la SNCA, que codifica para la proteína alfa-sinucleína. Este descubrimiento fue muy importante para dirigir la investigación de la EP hacia el campo de la genética molecular (15).

Los factores de riesgo genéticos contribuyen aproximadamente en un 25 % al riesgo global en un individuo de desarrollar EP. Las variantes genéticas relacionadas con la EP varían en términos de frecuencia y riesgo de EP. Por un lado, existen varias variantes raras en genes individuales que son suficientes para causar enfermedad (es decir, son patógenos), las cuales se conocen como variantes monogénicas de la EP, con una penetrancia elevada que se transmiten en las familias afectadas. Ejemplos de dichos genes incluyen SNCA, PARK7 y PRKN. Por otro lado, el estudio de Asociación del Genoma Completo (GWAS por sus siglas en inglés) ha identificado 90 variantes genéticas comunes que individualmente contribuyen en pequeña medida al riesgo de desarrollar la enfermedad, asociadas a la EP idiopática. En medio de este espectro se encuentran variantes que son poco comunes (pero no raras) y ejercen un riesgo intermedio, como las que afectan a los genes GBA y LRRK2 (16).

#### 4.1 Genes individuales con penetrancia elevada

##### 4.1.1 SNCA

Esta primera causa monogénica de la EP descrita, se identificó en una extensa familia italiana que presentaba un patrón de herencia autosómico dominante de la enfermedad, con características clínicas típicas, pero con un inicio temprano. Mediante estudios de vinculación, se localizó un área en el cromosoma 4q asociada a la enfermedad. La secuenciación de genes candidatos en esta región reveló una variante de sentido erróneo en el SNCA, que resulta en una sustitución de aminoácidos (p.A53T); variante que también se encontró en familias griegas. (16).

Se han descubierto otras variantes en SNCA relacionadas con la EP, incluyendo mutaciones en locus correspondientes a los aminoácidos p.A30P, p.E46K y p.G51D. También se ha visto que las duplicaciones y triplicaciones de SNCA pueden causar EP, observándose un efecto de la dosis, donde una mayor expresión de alfa-sinucleína conduce a características clínicas más severas (16).

##### 4.1.2 VPS35

En 2011 se identificó por primera vez una variante de sentido erróneo en el gen VPS35 (p.D620N) en familias suizas y austriacas con un patrón de herencia autosómico dominante de la EP. Esta variante, codifica una parte del retrómero, el cual tiene un papel clave en el tráfico de endosomas y parece ser importante en el transporte neuronal hacia las dendritas (16).

Las células neuronales humanas con la variante p.D620N muestran un transporte endosomal alterado y una acumulación anormal de alfa-sinucleína y de especies reactivas de oxígeno. Aunque las variantes patógenas en VPS35 son particularmente raras (0,2 % de los pacientes europeos con EP autosómica dominante sospechada), los pacientes presentan síntomas típicos de PD con una buena respuesta a la L-DOPA. Dado el vínculo de esta proteína con la alfa-sinucleína y su función mitocondrial, es razonable considerar que la función de este gen también podría estar implicada en casos esporádicos de PD (16,17).

##### 4.1.3 PRKN/ PARK7/ PINK1

Estos genes se considerarán juntos ya que sus productos proteicos están relacionados con la función mitocondrial, y las variantes bialélicas causan formas autosómicas recesivas de la EP. Entre 1998 y 2004, en estudios de familias afectadas por formas de inicio temprano de EP se identificaron variantes bialélicas de pérdida de función en PRKN (anteriormente llamado Parkina), PARK7 (anteriormente llamado DJ-1) y PINK-1 (16).

PRKN codifica la proteína Parkina, una ligasa de ubiquitina involucrada en el sistema de degradación proteosomal que también juega un rol en el mantenimiento de la estructura mitocondrial y la integridad del ADN mitocondrial. PARK7 codifica la proteína DJ-1 (o Proteína de la EP 7), cuya función específica no está clara, pero se ha demostrado que interactúa con varias proteínas, incluyendo a tau, Parkina y PINK1. El producto de PINK1, la cinasa 1 está asociada a las mitocondrias y podría tener un papel antiinflamatorio en modelos animales. Parkin, DJ-1 y PINK1 forman un complejo de ligasa de ubiquitina cuya función se ve afectada por variantes patógenas (16).

#### 4.1.4 Otros

Otros genes han sido implicados también en formas monogénicas de la EP; sin embargo, muchos resultan en un fenotipo complejo con otras características significativas además del parkinsonismo, o tienen evidencia menos sólida de patogenicidad. Entre estos genes están: ATP13A2, FBXO7, PLA2G6, DNAJC6, GIGYF2, RIC3, SYNJ1, DNAJC13, CHCHD2 y TMEM230 (16,18).

### 4.2 Genes individuales con penetrancia intermedia

LRRK2 y GBA se han asociado con la EP familiar. Ambos pueden considerarse como factores de riesgo genéticos, donde la presencia de ciertas mutaciones confiere un mayor riesgo de desarrollar EP, o como enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta. La distinción es algo arbitraria, particularmente cuando se consideran diferentes variantes, ya que algunas muestran una alta penetrancia y podrían considerarse causas monogénicas de EP (16).

#### 4.2.1 LRRK2

Se identificaron variantes patogénicas heterocigóticas en el gen LRRK2 en 1995 en familias con patrones de herencia autosómicos dominantes de la EP. Posteriormente, se descubrió que la variante c.6055G>A (p.G2019S) es la más común a nivel mundial; la cual confiere un riesgo de desarrollar EP a los 80 años del 25-74 %. La gran heterogeneidad en el riesgo de EP asociado con las distintas variantes de LRRK2 está relacionada con una penetrancia incompleta determinado por factores ambientales (como el tabaquismo y los antiinflamatorios no esteroides) así como pormodificadores genéticos (16,17).

LRRK2 posee múltiples dominios funcionales, incluyendo un dominio quinasa. Se cree que un aumento en la actividad de LRRK2 incrementa el riesgo de EP debido a una mayor actividad quinasa que lleva a la degeneración nigroestriatal y la formación de cuerpos de Lewy. Además, la mutación p.G2019S, ubicada en el dominio quinasa, se ha relacionado con un aumento en la actividad de fosforilación *in vivo*. Sin embargo, la patogenicidad de otras mutaciones podría ser mediada por mecanismos diferentes. También se ha observado una morfología y función mitocondrial anormales en portadores de LRRK2, así como una acumulación anormal de vacuolas autofágicas, que se cree está vinculada a través de la proteína reguladora quinasa de proteína activada por AMP 5' (17).

#### 4.2.2 GBA

La observación clínica de síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Gaucher llevó a la confirmación de una mayor prevalencia de la EP en esta población. Al igual que con el gen LRRK2 los factores ambientales y genéticos intervienen en la penetrancia variable de GBA. Este gen codifica para la enzima lisosomal glucocerebrosidasa (GCCase), que se encarga de romper el enlace  $\beta$ -glucosil de la glucosilceramida y la glucosilesfingosina. Se han propuesto mecanismos tanto de ganancia como de pérdida de función en su patogenicidad para la EP. Entre los mecanismos de ganancia de función propuestos se incluye la facilitación de la acumulación de alfa-sinucleína por GCCase mal plegada o disfunción lisosomal que causa una alteración en las vías del proteasoma ubiquitina o de la autofagia. Los mecanismos de pérdida de función podrían incluir la acumulación de sustrato debido a disfunción lisosomal o mantenimiento alterado de lípidos (17).

### 4.3 EP idiopática

A diferencia de los estudios sobre EP familiar que inicialmente identificaron asociaciones monogénicas a través de estudios de pedigrís afectados, la genética de la EP esporádica ha avanzado principalmente mediante estudios de casos y controles GWAS de variantes genéticas comunes. Los GWAS son técnicas con alto potencial para identificar loci genéticos que tienen un efecto pequeño pero aditivo sobre rasgos de interés y pueden identificar vías biológicas relevantes para el desarrollo de ese rasgo (16).

Los GWAS han identificado nuevos genes relevantes para el riesgo de desarrollar EP. Un puntaje de riesgo poligénico permite cuantificar el efecto combinado de las variantes de GWAS en un individuo. A pesar del progreso en la identificación de variantes comunes asociadas con el riesgo de EP, por el momento, los GWAS solo pueden explicar el 16-36 % de la heredabilidad de la enfermedad. En el futuro, se espera que cohortes más grandes que incorporen diferentes etnias permitan identificar otras variantes de menor riesgo y evaluar diferentes rasgos relacionados con la EP, y así, poder llegar a describir totalmente la arquitectura poligénica de la EP (16,18).

## 5. Manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos de la enfermedad de Parkinson (EP) son variados y dependen de la etapa de la enfermedad. Los más comunes incluyen bradicinesia, rigidez muscular y temblor. El temblor de reposo, que suele comenzar de forma unilateral en los músculos distales de la mano, es el síntoma más común al inicio. La rigidez muscular, que a menudo comienza en el lado del cuerpo afectado por el temblor, puede alterar la marcha, causar dolor muscular e impactar en la postura del paciente. A medida que la enfermedad progresa, pueden surgir complicaciones motoras y no motoras, como disfunción autonómica, síntomas psiquiátricos y demencia. Los pacientes pueden mostrar diferentes progresiones de la enfermedad, algunos experimentan una respuesta sostenida a la levodopa y otros un curso más agresivo con síntomas motores y no motores dominantes (3,7).

Aunque históricamente la EP se ha definido como un trastorno del movimiento, se asocia con una variedad de síntomas no motores en prácticamente todos los pacientes, los cuales incluyen hiposmia, constipación, disfunción urinaria, hipotensión ortostática, pérdida de memoria, depresión, dolor y alteraciones del sueño. Mientras que los signos motores clásicos de la enfermedad de Parkinson están relacionados con la degeneración de la SNc y el agotamiento de dopamina estriatal, los síntomas no motores estén relacionados con la neurodegeneración de otras estructuras, incluido el sistema nervioso autónomo periférico (7,19).

Los síntomas no motores son frecuentes en etapas tempranas y, aunque intensos y perturbadores para algunos pacientes, son leves en la mayoría de los casos, y su gravedad aumenta con la duración de la enfermedad. Estos reducen la calidad de vida y son un factor determinante del bienestar general y suponen una carga y un costo importante para los familiares que atienden a los pacientes. En particular, el deterioro cognitivo y las alucinaciones son una causa común de hospitalización e institucionalización en la EP avanzada (20).

Muchos de los síntomas no motores de la EP pueden aparecer años antes de los síntomas motores clásicos, los cuales son conocidos como síntomas prodrómicos. Durante esta fase prodrómica los cambios neurodegenerativos involucran sitios extranigrales, como la parte inferior del tronco encefálico, el bulbo y los tractos olfatorios y el sistema nervioso autónomo periférico. Se ha demostrado que los síntomas tempranos con mayor capacidad predictiva para la evolución final a EP son la constipación, la pérdida del olfato y el trastorno de conducta del sueño de movimientos oculares rápidos (REM). Además, también se ha descrito que la urgencia urinaria, disfunción sexual, somnolencia, hipotensión ortostática, ansiedad/depresión, alteraciones de la visión de los colores y el síndrome discinético son anteriores a la aparición de los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson. Además de los síntomas no motores, signos motores sutiles como disminución de la movilidad facial, cambios en la voz, pérdida de destreza en los dedos, una postura levemente encorvada o disminución del balanceo del brazo al caminar también pueden anteceder la evolución de los síntomas motores definitivos. Sin embargo, estos signos parkinsonianos leves pueden ser difíciles de distinguir de los cambios de movilidad inespecíficos asociados con el envejecimiento normal (7,19,21).

