



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

A heteroxeneidade na Enfermidade de Parkinson a través dos subtipos empíricos: Cara a un futuro con múltiples Enfermidades de Parkinson? Unha revisión bibliográfica.

La heterogeneidad en la Enfermedad de Parkinson a través de los subtipos empíricos: ¿Cara a un futuro con múltiples Enfermedades de Parkinson? Una revisión bibliográfica.

Heterogeneity in Parkinson's Disease through empirical subtypes. Towards a future with multiple Parkinson's Diseases? A literature review.

Autor/a/es/as: María García Conde
Titor/a: Juan Andrés Parga Martín
Cotitor/a:
Departamento: Ciencias Morfolóxicas

Curso académico: 2020-2021
Convocatoria: Setembro de 2021

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.

Agradecementos

“Fíxenme médico por amor a meu pai; non exerzo a profesión por amor á humanidade”.

Como Castelao, eu tamén me fixen médica por amor a meu pai. Pero cada un da o que recibe, e logo recibe o que da. E sen o amor e apoio incondicional de meu pai e miña nai, sen o grandísimo esforzo que fixeron para que eu estivera aquí, e quizais probablemente sen todo o orgullo que mostra meu irmán, eu non estaría aquí.

Grazas, sempre.

Índice

1. Índice de abreviaturas	5
2. Resumo/Resumen/Abstract	6
2.1. Galego	6
2.2. Español	8
2.3. English	9
3. Introducción	11
4. Obxectivos e xustificación	16
5. Métodos	16
6. Resultados	17
6.1. Enfermidade de Parkinson de Inicio Temperán	17
6.1.1. Definición	17
6.1.2. Caracterización clínica	17
6.1.3. Abordaxe terapéutica	18
6.1.4. Etioloxía	19
6.2. Enfermidade de Parkinson de inicio tardío	30
6.2.1. Caracterización clínica	30
6.2.2. Abordaxe terapéutica	31
6.2.3. Etioloxía	31
6.3. Subtipos atendendo a características motoras	32
6.3.1. Características clínicas	33
6.3.2. Fisiopatoloxía	35
6.3.3. Neuroimaxe	39
7. Discusión	43
8. Conclusión	47
9. Bibliografía	48

1. Índice de abreviaturas

Abreviatura	Significado
123I-FP-CIT	123I-N-omega-fluoropropil-2beta-carbometoxi-3beta-(4-iodofenil) nortropano
ARR	Áreas retrorubrais
AR	Acinético-ríxido
ASN	Alfa-sinucleína
AVAD	Anos de Vida Axustados por Discapacidade
CTC	Circuíto cerebelo-tálamo-cortical
DA	Dopamina
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i> (Anos de Vida Axustados por Discapacidade)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EOPD	<i>Early Onset Parkinson's Disease</i> (Enfermidade de Parkinson de Inicio Temperán)
ECP	Estimulación cerebral profunda
EP	Enfermidade de Parkinson
EPIT	Enfermidade de Parkinson de Inicio Temperán
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i> (Recuperación da inversión atenuada de fluído)
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
IPTM	Inestabilidade Postural e Trastorno da Marcha
IPE	Inicio Precoz da Enfermidade
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MDS	<i>International Parkinson and Movement Disorders Society</i> (Sociedade Internacional do Parkinson e dos Trastornos do Movemento)
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> (Escala Unificada de Clasificación da Enfermidade de Parkinson da Sociedade de Trastornos do Movemento)
mRNA	Ácido ribonucleico mensaxeiro

nTD	Non-tremor dominante
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> (Escala unificada de clasificación da Enfermidade de Parkinson)
P-tau181	Tau 181-fosforilada
PD	<i>Parkinson's Disease</i> (Enfermedad de Parkinson)
PET/TC	Tomografía por emisión de positróns/tomografía computerizada
PIGD	<i>Postural Instability and Gait Disease</i>
PPD	<i>Parkinsonian-pyramidal Disease</i> (Síndrome parkinsoniano-piramidal)
PRE	Progresión rápida da enfermidade
RNM	Resonancia magnética
SNc	Substancia <i>nigra pars compacta</i>
SNM	Síntomas non motores
SPECT	Tomografía computerizada por emisión de fotón único
T-tau	Tau total
TD	Tremor dominante
VI	Núcleo ventral intermedio do tálamo
Vop	Núcleo ventral oral posterior do tálamo
YOPD	<i>Young-onset Parkinson's Disease</i> (Enfermidade de Parkinson de Inicio Xove)