Si bien son numerosos los síntomas prodrómicos relacionados con la EP, la *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS) solo incluye para el diagnóstico de pródromo de la EP al estreñimiento, pérdida del olfato, trastorno de conducta del sueño REM, somnolencia, hipotensión ortostática, disfunción sexual, urgencia urinaria, depresión/ansiedad y el déficit cognitivo (22).

Las características clínicas de la EP en cuanto a edad de aparición, la presentación clínica, la tasa de progresión y la respuesta al tratamiento son sorprendentemente heterogéneas, por lo que se han propuesto varios subtipos clínicos de la enfermedad de Parkinson. En este sentido se ha clasificado a la EP por la edad de inicio (inicio temprano *versus* inicio tardío), fenotipo motor predominante (casos con temblor dominante *versus* casos sin temblor), características no motoras (particularmente disfunción autonómica, disfunción cognitiva y trastorno de conducta del sueño REM), así como la tasa de progresión (2).

## 6. Diagnóstico

Excepto por las pruebas genéticas en casos seleccionados, el diagnóstico definitivo de EP solo puede establecerse sobre la base de la identificación post mortem de características neuropatológicas distintivas. Patológicamente, la EP se define por la acumulación de alfa-sinucleína en cuerpos de Lewy. Recientemente se ha descrito que, incluso en etapas tempranas de la enfermedad, pueden ocurrir cambios patológicos similares en múltiples órganos, incluyendo la piel, el colon y glándulas salivales, lo que sugiere que la EP es una enfermedad multisistémica. Esto podría brindar nuevas vías de diagnóstico, pues estos tejidos son más accesibles que el tejido cerebral para muestras de biopsia (3).

En la práctica diaria, el diagnóstico de la EP es clínico, basado en los antecedentes del paciente y el examen físico neurológico. La MDS estableció en el 2015 los criterios diagnósticos para la

EP de uso para investigaciones científicas, pero que también son de gran ayuda para los médicos en la práctica clínica. La MDS establece un mecanismo de dos pasos: primero identificar la presencia de parkinsonismo (definido como bradicinesia en combinación con temblor en reposo, rigidez o ambos). Una vez diagnosticado, los criterios definen si este parkinsonismo es atribuible a la EP, mediante los criterios de soporte, criterios de exclusión y las *red flags* (23).

También se ha descrito que las técnicas de imagen como la resonancia magnética (RM) o las pruebas de medicina nuclear pueden ayudar al diagnóstico de la EP. En la RM pueden identificarse hallazgos relacionados como la atrofia del mesencéfalo con afectación de los tubérculos cuadrigéminos, o la atrofia cortical asimétrica o focal típicamente máxima en la corteza frontoparietal en la degeneración corticobasal. La imagen del radionúclido que muestra una alteración en la captación bilateral y asimétrica, con un gradiente rostro-caudal que presenta mayor afectación en la parte posterior del putamen, es el hallazgo típico en la EP (1).

El diagnóstico diferencial de la EP incluye otras enfermedades que cursan con temblor, como el temblor esencial, u otras que presentan síntomas parkinsonianos como los parkinsonismos atípicos (Atrofia Multisistémica, Parálisis Supranuclear Progresiva y el Síndrome Corticobasal), parkinsonismos secundarios (inducido por fármacos, vascular, infeccioso, autoinmune, metabólico, etc.), enfermedades neurodegenerativas (Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo, Demencia con Cuerpos de Lewy, Enfermedad de Prion y Demencia Frontotemporal), entre otras enfermedades como la Enfermedad de Wilson, Enfermedad de Huntington, el Síndrome de ataxia/temblor asociado al cromosoma X frágil, etc (4).

## 7. Tratamiento

El tratamiento de la EP es exclusivamente sintomático y se basa en el reemplazo de dopamina, bien aumentando su concentración intracerebral o bien estimulando sus receptores. Las pautas de tratamiento varían de acuerdo a la edad y la sintomatología del paciente, la fase de la enfermedad y el balance riesgo/beneficio de cada uno de los fármacos disponibles. Es importante señalar que ninguno de los fármacos disponibles ha demostrado ser neuroprotector o modificador de la enfermedad (4).

La levodopa (L-Dopa) es el tratamiento más eficaz para los síntomas motores de la EP, de hecho, constituye el *gold standard* frente al cual deben medirse las nuevas terapias. La levodopa es un precursor de la dopamina que, al ser administrado, se convierte en dopamina en el cerebro. Para evitar su metabolismo periférico y reducir efectos secundarios como náuseas, se administra junto con inhibidores de la descarboxilasa periférica, como carbidopa o benserazida. Sin embargo, con el tiempo, muchos pacientes desarrollan complicaciones motoras, como fluctuaciones motoras y discinesias inducidas por L-Dopa (DILs) (1,4).

Los agonistas dopaminérgicos (apomorfina, pramipexol, ropinirol, rotigotina, piribedil) son un grupo farmacológico que imita los efectos de la dopamina en el cerebro y puede emplearse solos en las primeras etapas de la enfermedad, donde son muy útiles pues retrasan el inicio de las complicaciones motoras al retrasar el tiempo hasta que se requiera levodopa, o junto con la L-Dopa en etapas más avanzadas para reducir las complicaciones motoras. Los efectos secundarios comunes incluyen hipotensión ortostática, somnolencia, alucinaciones y trastornos del control de impulsos, como juego patológico e hipersexualidad (1,4).

Los inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO-B) tienen la capacidad de reducir la descomposición de la dopamina en el cerebro, aumentando su disponibilidad. La selegilina y rasagilina son inhibidores irreversibles de la IMAO-B, mientras que la safinamida es un

inhibidor reversible y no interfiere con el metabolismo de otros neurotransmisores metabolizados por la IMAO-A (serotonina, adrenalina y noradrenalina). Se utilizan como terapia coadyuvante a la L-Dopa, especialmente en pacientes con fluctuaciones motoras (4,24).

En el caso de los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT), estos disminuyen la pérdida metabólica de L-Dopa, prolongando su efecto, por lo que se usan en combinación con la L-Dopa en pacientes con fluctuaciones motoras. Los efectos adversos descritos de los ICOMT son el aumento de la incidencia de reacciones adversas dopaminérgicas, incluidas náuseas y complicaciones cardiovasculares y neuropsiquiátricas (4).

Los anticolinérgicos son muy útiles para aliviar el temblor en reposo, uno de los síntomas motores de la EP. Sin embargo, pueden empeorar la función cognitiva, por lo que deben ser usados con precaución, especialmente en pacientes adultos mayores (4,24).

Por su parte, la amantadina potencia la liberación de dopamina y se utiliza en algunos pacientes con síntomas leves o en aquellos que son intolerantes a la L-Dopa o a los agonistas dopaminérgicos. También es el principal tratamiento para las DILs (4).

Algunos síntomas no motores (p. ej., depresión y ansiedad) responden al tratamiento con fármacos dopaminérgicos; sin embargo, otras manifestaciones no motoras (p. ej., hipotensión ortostática o psicosis) empeoran por medicación dopaminérgica. Esto enfatiza la importancia de un enfoque multidisciplinario, con el uso tanto de medidas farmacológicas como no farmacológicas en el manejo terapéutico de la EP (3).

## **8. Implicaciones clínicas de los factores de riesgo genéticos en la EP**

Como ya se ha comentado, la EP es una entidad muy heterogénea en cuanto a su cuadro clínico. Sobre todo, existen marcadas diferencias entre las formas mendelianas y la EP idiopática. A pesar de ello, existe evidencia suficiente de que se trata de un mismo espectro de la enfermedad (15). Por ejemplo, la EP asociada a PRKN es de inicio temprano, con predominio casi absoluto de síntomas motores y distonía asociada. Estos pacientes responden bien al tratamiento con L-Dopa y progresan lentamente. Por su parte, la EP causada por mutaciones en el gen SNCA también es de inicio temprano, pero con síntomas rápidamente progresivos, deterioro cognitivo, inestabilidad autonómica y buena respuesta a la L-Dopa. Las triplicaciones de este gen también causan un fenotipo grave, aunque las duplicaciones provocan un síndrome similar a la EP idiopática (25).

Los portadores de mutaciones en GBA tienen un inicio más temprano y un fenotipo clínico más grave, con deterioro cognitivo temprano, progresión rápida de la enfermedad, una supervivencia reducida y pobre respuesta a la L-Dopa (17,25). Incluso se ha podido determinar la relación de mutaciones genéticas en este gen con síntomas prodrómicos y motores. En los pacientes con mutaciones GBA se ha identificado un mayor riesgo de trastorno de conducta del sueño REM, así como aumento de la apatía y la ansiedad, con deterioro del estado de ánimo. Por su parte, aquellos con mutación LRRK2 predomina la disfunción autonómica (26).

## **JUSTIFICACIÓN**

Entender cómo los factores genéticos influyen en el desarrollo de la EP puede tener un gran impacto en la atención clínica. Identificar los genes responsables de la enfermedad en los pacientes, así como las vías biológicas implicadas en la patogénesis, puede permitir desarrollar terapias que se dirijan a esas vías biológicas. Esto es esencial para avanzar hacia una medicina de precisión, donde el abordaje terapéutico se pueda centrar en el subtipo específico de enfermedad de cada individuo. Además, un mayor conocimiento del efecto de las variantes genéticas en el riesgo, inicio y progresión de la EP permitirá brindar una información más precisa a pacientes y familiares sobre las implicaciones y el pronóstico de la enfermedad, y ayudará a tomar decisiones sobre la base de una correcta consejería.

Una revisión bibliográfica de la información disponible sobre los factores de riesgo genéticos en la EP permitirá definir, en muchos casos, la influencia de las mutaciones genéticas en la frecuencia de síntomas prodrómicos y síntomas clínicos en los pacientes con EP. Este es un tema de gran importancia pues podrá contribuir a mejorar el diagnóstico temprano y el tratamiento de los síntomas prodrómicos y no prodrómicos de la enfermedad. Incluso podría marcar el inicio del diseño de estrategias terapéuticas que retrasen la aparición o frenen la progresión de la enfermedad en las fases iniciales de la EP, donde la neurodegeneración no ha puesto de manifiesto síntomas motores, partiendo siempre de las mutaciones genéticas específicas en cada paciente, y avanzar así hacia la medicina de precisión.

## **HIPÓTESIS**

Existe relación entre factores de riesgo genéticos y la presencia de algunos síntomas prodrómicos y clínicos motores y no motores en pacientes con la EP.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Relacionar factores de riesgo genéticos con la presencia de síntomas prodrómicos y clínicos en pacientes con la EP.

### **Objetivos específicos:**

1. Estudiar los síntomas prodrómicos identificados en enfermos de Parkinson seleccionados.
2. Estudiar los principales factores de riesgo genéticos identificados en enfermos de Parkinson seleccionados.
3. Identificar la relación de factores de riesgo genéticos con síntomas prodrómicos.
4. Identificar la relación de factores de riesgo genéticos con síntomas clínicos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### 1. Fuente y estrategia de búsqueda

Para la realización de la presente revisión sistemática se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos PubMed. La revisión se realizó el día 10 de diciembre del 2023. Como palabras clave se utilizaron las siguientes: “Parkinson’s disease”, “genetic risk factors”, “prodromic symptoms”, “clinical symptoms”, “genetic mutations”.

### 2. Selección de estudios

La selección de los artículos se realizó en tres fases, y estas se llevaron a cabo por un único revisor (ver Figura 1). En un primer paso los artículos resultantes de la estrategia de búsqueda se cribaron con la lectura del título. Se eliminaron todas aquellos que no cumplían los criterios de inclusión (ver más abajo). Con los artículos que quedaron se procedió a una segunda fase de cribado con la lectura de los resúmenes. Tras ello, se terminó el proceso de selección y se procedió a la lectura en detalle de los artículos. Aquellos que cumplieron con algún criterio de exclusión se eliminaron definitivamente (ver más abajo). Además, se revisaron las referencias bibliográficas incluidas en los estudios seleccionados para identificar estudios adicionales de potencial interés que no fuesen aportados por la búsqueda inicial. El mismo revisor que realizó la selección de artículos recogió los datos de los estudios que han sido incluidos en este trabajo.

Los criterios de inclusión en los que se ha basado el cribado de esta revisión son:

- Estudios observacionales de cohortes, estudios de casos y controles y presentaciones de casos.
- Estudios en los que se describen síntomas prodrómicos o clínicos en pacientes con diagnóstico de EP y que se relacionan con una mutación genética específica.
- Trabajos en idioma inglés o español.
- Artículos accesibles en el contexto de la búsqueda.

Para la elegibilidad de los artículos, se establecieron como criterios de exclusión los siguientes:

- Artículos donde no se refleja la frecuencia absoluta o relativa de presentación de los síntomas prodrómicos y los síntomas clínicos en los pacientes.
- Artículos donde se incluyen pacientes con otra enfermedad neurodegenerativa.
- Artículos donde solo se informa el primer síntoma de la enfermedad.
- Artículos donde no se relacionan los síntomas de los pacientes con ninguna mutación genética concreta.

Tras realizar la búsqueda con la combinación de palabras, se obtuvo un total de 2 745 resultados. Superaron el primer cribado un total de 104 artículos. Una vez eliminados los duplicados y tras leer los resúmenes y aplicar los criterios de exclusión se seleccionaron un total de 21 artículos para dar respuesta a los objetivos planteados. Adicionalmente, la revisión manual de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados llevó a incluir 4 estudios más, resultando en un total de 25 artículos utilizados en esta revisión (Figura 1).

Un total de 44 artículos, incluidas revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, metaanálisis y artículos originales, si bien quedaron excluidos para elaborar la presente revisión, según criterios de inclusión y exclusión, por su valor científico fueron utilizados para la redacción de la introducción y la discusión de los resultados.

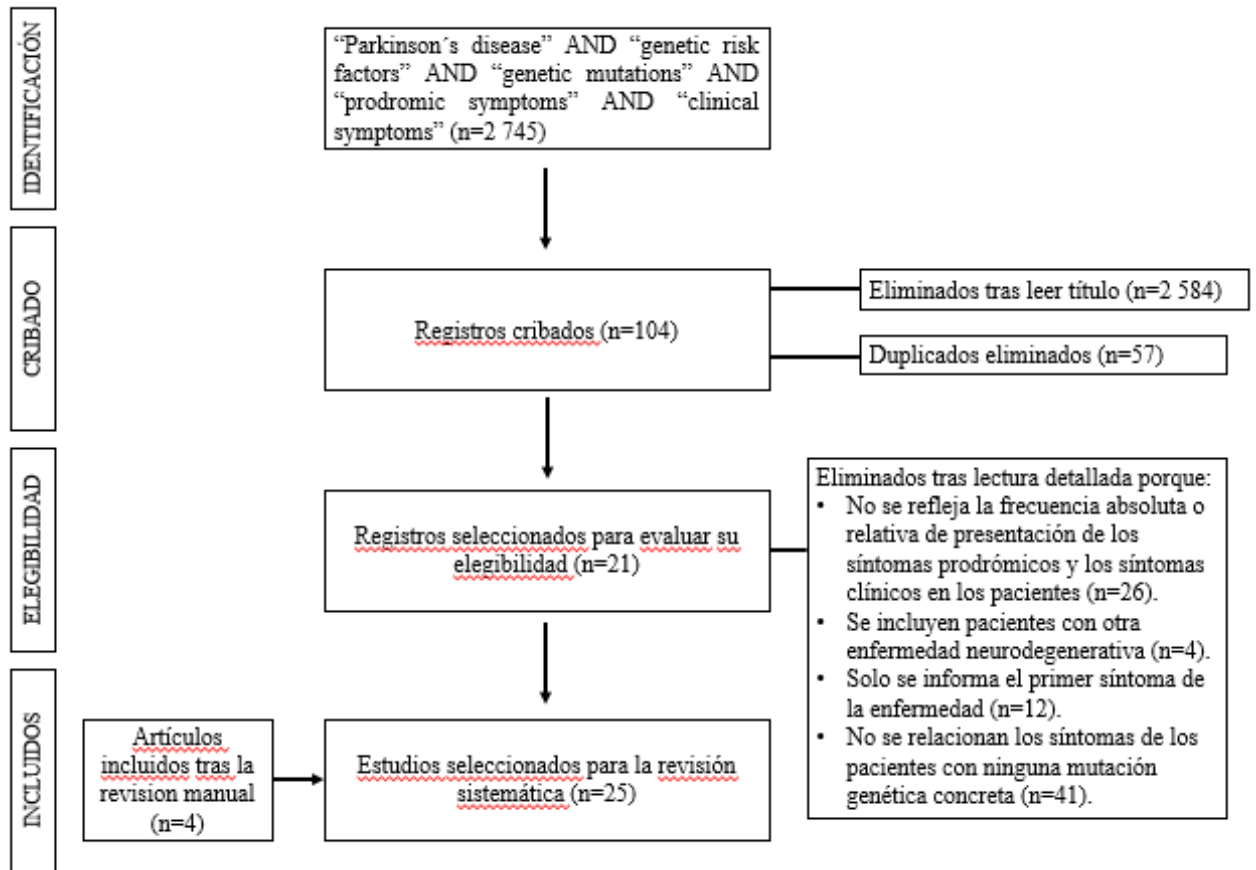


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda, cribado y selección de artículos utilizados en la revisión.

## RESULTADOS

### Características de los estudios

Las fechas de publicación de los artículos seleccionados oscilan desde el año 2000 hasta el 2021. Del total de 25, 24 (96 %) están disponibles en idioma inglés, y 1 (4 %) en español. La mayor parte de los trabajos, 14 (56 %), fueron realizados en Europa (concretamente, 4 en Italia, 3 en Reino Unido, 2 en Francia, 1 en España, 1 en Finlandia, 1 en Grecia, 1 en Suecia y 1 en Países Bajos).

En cuanto al diseño metodológico de los artículos seleccionados, 9 (36 %) presentaron un diseño de casos y controles, 8 (32 %) diseño transversal, y 8 (32 %) fueron estudios de casos y controles.

De cada artículo se seleccionaron para conformar la muestra de la presente revisión a los pacientes con diagnóstico de EP y de los cuales se describen síntomas prodrómicos o clínicos y que se relacionan con una mutación genética específica. Teniendo en cuenta esto, los tamaños muestrales oscilaron entre 1 y 101, con un total de 255 pacientes incluidos en los 25 artículos seleccionados

#### 1. Estudio de síntomas prodrómicos identificados en enfermos de Parkinson.

En la tabla 1 se puede observar un resumen de los síntomas prodrómicos de los pacientes con EP en los estudios incluidos, según síntomas prodrómicos incluidos por la MDS para el diagnóstico de pródromo de EP (22).

Tabla 1. Síntomas prodrómicos de los pacientes con EP.

Síntomas prodrómicos	Pacientes (n=255)		Referencias
	No.	%	
Estreñimiento	9	3,5	(27,28)
Pérdida del olfato	2	0,8	(27,29)
Trastorno de conducta del sueño REM	9	3,5	(30–33)
Somnolencia	1	0,4	(30)
Hipotensión ortostática	8	3,1	(27,28,32–35)
Disfunción sexual	1	0,4	(28)
Urgencia urinaria	18	7,1	(32,34,36–38)
Depresión/Ansiedad	25	9,8	(27,29–32,36,39,40)
Déficit cognitivo	22	8,6	(29,32,34–36,39)

La depresión/ansiedad fue el síntoma prodrómico más frecuente en los estudios incluidos, reportado en 25 pacientes (9,8 %) de 8 artículos (27,29–32,36,39,40); seguido del déficit cognitivo, que se registró en 22 pacientes (8,6 %) en 6 artículos (29,32,34–36,39), y de la urgencia urinaria, para 18 pacientes (7,1 %) de 5 artículos (32,34,36–38).

En 11 estudios (41–51) los pacientes reportados no presentaron síntomas prodrómicos de la EP.

## 2. Estudio de los principales factores de riesgo genéticos identificados en enfermos de Parkinson.

En la tabla 2 se muestran los genes identificados como factor de riesgo genético de los pacientes con EP en los estudios incluidos.

Tabla 2. Factores de riesgo genéticos de la EP.

Genes	Pacientes positivos		Estudios
	No.	%	
SNCA	15	5,9	Zarranz et al. (30), Bougea et al. (36), Puschmann et al. (34), Pasanen et al. (33), Kiely et al. (35).
VPS35	4	1,5	Sheerin et al. (39)
PRKN	102	40	Infante Molina et al. (40), Lücking et al. (37)
DNAJC13	16	6,3	Appel-Cresswell et al. (41)
GIGYF2	28	11	Lautier et al. (42), Ek et al. (43), Wang et al. (47)
RIC3	9	3,5	Sudhaman et al.(31)
TMEM230	1	0,4	Wei et al. (44)
FBXO7	4	1,5	Di Fonzo et al. (38)
CHCHD2	19	7,5	Funayama et al. (27), Shi et al. (28)
SYNJ1	12	4,7	Taghavi et al.(45), Olgiati et al. (48), Quadri et al. (49), Lesage et al. (50), Krebs et al. (51)
DNAJC6	5	2,0	Olgiati et al. (46)
GBA	40	15,7	González-del Rincón et al. (29), Neumann et al. (32)
<b>Total</b>	255	100	-

Las mutaciones del gen PRKN relacionadas con la EP fueron las más identificadas (102 pacientes), seguidas de las del gen GBA (40 pacientes). Sin embargo, los factores de riesgo genéticos presentes en más publicaciones fueron el SNCA (30,33–36) y el SYNJ1 (45,48–51), cada uno en 5 de los 25 artículos revisados.

Bougea et al. (36) en su artículo describen las características clínicas, de imagen y bioquímicas de dos pacientes griegos portadores de la mutación A53T en el gen SNCA, que presentan un fenotipo de EP de demencia frontotemporal de inicio temprano. Por su parte, Puschmann et al. (34) en su investigación identificaron una mutación de novo en alfa-sinucleína A53T (p.Ala53Thr; c.209G>A) en una familia sueca con EP autosómica dominante.

Kiely et al. (35) estudiaron los miembros afectados con EP de una familia, y encontraron una mutación heterocigota G (una mutación en la base 152, codón 51, que causa un cambio de aminoácido de glicina a ácido aspártico) del gen SNCA, responsable de la enfermedad. Los autores demuestran que esta mutación G51D del gen SNCA se segregó con la enfermedad en la familia y no se observó en más de 4 500 individuos control.