2. Resumo/Resumen/Abstract

2.1. Galego

Introdución: A Enfermidade de Parkinson (EP) presenta unha grande heteroxeneidade clínica, ligada a substanciais implicacións biolóxicas, prognósticas e terapéuticas. Isto xerou unha hipótese: e se non existise a Enfermidade de Parkinson como unha soa entidade nosolóxica e fose máis preciso falar de “Enfermidades de Parkinson”? Como mínimo, cabe plantexarse a súa divisibilidade en subtipos. Para estudar mellor este fenómeno, tratouse de facelo valéndose de

dous enfoques: clasificacións empíricas *a priori* (*hypothesis-driven*), baseadas en observacións unifactoriais da heteroxeneidade da clínica da EP, e clasificacións baseadas en datos (*data-driven*), onde se estudan diferentes variables clínicas buscando a súa agrupación en *clusters*, sen hipótese *a priori*. Neste traballo, centrarémonos nas clasificacións *a priori* máis estudadas: as que se realizan en función da idade de inicio da enfermidade e aos síntomas motores predominantes, respectivamente.

Obxectivo: Afondar nas bases anatómicas e moleculares que sustentan a heteroxeneidade da EP e nas consecuencias clínicas, diagnósticas, prognósticas e terapéuticas que desta se poidan derivar, nun intento de ilustrar a idoneidade (ou non) da incorporación sistemática dos subtipos nos ámbitos da investigación e a práctica clínica habitual.

Material e métodos: Realizouse unha revisión bibliográfica dos artigos científicos publicados en PubMed nos últimos cinco anos que fixeron mención aos subtipos da enfermidade de Parkinson. Incluíronse todos os ensaios clínicos, revisións bibliográficas e revisións sistemáticas que contiñan palabras clave neste eido. O motor de busca arroxou un total de 194 artigos e finalmente incluíronse os 42 que se estimaron relevantes para o obxectivo do estudo. A maiores, incluíronse outros aos que estes facían referencia ao seren considerados convenientes para a cohesión do traballo.

Resultado: No subconxunto da poboación con Enfermidade de Parkinson de inicio temperán (EPIT), a EP tendeu a ter unha progresión da enfermidade máis lenta que a EP de inicio posterior, con maior presenza de distonía e de hiperreflexia e máis alteracións neuropsiquiátricas, menor risco de deterioro cognitivo e mellor resposta a levodopa. No que respecta á clasificación baseada nos síntomas motores, aqueles pacientes nos que predominou o tremor sobre os síntomas axiais demostraron unha progresión máis lenta dos síntomas non motores da EP, unha menor taxa de acumulación de discapacidade motora e menor risco de desenvolver problemas cognitivos e outros síntomas non motores.

Conclusión: Ante os inconsistentes resultados obtidos durante décadas de investigación no eido dos subtipos da Enfermedad de Parkinson, as futuras liñas de investigación deben considerar superar os intentos de subtipado da EP para comezar a perseguir un enfoque completamente individualizado, baseado na medicina de precisión e en combinacións intraindividuais de características clínicopatolóxicas, xenéticas e biolóxicas, valéndose de biomarcadores adecuados para o seu diagnóstico e monitorización precisos.

2.2. Español

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) presenta una gran heterogeneidad clínica, vinculada a importantes implicaciones biológicas, pronósticas y terapéuticas. Esto generó una hipótesis: ¿y si la enfermedad de Parkinson no existiera como una entidad nosológica única y fuera más acertado hablar de "Enfermedades de Parkinson"? Como mínimo, se debe considerar su divisibilidad en subtipos. Para estudiar mejor este fenómeno, intentamos hacerlo utilizando dos enfoques: clasificaciones empíricas *a priori* (*hypothesis-driven*), basadas en observaciones unifactoriales de la heterogeneidad de la clínica de la EP, y clasificaciones basadas en datos (*data-driven*), donde se estudian diferentes variables clínicas buscando su agrupación en *clusters*, sin hipótesis *a priori*. En este trabajo, nos centraremos en las clasificaciones *a priori* más estudiadas: las que se realizan en función de la edad de inicio de la enfermedad y en los síntomas motores predominantes, respectivamente.

Objetivo: Profundizar en las bases anatómicas y moleculares que sustentan la heterogeneidad de la EP y las consecuencias clínicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas que de ella pueden derivarse, en un intento de ilustrar la idoneidad (o no) de la incorporación sistemática de subtipos en los campos de la investigación y práctica clínica habitual.