Pasanen et al. (33) en el año 2014 publicaron por primera vez un estudio de la mutación heterocigota c.158C>A en el gen SNCA de una paciente finés con EP. Esta mutación provoca un cambio de aminoácido de alanina (Ala) a glutamato en el codón 53 (A53E). La patogenicidad de la variante se evaluó utilizando diferentes algoritmos de predicción: SIFT (*Sorting Intolerant From Tolerant*) score predijo la variante como perjudicial (puntuación 0), mientras que Polyphen 2 y PROVEAN (*Protein Variation Effect Analyzer*) la predijeron como benigna (puntuación 0.041) o neutral (puntuación 0.780). La mutación A53E se encontró en la hermana y la hija del paciente índice, ambas afectadas.

Sheerin et al. (39) en su artículo describen casos familiares de EP, en tres generaciones diferentes, con la misma mutación p.Asp620Asn del gen VPS35, de herencia autosómica dominante.

Infante Molina et al. (40) en su estudio sobre el análisis de mutaciones en los genes PINK1 y PRKN en 22 pacientes colombianos con EP, después de analizar las 88 secuencias, encontraron en la muestra PK154 una mutación de cambio en el marco de lectura (*frameshift*) c.155delA en el exón 2 del gen PRKN. En los 21 pacientes restantes no se encontraron otras alteraciones en el gen PRKN ni en el PINK1.

Lücking et al. (37) hallaron en su investigación que 25 familias (56 pacientes) con EP autosómica recesiva tenían mutaciones homocigotas o compuestas heterocigotas en cada alelo del gen PRKN. Además, 11 familias (27 pacientes) con una mutación en un alelo se consideraron como portadoras de una enfermedad relacionada con PRKN, bajo la suposición de que la mutación en el otro alelo no fue detectada por los métodos utilizados en este estudio. Por lo tanto, se detectaron mutaciones en el gen PRKN en 36 de las 73 familias estudiadas (49 %). Estos autores también encontraron en su estudio que, entre los 100 pacientes con EP idiopática, 18 (18 %) tenían mutaciones en el gen PRKN.

Appel-Cresswell et al. (41) realizaron un estudio clínico, de tomográfico y patológico de una familia de menonitas de ascendencia holandesa, alemana y rusa, con historia de parkinsonismo familiar. De los 19 miembros estudiados, 16 presentaban EP con mutación p.N855S en el gen DNAJC13.

Lautier et al. (42) publicaron una investigación donde examinaron 249 pacientes caucásicos con EP familiar en busca de mutaciones GIGYF2. Esto incluyó a 123 pacientes italianos sin parentesco con EP y 126 pacientes franceses sin parentesco con EP que tenían al menos un familiar de primer grado afectado. Para fines de comparación, también se realizó la secuenciación de los 27 exones codificantes de GIGYF2 en 131 individuos control italianos y 96 controles franceses no relacionados entre sí. Los autores identificaron siete cambios heterocigotos diferentes en aminoácidos en el gen GIGYF2, los cuales consisten en siete cambios de nucleótido único que resultan en sustituciones de aminoácidos en el exón 2 (Asn56Ser), exón 4 (Thr112Ala), exón 8 (Ile278Val), exón 9 (Ser335Thr), exón 11 (Asn457Thr), exón 14 (Asp606Glu) y exón 26 (Val1242Ile). Estos cambios fueron significativamente más frecuentes en pacientes con EP (12 de 249) que en controles (1 de 227) ( $p < 0.003$ ).

Ek et al. (43) en un estudio realizado en dos poblaciones asiáticas, en 850 casos analizados (450 pacientes con EP y 400 controles) hallaron 17 variantes patogénicas del gen GIGYF2. De estas, cinco eran variantes sinónimas (lo que sugiere que no hay un cambio funcional en la proteína) y dos eran variantes de inserción/delección. Las otras diez eran variantes nuevas, de las cuales cuatro eran no sinónimas (todas variantes heterocigotas), dos eran sinónimas y cuatro eran

nuevas variantes polimórficas. La frecuencia de estas variantes no sinónimas fue mayor en los casos de EP en comparación con los controles (1,6 % vs. 0 %,  $P = 0,016$ ,  $OR = 1,9$ ; IC del 95 % = 1,2-1,9).

Wang et al. (47) en su artículo sobre variantes del gen GIGYF2 en pacientes con EP en población china, hallaron 9 pacientes con variantes de sentido erróneo en GIGYF2 asociadas a la enfermedad, con un total de tres mujeres y seis hombres, de un total de 300 individuos analizados.

Sudhaman et al.(31) encontraron una única variante heterocigota c.169C>A, p.P57T en el exón 2 del gen RIC3, conocido como el gen del coadyuvante del receptor de acetilcolina RIC3 (11p15), en los nueve miembros afectados de EP y no en los cinco miembros no afectados de una familia con historia de EP familiar.

Wei et al. (44) en el año 2017, identificaron en su estudio una nueva mutación heterocigota de sentido erróneo, c.46G>T (p. Gly16Trp), en el exón 1 del gen TMEM230 en un paciente de los 120 pacientes con EP autosómica dominante analizados, y estaba ausente en los 650 controles sanos.

Di Fonzo et al. (38) realizó un estudio en dos familias caucásicas (una holandesa y una italiana), cada una con dos hermanos afectados de EP, para identificar la presencia o no de mutaciones en el gen FBXO7. Los autores finalmente detectamos mutaciones en el gen FBXO7 en ambas familias.

En la familia italiana, los dos hermanos afectados llevan una nueva mutación homocigota de truncamiento en el exón 9 (c.C1492T, de acuerdo con el transcrito más largo de FBXO7, con efecto proteico predicho p.Arg498Stop). Esta mutación estaba presente en estado heterocigota en ambos padres no afectados y en uno de los hermanos no afectados. El otro hermano no heredó la mutación. En la familia holandesa, los dos hermanos afectados son heterocigotos compuestos por dos nuevas mutaciones en FBXO7: una mutación en el sitio de empalme (IVS7 + 1G/T) y una sustitución de una sola base en el exón 1A (c.C65T, predicho para causar el cambio de proteína en sentido erróneo p.Thr22Met). Esta mutación afecta solo a las isoformas de FBXO7 que contienen el exón 1A. La madre no afectada solo llevaba la mutación heterocigota c.C65T. Por lo tanto, es probable que la mutación restante (IVS7 + 1G/T) fuera transmitida por el padre, que no estaba disponible para pruebas genéticas. La secuenciación directa no reveló variantes adicionales asociadas a la enfermedad en ninguna de las dos familias (38).

Funayama et al. (27) en un estudio realizado en una población japonesa encontraron tres mutaciones en CHCHD2 en cuatro de los 341 casos índice de familias independientes con EP autosómica dominante durante el análisis de mutaciones en CHCHD2: 182C>T (Thr61Ile), 434G>A (Arg145Gln) y 300+5G>A. Dos variantes de un solo nucleótido (-9T>G y 5C>T) en CHCHD2 se confirmaron que tenían diferentes frecuencias entre la EP esporádica y los controles, con  $OR = 2,51$  (IC del 95%: 1,48-4,24;  $p=0,0004$ ) y  $OR = 4,69$  (1,59-13,83,  $p=0,0025$ ), respectivamente. Se encontró un polimorfismo de un solo nucleótido (rs816411) en CHCHD2 previamente reportado; sin embargo, no hubo una diferencia significativa en su frecuencia entre los pacientes con EP y los controles ( $OR = 1,17$ , IC del 95 %: 0,96-1,19;  $p=0,22$ ).

Shi et al. (28) también identificaron una mutación en la variante heterocigota en el gen CHCHD2 (c.182>T; p.Thr61Ile) al estudiar miembros con EP de una familia china. Para

estimar la frecuencia de mutaciones en CHCHD2 y encontrar variantes nuevas en la cohorte de pacientes con EP, los autores secuenciaron todos los exones de CHCHD2 en 18 casos adicionales con EP familiar, 364 casos de EP esporádica y 384 controles sanos. No se encontraron otras mutaciones potencialmente causantes de la enfermedad en los pacientes con EP familiar y esporádica, pero identificaron cinco variaciones de un solo nucleótido conocidas en pacientes con EP esporádica y controles, y encontraron que la variante 5C>T (Pro2Leu) era significativamente más frecuente entre los pacientes con EP en comparación con los controles (OR = 4.79, IC del 95 % = 1.03-22.26, P = 0.03).

Taghavi et al.(45) describió en el 2018 una nueva mutación en SYNJ1 (p.Arg795/800/839His) en el estudio genómico de familias iraníes con EP. Se predijo que era patogénica mediante diversos métodos computacionales (Puntuación MutPred: 0.818; Efecto SNPs&GO: enfermedad; MutationTaster: causa enfermedad; SIFT: perjudicial; PolyPhen-2: probablemente dañina; y CADD\_phred: 35). Está ubicada en el exón 19 del gen SYNJ1 y se encuentra dentro del dominio de inositol-5-fosfatasa de la Synaptojanina 1, que desfosforila diversos lípidos.

Olgati et al. (48) en su artículo analizó una familia italiana con dos hermanos afectados con EP, donde hallaron una mutación c.773G>A (p.Arg258Gln) en el gen SYNJ1, que era homocigota en ambos hermanos enfermos y heterocigota en los padres no afectados y un hermano no afectado.

Quadri et al. (49) también analizó una familia donde halló la presencia de mutación en el gen SYNJ1 en estado homocigoto en ambos pacientes con EP de inicio temprano y en estado heterocigoto en los hermanos no afectados y la madre.

Lesage et al. (50), de 460 analizados en su investigación, identificaron un caso familiar de EP con la mutación recurrente homocigota de sentido erróneo, p.R258Q (c.773G>A en el exón 5) en SYNJ1 y dos casos aislados: un paciente consanguíneo que lleva una mutación homocigota de sentido erróneo (c.2495<sup>a</sup>>G en el exón 19, p.Y832C) y otro paciente que lleva dos mutaciones heterocigotas (una variante de sentido erróneo, c.694T>C en el exón 5, p.Y232H, y una delección truncada, c.2371delG en el exón 18, p.D791Ifs\*4).

Estos autores (50) plantean que, tanto las mutaciones SYNJ1 p.R258Q como p.Y832C son raras y altamente conservadas entre las especies. En contraste, ninguna de las dos nuevas mutaciones SYNJ1, p.Y232H o p.D791Ifs\*4, está presente en ninguna base de datos pública. La variante de sentido erróneo p.Y232H se predice que es patogénica (SIFT: perjudicial; Polyphen-2; probablemente dañina; MutationTaster: causante de enfermedad; Align GVGD: Clase C0 [GV: 122.78–GD: 0.00]; anotación combinada dependiente [CADD]\_phred: 28]. Ambas mutaciones se encuentran en dominios funcionales: p.Y232H en el dominio Sac1 y p.D791Ifs\*4 en el dominio de la fosfatasa 5'.

Krebs et al. (51) igualmente analizó una familia con casos de EP de inicio temprano, de origen iraní. Como resultado, se identificó una mutación homocigota (c.773G>A; p.Arg258Gln) que se encuentra dentro del dominio NH2-terminal tipo Sac1 del gen SYNJ1, que ha sido implicada en la regulación del tráfico endocítico en las sinapsis y que se segregaba con la enfermedad. Esta mutación afectó la actividad fosfatasa de SYNJ1 contra sus sustratos del dominio Sac1 in vitro.

Olgati et al. (46) estudió a 274 pacientes no consanguíneos con EP, incluyendo 92 casos con EP familiar compatible con herencia autosómica recesiva, con el objetivo de determinar mutación relacionada con la enfermedad en el gen DNAJC6. Los pacientes procedían de Italia

(n = 147), los Países Bajos (n = 78), Brasil (n = 39), Portugal (n = 7), España (n = 2) y Turquía (n = 1). Del total de pacientes, solo hallaron tres casos con variantes homocigotas o doble heterocigotas en DNAJC6, y otros dos pacientes con EP de inicio temprano familiar, que llevaban mutaciones homocigotas novedosas en DNAJC6.

González-del Rincón et al. (29) estudiaron 128 pacientes mexicanos con EP de inicio temprano, y 252 controles sanos, para determinar la presencia de las mutaciones L444P y N370S GBA. Los autores encontraron la mutación L444P en estado heterocigoto en siete pacientes y ninguno de los controles (5,5 % vs 0 %,  $p = 0.014$ ). No encontraron ningún paciente con EP ni control con la mutación N370S. Todos los casos positivos de mutación fueron confirmados mediante secuenciación directa.

Neumann et al. (32) en su investigación sobre las mutaciones en el gen de la GBA en pacientes comprobados clínica y patológicamente con EP, encontraron un total de 33 mutaciones en 790 muestras de pacientes con EP analizadas (4,18 %) en comparación con tres cambios de secuencia en 257 controles (1,17 %). La frecuencia de mutaciones GBA detectadas en los pacientes es estadísticamente significativamente mayor que la frecuencia observada en controles emparejados por edad y etnia ( $p = 0,01$ ; OR = 3,7; IC 95% = 1,12-12,14).

En esta investigación (32), de los 33 portadores de la mutación dentro del grupo de pacientes, cuatro (12 %) fueron diagnosticados con parkinsonismo familiar en comparación con 29 pacientes (88 %) con enfermedad de Parkinson esporádica. Los cambios de secuenciación incluyeron 30 mutaciones sin sentido, una eliminación y dos alelos complejos resultantes de eventos de recombinación con el pseudogén GBA (GBAP).

### 3. Relación de factores de riesgo genéticos con síntomas prodrómicos.

En la tabla 3 se muestra la relación de factores de riesgo genéticos con síntomas prodrómicos presentes en los pacientes con EP de los estudios incluidos.

Tabla 3. Relación de factores de riesgo genéticos con síntomas prodrómicos

Genes	Síntomas prodrómicos									Número de pacientes con la mutación (% del total)	Número de pacientes con la mutación y con síntomas prodrómicos (% del total de pacientes con la mutación)
	Estreñimiento	Pérdida del olfato	Trastorno de conducta del sueño REM	Somnolencia	Hipotensión ortostática	Disfunción sexual	Urgencia urinaria	Depresión/ Ansiedad	Déficit cognitivo		
SNCA	0	0	2	1	3	0	4	3	4	15(5,9 %)	8(53,3 %)
VPS35	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4(1,5 %)	1(25 %)
PRKN	0	0	0	0	0	0	11	1	0	102(40 %)	12(11,8 %)
DNAJC13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16(6,3 %)	0
GIGYF2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28(11 %)	0
RIC3	0	0	4	0	0	0	0	4	0	9(3,5 %)	4(44,4 %)
TMEM230	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(0,4 %)	0
FBXO7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4(1,5 %)	1(25 %)
CHCHD2	9	1	0	0	4	1	0	1	0	19(7,5 %)	10(52,6 %)
SYNJ1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12(4,7 %)	0
DNAJC6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5(2,0 %)	0
GBA	0	1	3	0	1	0	2	15	17	40(15,7 %)	22(55 %)
Total	9	2	9	1	8	1	18	25	22	255(100 %)	58 (22,7 %)

Las mutaciones de los genes GBA, SNCA y CHCHD2 y son las más relacionadas con síntomas prodrómicos, según los estudios incluidos.

En los grupo de pacientes con mutaciones en el gen GBA y SNCA se identificaron una variedad de 6 síntomas prodrómicos diferentes: GBA

(pérdida del olfato, trastorno de conducta del sueño REM, hipotensión ortostática, urgencia urinaria, depresión/ansiedad, déficit cognitivo) y SNCA (trastorno de conducta del sueño REM, somnolencia, hipotensión ortostática, urgencia urinaria, depresión/ansiedad y déficit cognitivo); y en el grupo de pacientes con mutaciones CHCHD2 se halló una variedad de 5 síntomas prodrómicos diferentes (constipación, pérdida del olfato, hipotensión ortostática, disfunción sexual, depresión/ansiedad). En las variantes patogénicas de los genes VPS35 (depresión/ansiedad y déficit cognitivo), PRKN (urgencia urinaria, depresión/ansiedad), RIC3 (trastorno de conducta del sueño REM y depresión/ansiedad), FBXO7 (urgencia urinaria) también se relacionan con síntomas prodrómicos, pero con una menor variedad. Por su parte, en los artículos en los que se estudian mutaciones en los genes DNAJC13, GIGYF2, TMEM230, SYNJ1 y DNAJC6 no se describe la relación con ningún síntoma prodrómico (esta información se resume en la figura 2).

Al calcular la frecuencia de síntomas prodrómicos, de los 15 pacientes con mutaciones SNCA, 8 (53,3 %) de ellos presentaron síntomas prodrómicos; de los 4 con mutación VPS35, 1 (25 %) presentó síntomas; de los 102 con mutación PRKN, 12 (11,8 %) presentaron síntomas; de los 9 con mutación RIC3, 4 (44,4 %) presentaron síntomas; de los 4 con mutación FBXO7, 1 (25 %) presentó síntomas; de los 19 con mutación CHCHD2, 10 (52,6 %) presentaron síntomas; y de los 40 con mutación GBA, 22 (55 %) presentaron síntomas (esta información se resume en la figura 2).

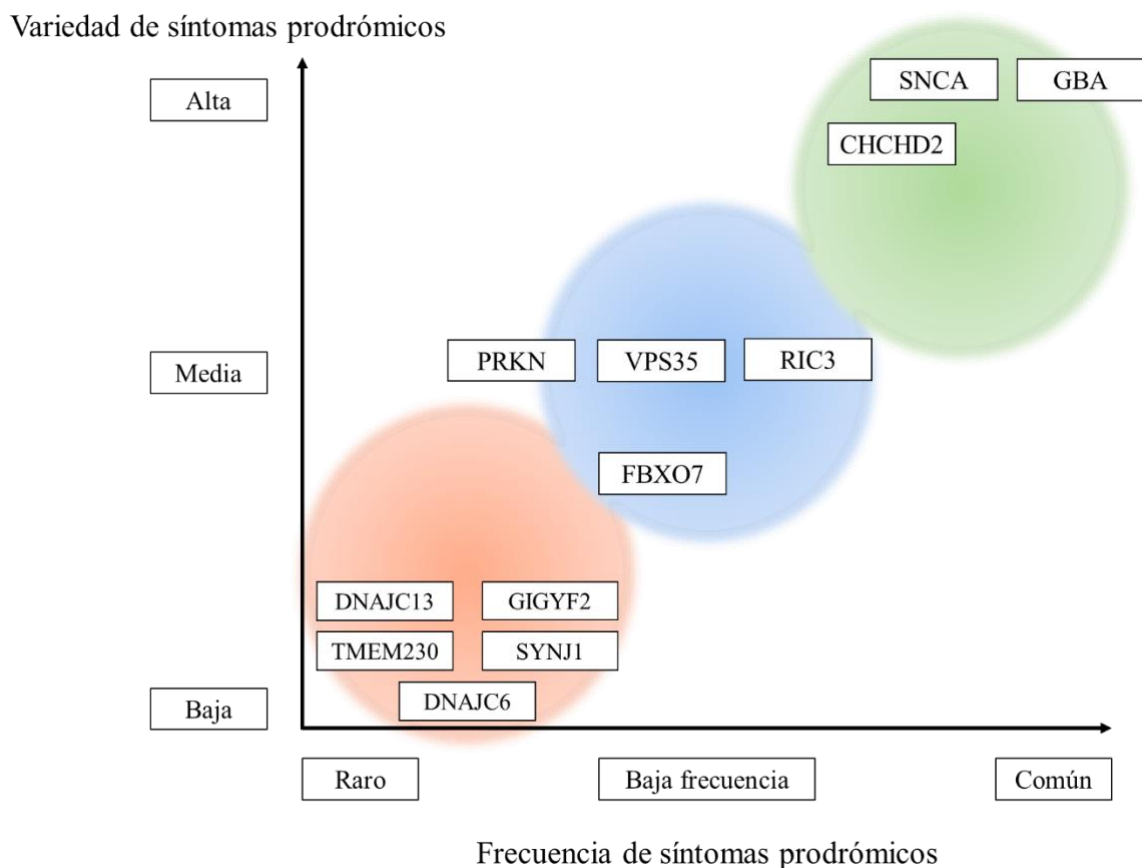


Figura 2. Representación gráfica de factores de riesgo genéticos con diferentes variedad y frecuencia de síntomas prodrómicos en los pacientes. Se considera variedad de síntomas prodrómicos a la presentación de los diferentes tipos de síntomas en los grupos de pacientes, según factores de riesgo genéticos (alta: 9-5 tipos de síntomas; media: 4-1 tipos de síntomas; baja: ningún síntoma). La frecuencia de los síntomas prodrómicos se refiere a la cantidad de pacientes con síntomas, de acuerdo al total de su grupo por factores de riesgo genéticos (común: > 50 %, baja frecuencia: 1-50 %, raro: ningún paciente con síntomas dentro del grupo). De acuerdo a estas divisiones se distinguen tres grupos de factores de riesgo genéticos: el primero con pacientes que manifestaban síntomas prodrómicos de forma común y con alta variedad de presentación (GBA, SNCA y CHCHD2), el segundo con pacientes con baja frecuencia de síntomas prodrómicos y con variedad intermedia (RIC3, VPS35, PRKN y FBXO7), y el tercer grupo con pacientes que no presentaron ningún síntoma prodrómico (DNAJC13, GIGYF2, TMEM230, SYNJ1 y DNAJC6).

Los pacientes presentados en el artículo de Bougea et al. (36) con mutación p.A53T en el gen SNCA, tenían un cuadro clínico dominado por déficits cognitivos y conductuales, junto con signos de afectación del lóbulo frontal, como incontinencia urinaria. Puschmann et al. (34) en los dos pacientes con EP que describe con mutación en el gen SNCA, también informa la presencia en ambos casos de síntomas prodrómicos (hipotensión ortostática y urgencia urinaria).

Lücking et al. (37) en su serie de pacientes con EP y mutaciones en el gen PRKN, el único síntoma prodrómico que informaron fue la urgencia urinaria, presente en el 11 % de los pacientes.

Sudhaman et al. (31) describe en su estudio de 9 pacientes con EP familiar asociada a una mutación del gen RIC3, que 4 (44,4 %) de ellos el primer síntoma fue trastorno de conducta del sueño REM, y posteriormente se instalaron los síntomas motores.

En los pacientes que describen Funayama et al. (27) con EP y mutaciones en CHCHD2 se observó una variada presentación de síntomas prodrómicos. De ellos, 6 (50 %) presentó constipación; 2 (16,7 %), hipotensión ortostática; 1 (8,3 %) anosmia; y 1 (8,3 %), depresión. Shi et al. (28) en su estudio también describieron pacientes con EP y mutaciones en CHCHD2 con varios síntomas prodrómicos (3 con constipación, 2 con hipotensión ortostática y 1 con disfunción sexual)

Taghavi et al.(45) describió en sus pacientes con EP y mutación en el gen SYNJ1 que todo síntoma de disfunción autonómica o síntoma prodrómico estaban ausentes; lo mismo sucedió en los estudios de Olgiati et al. (48), Quadri et al. (49), Lesage et al. (50), Krebs et al. (51).