Material y métodos: Se realizó una revisión de la literatura de los artículos científicos publicados en PubMed en los últimos cinco años que mencionaban los subtipos de la enfermedad de Parkinson. Se incluyeron todos los ensayos clínicos, revisiones de la literatura y revisiones sistemáticas que contienen palabras clave en este campo. El motor de búsqueda

eliminó un total de 194 artículos y finalmente incluyó los 42 que se consideraron relevantes para el propósito del estudio. Además, se incluyeron otros a los que se refirieron como convenientes para la cohesión del trabajo.

Resultado: En el subconjunto de la población con enfermedad de Parkinson de inicio temprano (EPIT), EP tendió a tener una progresión de la enfermedad más lenta que EP de inicio tardío, con mayor presencia de distonía e hiperreflexia y más trastornos neuropsiquiátricos, menor riesgo de deterioro cognitivo y mejor respuesta a la levodopa. En cuanto a la clasificación basada en síntomas motores, aquellos pacientes en los que predominó el temblor sobre los síntomas axiales mostraron una progresión más lenta de los síntomas no motores de la EP, una menor tasa de acumulación de discapacidad motora y un menor riesgo de desarrollar problemas cognitivos y otros síntomas no motores.

Conclusión: Ante los inconsistentes resultados obtenidos durante décadas de investigación en el campo de los subtipos de la enfermedad de Parkinson, las líneas de investigación futuras deberían considerar superar los intentos de subtipificación de la EP para comenzar a perseguir un enfoque completamente individualizado, basado en la medicina de precisión y las combinaciones intraindividuales de características clínicopatológicas, genéticas y biológicas, valiéndose de biomarcadores adecuados para su diagnóstico y monitorización precisos.

2.3. *English*

Introduction: Parkinson's disease (PD) presents great clinical heterogeneity, linked to important biological, prognostic and therapeutic implications. This generated a hypothesis: what if Parkinson's disease did not exist as a single nosological entity and it was more accurate to speak of "Parkinson's diseases"? At a minimum, their divisibility into subtypes should be considered. To better study this phenomenon, we try to do it using two approaches: *a priori* empirical classifications (hypothesis-driven), based on univariate observations of the heterogeneity of the clinical picture of PD, and data-driven classifications, where different clinical variables are studied seeking their grouping in clusters, without *a priori* hypothesis. In

this work, we will focus on the most studied *a priori* classifications: those carried out according to the age of onset of the disease and the predominant motor symptoms, respectively.

Objective: To delve into the anatomical and molecular bases that support the heterogeneity of PD and the clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic consequences that may derive from it, in an attempt to illustrate the suitability (or not) of the systematic incorporation of subtypes in the fields of research and routine clinical practice.

Material and methods: A review of the literature was performed in the scientific articles published in PubMed in the last five years that mentioned the subtypes of Parkinson's disease. All clinical trials, literature reviews, and systematic reviews containing keywords in this field were included. The search engine returned a total of 194 articles and finally we included the 42 that were considered relevant for the purpose of the study. In addition, others were included that were thought to be suitable for this work's cohesion.

Results: In the subset of the population with Early-onset Parkinson's Disease (EOPD), PD tended to have a slower disease progression than late-onset PD, with greater presence of dystonia and hyperreflexia and more neuropsychiatric disorders, lower risk of cognitive impairment and better response to levodopa. Regarding the classification based on motor symptoms, those patients in whom tremor predominated over axial symptoms showed a slower progression of non-motor symptoms of PD, a lower rate of accumulation of motor disability and a lower risk of developing cognitive and other nonmotor symptoms.

Conclusion: Given the inconsistent results obtained during decades of research in the field of Parkinson's disease subtypes, future research lines should consider overcoming PD subtyping attempts to begin to pursue a completely individualized approach, based on precision medicine and intra-individual combinations of clinical-pathological, genetic and biological characteristics, using suitable biomarkers for precise diagnosis and monitoring.