González-del Rincón et al. (29) plantea que, aunque la muestra de su estudio es pequeña, en 2 (28,6 %) de los pacientes con EP de inicio temprano y mutación GBA hubo déficit cognitivo, por lo que existe una tendencia a la predisposición a este síntoma prodrómico. Neumann et al. (32) también plantean en su investigación que los síntomas de deterioro cognitivo fueron un hallazgo común entre sus pacientes con mutación en el gen GBA.

#### 4. Relación de factores de riesgo genéticos con síntomas clínicos

En la tabla 4 se muestra la relación de factores de riesgo genéticos con síntomas clínicos de los pacientes con EP en los estudios incluidos, según síntomas clínicos cardinales incluidos por la MDS para el diagnóstico de EP (23).

Tabla 4. Relación de factores de riesgo genéticos con síntomas clínicos.

Genes	Síntomas clínicos			Número de pacientes con la mutación (% del total)	Número de pacientes con la mutación y con síntomas clínicos (% del total de pacientes con la mutación)
	Bradiquinesia	Rigidez	Tremor en reposo		
SNCA	10	10	9	15(5,9 %)	15(100 %)
VPS35	4	4	3	4(1,5 %)	4(100 %)
PRKN	96	93	75	102(40 %)	102(100 %)
DNAJC13	15	16	15	16(6,3 %)	16(100 %)
GIGYF2	27	27	23	28(11 %)	28(100 %)
RIC3	6	9	2	9(3,5 %)	9(100 %)
TMEM230	0	0	1	1(0,4 %)	1(100 %)
FBXO7	4	4	4	4(1,5 %)	4(100 %)
CHCHD2	15	15	17	19(7,5 %)	15(100 %)
SYNJ1	12	12	12	12(4,7 %)	12(100 %)
DNAJC6	5	5	4	5(2,0 %)	5(100 %)
GBA	12	11	18	40(15,7 %)	40(100 %)
Total	211	211	188	255(100 %)	255(100 %)

Todos los pacientes de los artículos incluidos presentaban al menos un síntoma clínico. La bradiquinesia (211 pacientes) y la rigidez (211 pacientes) fueron los síntomas clínicos entre los pacientes con EP incluidos en el estudio, mientras que el tremor en reposo lo presentaron solo 188 pacientes.

En los pacientes con factores de riesgo genéticos dados por mutaciones en SNCA, PRKN, GIGYF2, RIC3 y DNAJC6 hubo un predominio de bradiquinesia y rigidez en comparación al tremor en reposo. Por su parte, los pacientes con alteraciones patogénicas en CHCHD2 y GBA presentaron tremor en reposo con mayor frecuencia que bradiquinesia y rigidez.

Bougea et al. (36) describen que en los dos pacientes portadores de la mutación A53T en el gen SNCA, los síntomas motores parkinsonianos, más prominentes en el caso 1, aparecieron gradualmente a medida que progresaba la enfermedad. Por su parte, Puschmann et al. (34) plantean que los dos pacientes con igual mutación A53T en el gen SNCA, las características clínicas incluyeron una manifestación temprana de la enfermedad antes de los 41 y 30 años, una rápida progresión hacia un fenotipo grave con temblores, rigidez, bradiquinesia y trastornos en la marcha.

Lücking et al. (37) describe en su artículo que las manifestaciones iniciales de la EP en la mayoría de los pacientes con mutaciones en el gen PRKN fueron el temblor (65 %) y la bradiquinesia (63 %).

Appel-Cresswell et al. (41) en su estudio sobre pacientes con EP asociado a la mutación p.N855S en el gen DNAJC13, describen que estos presentan una combinación de bradiquinesia, rigidez y tremor tardíamente en la evolución de la enfermedad.

Wang et al. (47) hallaron que los pacientes con EP asociada a variantes del gen GIGYF2, el curso clínico de la enfermedad estaba marcado por un inicio unilateral. La rigidez y la bradiquinesia aparecieron en todos los casos, mientras que 7 (77,8 %) de ellos tenían temblor en reposo.

En el estudio de Sudhaman et al. (31), el examen de la familia mostró que la primera y la segunda generación afectada con EP son sintomáticos con bradiquinesia y rigidez, fundamentalmente. Los miembros afectados de la tercera generación eran asintomáticos, con rasgos parkinsonianos leves.

Wei et al. (44) en el único paciente que halló mutación del gen TMEM230, de los 120 casos con EP autosómica dominante analizados, se describe como único síntoma clínico el tremor en reposo.

Funayama et al. (27) en su análisis de mutaciones en CHCHD2 en pacientes con EP informa que 10 (83,3 %) pacientes presentaban síntomas clínicos de parkinsonismo típico, mientras que 2 (16,7 %) solo presentaban tremor fino.

Taghavi et al.(45) describió en sus pacientes con EP y mutación en el gen SYNJ1 que presentaron síntomas clínicos motores típicos con bradiquinesia, rigidez y tremor en reposo; lo mismo sucedió en los estudios de Olgiati et al. (48), Quadri et al. (49), Lesage et al. (50), Krebs et al. (51).

## DISCUSIÓN

La EP es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuentes que afecta a la población mayor de 60 años. La mayoría de los casos que se presentan son esporádicos, y solo el 10 - 30 % es familiar. Sin embargo, existe un gran interés en identificar los genes que contribuyen a la EP familiar, ya que se espera que el conocimiento de estos genes permita definir mecanismos y enfoques diagnósticos y terapéuticos nuevos que se apliquen a formas más comunes y esporádicas de la enfermedad (42).

Sobre la base de observaciones clínicas y neuropatológicas que revelan que la EP es un proceso neurodegenerativo que avanza lentamente, se han definido diversas etapas en la evolución de esta enfermedad. Inicialmente, existe una fase de riesgo influenciada por factores genéticos y ambientales. En esta etapa se pueden observar cambios neuropatológicos en la sustancia negra y puede ir acompañada de síntomas prodrómicos. Luego, sigue una fase preclínica en la que la patología neurodegenerativa progresa hasta la aparición de los primeros síntomas clínicos. Hasta el momento, no se han identificado marcadores fiables que permitan identificar a los pacientes en esta etapa temprana de la enfermedad (52).

La fase prodrómica se caracteriza por la aparición de signos o síntomas incipientes de neurodegeneración. Algunos de estos marcadores incluyen trastornos del sueño REM, pérdida del sentido del olfato, síntomas autonómicos, depresión (con o sin ansiedad) y signos motores leves. Estos marcadores tienen la capacidad de predecir el desarrollo de la EP clínicamente, aunque su especificidad puede variar. Existe evidencia sólida que sugiere que la fase prodrómica puede preceder al diagnóstico clínico de Parkinson en un período de 10 a 20 años (52). La transición a la fase clínica se define por la presencia de bradiquinesia, temblores en reposo y rigidez, según los criterios de la MDS. Desde una perspectiva patológica, esta fase se caracteriza por la acumulación de proteína alfa-sinucleína y una neurodegeneración avanzada (23).

Dentro de esta amplia descripción de las etapas de la EP, el inicio y la progresión de los síntomas motores y no motores pueden variar significativamente entre los pacientes, no solo en la fase clínica sino también en la fase prodrómica. Algunas características, como el trastorno del comportamiento del sueño REM, los déficits cognitivos iniciales, síntomas autonómicos y factores de riesgo genéticos, se asocian con una progresión más rápida de la enfermedad y una esperanza de vida más corta. Además, se cree que varios procesos biológicos relacionados con el envejecimiento normal, como la inestabilidad genómica, el acortamiento de los telómeros, cambios epigenéticos, alteraciones en la proteostasis, disfunción mitocondrial, senescencia celular, entre otros, también pueden influir en la progresión de la EP (52).

En este trabajo, se analizó la frecuencia en la que se presentaron los síntomas prodrómicos de la EP según la MDS (22) en los pacientes estudiados en las publicaciones seleccionadas. Los trastornos dados por depresión/ansiedad fueron los síntomas más frecuentes hallados. Prange et al. (53) plantean que, efectivamente, la depresión en la EP se reconoce como uno de los síntomas no motores más frecuentes y discapacitantes; y que, en general, la depresión puede preceder a los síntomas motores en 5 años o más. Un metaanálisis de Noyce et al. (54) confirma que los trastornos del estado de ánimo es un factor de riesgo para la EP con mayor capacidad predictiva que la historia familiar de EP, el estreñimiento y la ausencia de tabaquismo

El déficit cognitivo fue otro de los síntomas prodrómicos de la EP encontrados frecuentemente, que va desde disfunción leve hasta demencia marcada. Las características clínicas del deterioro

cognitivo en la EP pueden ser amplias y heterogéneas, al igual que las tasas de progresión y la fisiopatología subyacente. En un estudio transversal realizado en China, de los 55 pacientes con EP prodrómica, casi la mitad de ellos tenían déficit cognitivo leve, con afectación de la memoria, la atención/la memoria de trabajo y la función ejecutiva los dominios más frecuentemente afectados (55).

Speelberg et al. (56) realizaron una revisión sistemática sobre déficits cognitivos prodrómicos y riesgo de EP posterior y determinaron en los estudios que utilizaron baterías extensas de pruebas cognitivas que los déficits cognitivos globales estaban asociados con un mayor riesgo de desarrollar EP.

La urgencia urinaria fue el tercer síntoma prodrómico de EP más frecuente encontrado en el presente estudio. Según Chen et al. (19), la disfunción urinaria ocurre en un elevado porcentaje de los pacientes con EP, incluso en las etapas tempranas de la enfermedad. El síntoma más común es la nocturia, seguida de la frecuencia, la incontinencia urinaria y el vaciado incompleto de la vejiga. Es importante tener en cuenta que la disfunción urinaria está asociada con caídas, deterioro cognitivo y un empeoramiento de las discapacidades motoras y no motoras en pacientes con EP. Los síntomas urinarios del tracto inferior pueden poner en peligro las relaciones, la intimidad y la participación en actividades sociales, además de causar vergüenza, lo cual tiene un impacto profundo en la calidad de vida del paciente.

El trastorno de conducta del sueño REM también es un síntoma prodrómico frecuente de la EP, el cual está caracterizado por el movimiento rápido de los ojos, los espasmos de los músculos de la cara y las extremidades, la atonía muscular, la activación cortical y los sueños vívidos. En cuanto a su fisiopatología, los modelos animales parecen indicar que la neurodegeneración de las neuronas glutamatérgicas del núcleo sublaterodorsal tegmental (SLD) y el ácido gamma-aminobutírico (GABA)/glicinérgicas es la causa de este síntoma prodrómico (57). Shrestha et al. (58) realizaron una revisión sistemática sobre la relación entre la EP y el trastorno de conducta del sueño REM, donde plantean que el trastorno de conducta del sueño REM se considera uno de los predictores clínicos más confiables para el desarrollo de la EP y se ha observado que está asociado con síntomas motores y no motores más graves en pacientes, así como con un pronóstico menos favorable y mayor disminución de la calidad de vida.

Por su parte, Mao et al. (59) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre la asociación entre el trastorno de conducta del sueño REM y el déficit cognitivo en pacientes con EP. Estos autores determinaron que los pacientes confirmados con trastorno de conducta del sueño REM mostraron un peor rendimiento en la función cognitiva global, la memoria verbal a largo plazo, el reconocimiento verbal a largo plazo, la generatividad, la inhibición, el cambio, el lenguaje y la capacidad visuoespacial/construccional.