3. Introducción

As enfermidades neurolóxicas constitúen a principal causa de discapacidade no mundo, segundo as exhaustivas estimacións realizadas no contexto do *Global Burden of Disease Study*, onde se analizou a carga que supoñen unha serie de trastornos para 195 países e territorios e a súa evolución entre 1990 e 2015 (1). A Enfermidade de Parkinson (EP) é a única das entidades examinadas na que se observaron taxas crecentes de mortalidade, prevalencia e AVAD (Anos de Vida Axustados por Discapacidade ou DALY, polas súas siglas en inglés). Neste período temporal, o número de individuos afectados aumentou nun 118%, ata alcanzar a significativa cifra de 6.2 millóns de doentes (2), cantidade que se estima chegará aos 12.9 millóns de afectados para o ano 2040 (3). A patoloxía que aquí nos concerne afecta na actualidade a un 0.5-1% da poboación de entre 65 e 69 anos de idade, acadando cifras de entre 1-3% nos que contan 80 anos ou máis (4,5). Entre os factores aos que se lle atribúen estes maiúsculos datos está o progresivo avellentamento da poboación (é unha enfermidade asociada a idades avanzadas, a pesares de que existen individuos xóvenes que a desenvolven, como máis adiante veremos) así como a crecente lonxevidade daqueles con e sen EP. Diversos estudos veñen observando unha relación positiva entre a diminución do consumo de tabaco e a xénese da enfermidade -causalidade esta todavía por demostrar- o que leva a hipotetizar cun posible vínculo entre a redución das taxas de fumadores e o incremento dos casos de EP. Outro factor a considerar é a influencia dos subprodutos neurotóxicos da industrialización (pesticidas, disolventes, metais pesados...), xerándose un efecto paradóxico: mentres gran parte das entidades nosolóxicas tenden a minguar da man da melloría socioeconómica, coa EP está ocorrendo o fenómeno contrario. (6)

Parálise axitante (*paralysis agitans*) foi o termo acuñado por James Parkinson para referirse ao conxunto de manifestacións clínicas exhibidas e compartidas por seis casos descritos no seu histórico artigo “Un ensaio sobre a parálise axitante” (7). Nel, describiría do modo que segue a patoloxía que posteriormente coñeceríamos polo seu apelido: “Movemento trémulo involuntario, con menor forza muscular, en partes que non están en acción e incluso cando se apoian; cunha propensión a dobrar o tronco cara adiante e a pasar dun ritmo de andar a un de

carreira: os sentidos e os intelectos non están danados” (7, p.1). Esta descripción non difire da caracterización actual da EP. Hoxe en día, para facer o diagnóstico clínico da Enfermidade de Parkinson seguimos a basearnos na presenza de sintomatoloxía motora: bradicinesia máis tremor en repouso ou rixidez (8). Os devanditos signos teñen a súa orixe na denervación dopaminérxica nigrostriatal, como consecuencia da dexeneración das neuronas dopaminérxicas da substancia *nigra pars compacta* (SNc) mesencefálica, especialmente na capa ventrolateral. Demostrouse, así mesmo, a afectación de rexións extra-nigrais (*locus coeruleus*, núcleo basal de Meynert, núcleo pedunculopontino, núcleo do rafe, núcleo motor dorsal do vago, amígdala e hipotálamo (4), o que podería ter relación coas manifestacións non motoras que frecuentemente forman parte do cadro clínico, ben sexan neuropsiquiátricas (ansiedade, depresión, alucinacións), problemas do sono e do olfacto, disfunción autonómica, deterioro cognitivo e demencia. (9)

Neuropatolóxicamente, caracterízase por inclusións proteicas da proteína presináptica α -sinucleína mal pregada, acumulándose en forma insoluble nos somas e procesos neuronais, formando o que coñecemos como corpos de Lewy e neuritas de Lewy, respectivamente. Estes acúmulos non están restrinxidos ao cerebro: tamén podemos atopalos na médula espinal e o sistema nervioso periférico, incluíndo o nervio vago, ganglios simpáticos, plexo cardíaco, sistema nervioso entérico, glándulas salivais, médula adrenal, nervios cutáneos e nervio ciático. (5,10–13)

Os síntomas non motores da EP representan con frecuencia as principais molestias dos pacientes e moitas destas manifestacións preceden incluso ás clásicas motoras no curso temporal da enfermidade. Achados patolóxicos e na neuroimaxe sosteñen esta imaxe clínica, que Braak *et al.* (14) reconvertieron nunha teoría segundo a cal a enfermidade de Parkinson evoluciona en seis estadios diferentes, nos que a agregación de alfa-sinucleína comeza na médula oblongada e progresa caudocranealmente ata alcanzar a substancia *nigra* mesencefálica, afectando ostensiblemente ao talo cerebral, cerebro, corazón e nervios periféricos autonómicos.