El estreñimiento, otro síntoma prodrómico frecuente de los pacientes con EP, fue motivo de investigación en un metaanálisis de Yao et al. (60) que incluyó 17 estudios y 3 024 193 pacientes. Estos autores concluyeron que el estreñimiento tiene una incidencia relativamente alta en la fase prodrómica de la EP y se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EP.

La gran variedad de síntomas en los pacientes con EP está determinada por varios factores, y uno muy importante es la genética. Un mayor riesgo poligénico para la EP se ha asociado con un deterioro motor y cognitivo más grave. Si las variantes genéticas de baja penetrancia llevan a diferencias fenotípicas en la fase prodrómica todavía no está claro. Sin embargo, la evidencia sugiere que las variantes genéticas en genes individuales pueden definir fenotipos prodrómicos distintos (52).

Los síntomas prodrómicos podrían ser importantes biomarcadores clínicos para identificar a los pacientes en una etapa premotora, especialmente cuando faltan biomarcadores de suero e imágenes. La confiabilidad de estos síntomas como biomarcadores prodrómicos de la EP depende de factores como su prevalencia en pacientes con EP, su capacidad diagnóstica para predecir el desarrollo futuro de la EP, posibilidad de adelantar el diagnóstico de la EP y la viabilidad de su evaluación y detección (21).

La relación de los factores de riesgo genéticos y la EP ha sido ampliamente estudiada. Desde el año 1997 se han identificado aproximadamente 100 genes o loci implicados en la patogenia de la enfermedad, tema que aún hoy es objeto de estudio (11). En la presente investigación, las mutaciones en los genes PRKN, GBA, CHCHD2, GIGYF2, y SNCA fueron las más comunes, otros estudios también plantean que las mutaciones PRKN, GBA y SNCA con las que con más frecuencia se relacionan con la EP (15,18).

Si bien solo fueron incluidos en este estudio las mutaciones en los genes SNCA, VPS35, PRKN, DNAJC13, GIGYF2, RIC3, TMEM230, FBXO7, CHCHD2, SYNJ1, DNAJC6 y GBA, esto se debe a los criterios de inclusión y exclusión según los objetivos planteados. También se conocen mutaciones en genes como LRRK2, PINK1, LRP10, NUS1 y ARSA que se relacionan con la EP (18).

En cuanto a la relación de los factores de riesgo genéticos de la EP y la presencia de síntomas prodrómicos, las investigaciones de Zarranz et al. (30), Bougea et al. (36), Puschmann et al. (34), Pasanen et al. (33) y Kiely et al. (35) permitieron ubicar en la figura 2 a los pacientes con EP y mutación en el gen SNCA, en el grupo de aquellos que manifiestan síntomas prodrómicos de forma común y con alta variedad de presentación. Estos resultados son semejantes al estudio de Koros et al. (61) quienes determinaron una frecuencia significativamente mayor de hiposmia entre los pacientes con EP y mutación A53T del gen SNCA en relación a los controles con EP idiopática; también fue significativo un mayor déficit cognitivo en los pacientes con mutación SNCA para la memoria de trabajo, según el *Letter Number Sequencing Test* (LNST).

Simitsi et al. (62) también demuestran que los síntomas prodrómicos son frecuentes en pacientes con EP y mutación SNCA. Estos autores concluyen en su estudio de casos (10 pacientes con EP y mutación A53T del gen SNCA) y controles (5 pacientes portadores de la mutación A53T del gen SNCA asintomáticos), que el trastorno de conducta del sueño REM ocurre en la mayoría de los casos de EP-A53T(SNCA). La escasez de un trastorno del sueño en los portadores de la mutación A53T del gen SNCA asintomáticos sugiere que aún no han alcanzado la fase prodrómica en la que se manifiestan estos trastornos del sueño. La hiposmia en casi todos los sujetos con trastorno del sueño y el deterioro cognitivo en la mayoría de ellos son indicativos del patrón general de progresión de la enfermedad, aunque no es uniforme.

Los pacientes con EP y mutaciones en el gen GBA también fueron identificados en la figura 2 como un grupo que manifiestan síntomas prodrómicos de forma común y con alta variedad de presentación. Huang et al. (63) en una revisión sistemática y metaanálisis sobre la heterogeneidad de los trastornos del sueño en la EP determinaron que los pacientes con EP y mutaciones en el gen GBA tenían un riesgo significativamente mayor de trastorno de conducta del sueño REM, sobre todo con las variantes N370S y L444P.

Las alteraciones psiquiátricas y trastornos del humor (depresión/ansiedad) también se describen con mayor frecuencia en los pacientes con EP y mutaciones en el gen GBA; no así la hiposmia y los trastornos cognitivos, cuya frecuencia en estos pacientes difiere entre los estudios (26). Beavan et al. (64) en una investigación realizada sobre la evolución de los marcadores clínicos

prodrómicos de la EP en una cohorte positiva para la mutación de la GBA determinaron que, durante 2 años, las puntuaciones de depresión fueron significativamente peores en los heterocigotos, las puntuaciones de trastorno de conducta del sueño REM también fueron significativamente peores, así como las puntuaciones de *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) III (para síntomas motores).

La relación del gen CHCHD2 con la EP fue descubierta más recientemente, en el año 2015, por lo que existen pocos estudios sobre su relación con síntomas prodrómicos. En el presente estudio, los pacientes con EP asociado a este gen relacionado con disfunción mitocondrial de los artículos incluidos (27,28), se encontraron que presentan gran expresión de síntomas prodrómicos

En el presente estudio, se identificaron un grupo de genes asociados con una frecuencia y variabilidad baja de síntomas prodrómicos (VPS35, PRKN, RIC3 y FBXO7).

Ningún paciente con EP y mutación del gen PRKN presentó trastorno de conducta del sueño REM en el presente estudio, lo que coincidió con lo hallado por Huang et al. (63) en su revisión sistemática y metaanálisis: no encontraron una diferencia significativa en el riesgo de trastorno de conducta del sueño REM entre los pacientes con EP que portaban variantes homocigotas o compuestas heterocigotas en PRKN y la EP idiopática. Por otro lado, sí se ha demostrado relación de EP con mutación PRKN y déficit cognitivo (65), así como con la depresión (66).

Piredda et al. (67) demostraron en una revisión sistemática realizada que los pacientes con EP y mutaciones en los genes VPS35 y PRKN presentan ocasionalmente déficit cognitivo y trastornos psiquiátricos como la depresión.

Otro grupo de genes se identificaron en el presente estudio como no asociados a síntomas prodrómicos en el curso clínico de la EP (DNAJC13, GIGYF2, TMEM230, SYNJ1 y DNAJC6). Estos genes tienen en común que su relación patogénica con la EP ha sido descubierta recientemente o que su frecuencia es muy baja (17,68), por lo que no se encontraron estudios que aborden su relación con síntomas prodrómicos.

El estudio de la genética subyacente a trastornos complejos como la EP es esencial para comprender su base biológica, determinar la predisposición de cada individuo a la enfermedad y evaluar la efectividad de nuevas intervenciones terapéuticas, incluso en las primeras etapas antes de que aparezcan los síntomas. Durante la última década, ha habido avances significativos en la investigación genética de la EP, lo que ha llevado a la identificación de numerosos genes y regiones genéticas hereditarias que desempeñan un papel importante, así como una larga lista de genes que tienen efectos notables en el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Los marcadores clínicos prodrómicos pueden incluir síntomas no motores (estreñimiento, pérdida del olfato, trastorno de conducta del sueño REM, somnolencia, hipotensión ortostática, disfunción sexual, urgencia urinaria, depresión/ansiedad y déficit cognitivo), cada uno con una tasa de probabilidad de predecir la EP. En la EP prodrómica, los signos motores sutiles pueden ser observados por el clínico o mediante pruebas motoras cuantitativas, aunque es probable que las futuras tecnologías contribuyan a obtener información más detallada sobre estos marcadores motores. Los cambios en la voz, como las modulaciones en el volumen, tono y tonalidad, pueden detectarse en las etapas tempranas de la EP, pero aún no está del todo claro cómo podrían utilizarse las anomalías vocales como marcadores prodrómicos. De manera similar, en las etapas tempranas de la EP se han descrito alteraciones en el procesamiento

auditivo, que incluyen dificultades en la discriminación de tonos y en la percepción del volumen y los aspectos emocionales del habla (26, 53).

Una limitación importante de los artículos analizados y, por tanto, de la presente revisión, es que no indican con precisión cuánto tiempo antes aparecen, respecto a la aparición de los síntomas clínicos. Este sería un dato importante para considerar a los síntomas prodrómicos como biomarcadores clínicos de la EP, por lo que debe ser objetivo de estudio en futuras investigaciones.

## CONCLUSIONES

En la fase prodrómica de la EP los pacientes pueden presentar signos o síntomas incipientes de neurodegeneración dados fundamentalmente por constipación, pérdida del olfato, trastorno de conducta del sueño REM, somnolencia, hipotensión ortostática, disfunción sexual, urgencia urinaria, depresión/ansiedad y déficit cognitivo.

Son numerosos los factores de riesgo genéticos relacionados con la enfermedad de Parkinson, los identificados en este estudio fueron los genes SNCA, VPS35, PRKN, DNAJC13, GIGYF2, RIC3, TMEM230, FBXO7, CHCHD2, SYNJ1, DNAJC6 y GBA.

Se determinó relación entre factores de riesgo genéticos de la enfermedad de Parkinson y síntomas prodrómicos, dado por tres grupos de genes: el primero con pacientes que manifestaban síntomas prodrómicos de forma común y con alta variedad de presentación (GBA, SNCA y CHCHD2), el segundo con pacientes con baja frecuencia de síntomas prodrómicos y con variedad intermedia (RIC3, VPS35, PRKN y FBXO7), y el tercer grupo con pacientes que no presentaron ningún síntoma prodrómico (DNAJC13, GIGYF2, TMEM230, SYNJ1 y DNAJC6).

Los síntomas clínicos de la enfermedad de Parkinson se presentaron con elevada frecuencia entre los pacientes. Los pacientes con factores de riesgos genéticos dados por mutaciones en SNCA, PRKN, GIGYF2, RIC3 y DNAJC6 hubo un predominio de bradiquinesia y rigidez en comparación al tremor en reposo. Por su parte, los pacientes con alteraciones patogénicas en CHCHD2 y GBA presentaron tremor en reposo con mayor frecuencia que bradiquinesia y rigidez.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carrillo García F. Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2019;12(73):4273-84.
2. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(5):385.
3. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2021;397(10291):2284-303.
4. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):27-42.
5. De Miranda BR, Goldman SM, Miller GW, Greenamyre JT, Dorsey ER. Preventing Parkinson's Disease: An Environmental Agenda. *J Park Dis*. 2022;12(1):45-68.
6. Linares-del Rey M, Vela-Desojo L, Cano-de la Cuerda R. Aplicaciones móviles en la enfermedad de Parkinson: una revisión sistemática. *Neurología*. 2019;34(1):38-54.
7. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):1-12.
8. S Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 46(4), 292–300
9. Álvarez Saúco M, García- Ramos R, Legarda Ramírez I, Carrillo García F, Fernández Bueno J, Martí Martínez S, et al. Manejo de la atención paliativa de los pacientes con enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento en España. Encuesta Nacional a neurólogos. *Neurología*. 2021; in press
10. Chaves Morales KP, Padilla Elizondo DS, Vargas Fernández R. Enfermedad de Parkinson. *Rev Médica Sinerg*. 2022;7(2):5.
11. Ye H, Robak LA, Yu M, Cykowski M, Shulman JM. Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2023;18(1):95-121.
12. Latif S, Jahangeer M, Maknoon Razia D, Ashiq M, Ghaffar A, Akram M, et al. Dopamine in Parkinson's disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2021;522:114-26.
13. Mustapha M, Mat Taib CN. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction of therapeutic strategies. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021;21(4):422-33.
14. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Park Dis*. 2019;9(3):501-15.
15. Correia Guedes L, Mestre T, Outeiro TF, Ferreira JJ. Are genetic and idiopathic forms of Parkinson's disease the same disease? *J Neurochem*. 2020;152(5): 515–522
16. Day JO, Mullin S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice. *Genes*. 2021;12(7):1006.

17. Kim C, Alcalay R. Genetic Forms of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(02):135-46.
18. Bandres-Ciga S, Diez-Fairen M, Kim JJ, Singleton AB. Genetics of Parkinson's disease: An introspection of its journey towards precision medicine. *Neurobiol Dis.* 2020;137:104782.
19. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis.* 2020;134:104700.
20. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2020;323(6):548-60.
21. Taguchi T, Ikuno M, Yamakado H, Takahashi R. Animal Model for Prodromal Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6).
22. Heinzl S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2019;34(10):1464-70.
23. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2015;30(12):1591-601.
24. Waller S, Williams L, Morales-Briceño H, Fung V. Diagnosis and management of Parkinsons. *Australian Journal of General Practice.* 2021; 50(11)
25. Greenland JC, Williams-Gray CH, Barker RA. The clinical heterogeneity of Parkinson's disease and its therapeutic implications. *Eur J Neurosci.* 2019;49(3):328-38.
26. Menozzi E, Schapira AHV, Blandini F, Avenali M. Who is at Risk of Parkinson Disease? Refining the Preclinical Phase of GBA1 and LRRK2 Variant Carriers: a Clinical, Biochemical, and Imaging Approach. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(4):121-30.
27. Funayama M, Ohe K, Amo T, Furuya N, Yamaguchi J, Saiki S, et al. CHCHD2 mutations in autosomal dominant late-onset Parkinson's disease: a genome-wide linkage and sequencing study. *Lancet Neurol.* 2015;14(3):274-82.
28. Shi CH, Mao CY, Zhang SY, Yang J, Song B, Wu P, et al. CHCHD2 gene mutations in familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2016;38:217.e9-217.e13.
29. González-Del Rincón ML, Monroy Jaramillo N, Suárez Martínez AI, Yescas Gómez P, Boll Woehrlen MC, López López M, et al. The L444P GBA mutation is associated with early-onset Parkinson's disease in Mexican Mestizos. *Clin Genet.* 2013; 84(4):386-7
30. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol.* 2004;55(2):164-73.

31. Sudhaman S, Muthane UB, Behari M, Govindappa ST, Juyal RC, Thelma BK. Evidence of mutations in RIC3 acetylcholine receptor chaperone as a novel cause of autosomal-dominant Parkinson's disease with non-motor phenotypes. *J Med Genet.* 2016;53(8):559-66.
32. Neumann J, Bras J, Deas E, O'Sullivan SS, Parkkinen L, Lachmann RH, et al. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain.* 2009;132(Pt 7):1783-94
33. Pasanen P, Myllykangas L, Siitonen M, Raunio A, Kaakkola S, Lyytinen J, et al. Novel  $\alpha$ -synuclein mutation A53E associated with atypical multiple system atrophy and Parkinson's disease-type pathology. *Neurobiol Aging.* 2014;35(9):2180.e1-5.
34. Puschmann A, Ross OA, Vilarino-Güell C, Lincoln SJ, Kachergus JM, Cobb SA, et al. A Swedish family with de novo alpha-synuclein A53T mutation: evidence for early cortical dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(9):627-32
35. Kiely AP, Asi YT, Kara E, Limousin P, Ling H, Lewis P, et al.  $\alpha$ -Synucleinopathy associated with G51D SNCA mutation: a link between Parkinson's disease and multiple system atrophy? *Acta Neuropathol (Berl).* 2013;125(5):753-69.
36. Bougea A, Koros C, Stamelou M, Simitsi A, Papagiannakis N, Antonelou R, et al. Frontotemporal dementia as the presenting phenotype of p.A53T mutation carriers in the alpha-synuclein gene. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 35:82-87.
37. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1560-7.
38. Di Fonzo A, Dekker MCJ, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia Guedes L, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology.* 2009;72(3):240-5.
39. Sheerin UM, Charlesworth G, Bras J, Guerreiro R, Bhatia K, Foltynie T, et al. Screening for VPS35 mutations in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2012;33(4):838.e1-5.
40. Infante Molina C, Mora Forero L, Ortega Rojas JC, Arboleda-Bustos CE, Fernández W, Arboleda H, et al. Análisis de mutaciones en los genes PINK1 Y PARKIN en pacientes colombianos con enfermedad de Parkinson. *NOVA.* 2014; 12(21)
41. Appel-Cresswell S, Rajput AH, Sossi V, Thompson C, Silva V, McKenzie J, et al. Clinical, positron emission tomography, and pathological studies of DNAJC13 p.N855S Parkinsonism. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2014;29(13):1684-7.
42. Lautier C, Goldwurm S, Dürr A, Giovannone B, Tsiaras WG, Pezzoli G, et al. Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet.* 2008;82(4):822-33.

43. Ek T, Ch L, Ch T, Lc T, MI C, R L, et al. Non-synonymous GIGYF2 variants in Parkinson's disease from two Asian populations. *Hum Genet.* 2009;126(3).
44. Wei Q, Ou R, Zhou Q, Chen Y, Cao B, Gu X, et al. TMEM230 Mutations Are Rare in Han Chinese Patients with Autosomal Dominant Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol.* 2018;55(4):2851-5.
45. Taghavi S, Chaouni R, Tafakhori A, Azcona LJ, Firouzabadi SG, Omrani MD, et al. A Clinical and Molecular Genetic Study of 50 Families with Autosomal Recessive Parkinsonism Revealed Known and Novel Gene Mutations. *Mol Neurobiol.* 2018;55(4):3477-89.
46. Olgiati S, Quadri M, Fang M, Rood JPMA, Saute JA, Chien HF, et al. DNAJC6 Mutations Associated With Early-Onset Parkinson's Disease. *Ann Neurol.* 2016;79(2):244-56.
47. Wang L, Guo J feng, Zhang W wen, Xu Q, Zuo X, Shi C he, et al. Novel GIGYF2 gene variants in patients with Parkinson's disease in Chinese population. *Neurosci Lett.* 2010;473(2):131-5.
48. Olgiati S, De Rosa A, Quadri M, Criscuolo C, Breedveld GJ, Picillo M, et al. PARK20 caused by SYNJ1 homozygous Arg258Gln mutation in a new Italian family. *Neurogenetics.* 2014;15(3):183-8.
49. Quadri M, Fang M, Picillo M, Olgiati S, Breedveld GJ, Graafland J, et al. Mutation in the SYNJ1 gene associated with autosomal recessive, early-onset Parkinsonism. *Hum Mutat.* 2013;34(9):1208-15.
50. Lesage S, Mangone G, Tesson C, Bertrand H, Benmahdjoub M, Kesraoui S, et al. Clinical Variability of SYNJ1-Associated Early-Onset Parkinsonism. *Front Neurol.* 2021;12:648457.
51. Krebs CE, Karkheiran S, Powell JC, Cao M, Makarov V, Darvish H, et al. The Sac1 domain of SYNJ1 identified mutated in a family with early-onset progressive Parkinsonism with generalized seizures. *Hum Mutat.* 2013;34(9):1200-7.
52. Berg D, Borghammer P, Fereshtehnejad SM, Heinzl S, Horsager J, Schaeffer E, et al. Prodromal Parkinson disease subtypes - key to understanding heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(6):349-61.
53. Prange S, Klinger H, Laurencin C, Danaila T, Thobois S. Depression in Patients with Parkinson's Disease: Current Understanding of its Neurobiology and Implications for Treatment. *Drugs Aging.* 2022;39(6):417-39.
54. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-Analysis of Early Nonmotor Features and Risk Factors for Parkinson Disease. *Ann Neurol.* 2012;72(6):893-901.

55. Pan C, Li Y, Ren J, Li L, Huang P, Xu P, et al. Characterizing mild cognitive impairment in prodromal Parkinson's disease: A community-based study in China. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(2):259-68.
56. Speelberg DHB, Janssen Daalen JM, Bloem BR, Gagnon JF, Post B, Darweesh SKL. Prodromal Cognitive Deficits and the Risk of Subsequent Parkinson's Disease. *Brain Sci.* 2022;12(2):199.
57. Figorilli M, Meloni M, Lanza G, Casaglia E, Lecca R, Saibene FL, et al. Considering REM Sleep Behavior Disorder in the Management of Parkinson's Disease. *Nat Sci Sleep.* 2023;15:333-52.
58. Shrestha N, Abe RAM, Masroor A, Khorochkov A, Prieto J, Singh KB, et al. The Correlation Between Parkinson's Disease and Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Systematic Review. *Cureus.* 2021; 13(8):e17026.
59. Mao J, Huang X, Yu J, Chen L, Huang Y, Tang B, et al. Association Between REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Neurol.* 2020;11:577874.
60. Yao L, Liang W, Chen J, Wang Q, Huang X. Constipation in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Neurol.* 2023;86(1):34-44.
61. Koros C, Stamelou M, Simitsi A, Beratis I, Papadimitriou D, Papagiannakis N, et al. Selective cognitive impairment and hyposmia in p.A53T SNCA PD vs typical PD. *Neurology.* 2018;90(10):e864-9.
62. Simitsi AM, Koros C, Stamelou M, Papadimitriou D, Leonardos A, Bougea A, et al. REM sleep behavior disorder and other sleep abnormalities in p. A53T SNCA mutation carriers. *Sleep.* 2021;44(5):zsaa248.
63. Huang J, Cheng Y, Li C, Shang H. Genetic heterogeneity on sleep disorders in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener.* 2022;11:21.
64. Beavan M, McNeill A, Proukakis C, Hughes DA, Mehta A, Schapira AHV. Evolution of prodromal clinical markers of Parkinson disease in a glucocerebrosidase mutation positive cohort. *JAMA Neurol.* 2015;72(2):201-8.
65. Julienne H, Buhl E, Leslie DS, Hodge JLL. Drosophila PINK1 and parkin loss-of-function mutants display a range of non-motor Parkinson's disease phenotypes. *Neurobiol Dis.* 2017;104:15-23.
66. Song J, Shen B, Yang YJ, Liu FT, Zhao J, Tang YL, et al. Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease Patients with Parkin Mutations: More Depression and Less Executive Dysfunction. *J Mol Neurosci MN.* 2020;70(2):246-53.
67. Piredda R, Desmarais P, Masellis M, Gasca-Salas C. Cognitive and psychiatric symptoms in genetically determined Parkinson's disease: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2020;27(2):229-34.

68. Puschmann A. New Genes Causing Hereditary Parkinson's Disease or Parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(9):66.
69. Crosiers D, Santens P, Chaudhuri KR. Editorial: Prodromal Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2020;11:634490.