A Enfermidade de Parkinson presenta unha variabilidade substancial na taxa de progresión das manifestacións motoras e na prevalencia das non motoras. Estas observacións levaron á xeración dunha hipótese: e se non existise a Enfermidade de Parkinson como unha soa entidade nosolóxica e fose máis preciso falar de “Enfermidades de Parkinson”? Como mínimo, cabe plantexarse a súa divisibilidade en subtipos. Nese caso, cales son as implicacións diagnósticas, prognósticas e terapéuticas deste cambio de paradigma? (5,15–19)

Nesa liña, e nun intento de comprender mellor a devandita heteroxeneidade, ao longo destas páxinas exporáse a evidencia actual sobre a existencia de subtipos – entendidos como grupos de pacientes cun conxunto de características distintivas a un nivel clínico, biolóxico, xenético ou patolóxico-, os diferentes criterios clínicos de clasificación propostos ata o momento e unha comparativa crítica entre eles, na busca de elucidar se, efectivamente, as diferenzas observadas se traducen nunha mellor comprensión da patoxénese, historia natural e tratamento dunha condición que, ata o momento, carece de terapia modificadora da enfermidade.

Á hora de tratar de delimitar os subtipos, utilízanse dous enfoques: clasificacións empíricas *a priori* (*hypothesis-driven*), baseadas en observacións unifactoriais da heteroxeneidade da clínica da EP, e clasificacións baseadas en datos (*data-driven*), onde se estudan diferentes variables clínicas buscando a súa agrupación en *clusters*, sen hipótese *a priori*. (17)

Con respecto ao estudo de hipóteses *a priori*, as principais clasificacións propostas empregan como variable, respectivamente, a idade de inicio e o dominio ou non dominio do tremor no cadro clínico. A idade é proposta como elemento discriminatorio polo feito de terse identificado diferenzas significativas como, por exemplo, a resposta farmacolóxica a L-dopa, sendo esta maior nos pacientes con Enfermidade de Parkinson de Inicio Temprán (EPIT ou EOPD, do inglés *Early Onset Parkinson's Disease*). Os pacientes novos sofren, pola contra, un maior número de complicacións motoras, aínda que parecen ter un menor risco de verse afectados por trastornos cognitivos. Os análises empregando hipóteses *a priori* que utilizan o tremor como factor distintivo ciméntanse nos indicios de que aqueles fenotipos nos que predomina o tremor

como síntoma cardinal teñen mellor prognóstico e unha progresión máis lenta con menos alteracións cognitivas. (20)

No que respecta ás clasificacións baseadas en datos, definíronse *clusters* en función da idade, características motoras e tamén non motoras. Estas variables correlacionáronse con diferente sintomatoloxía concomitante, progresión e mortalidade (19). Conforme á información recadada, a clasificación baseada en datos máis recente ata a data e con maior tamaño de mostra, realizada polo equipo de Mu *et al.* (21,22) e publicada en 2017, identificou catro *clusters* relativos a dominios motores e non motores (EP moderada, EP con predominio de síntomas non motores, EP con predominio de síntomas motores e EP grave) e outros seis relativos á sintomatoloxía non motora. Os ítems estudados dentro do dominio motor foron o tremor, a bradicinesia, a rixidez e os signos axiais; os non motores foron agrupados en cardiovasculares, relativos ao sono/fatiga, ao estado de ánimo/apatía, a problemas da percepción/alucinacións, á atención/memoria, gastrointestinais, urinarios, derivados da función sexual e, por último, incluíuse unha miscelánea con sintomatoloxía mixta como dores inexplicadas, alteracións do gusto e do olfacto, cambios de peso e sudación. O primeiro *cluster* tocante aos dominios motores e non motores (D1) identificou a un subgrupo de pacientes levemente afectados en todos os dominios, onde as medias de idade e duración da enfermidade foron menores. No segundo (D2), os pacientes estaban moi afectados nos dominios non motores pero moderadamente nos motores, onde as puntuacións foron similares ás dos individuos encadrados en D1. No terceiro grupo identificado (D3), os pacientes estaban fortemente afectados na esfera motora, pero modestamente na non motora. Finalmente, no último conxunto (D4), os pacientes resultaron gravemente afectados en todos os dominios, obtendo a maior media sintomática de todos os *clusters* (coa excepción do tremor, que foi maior en D3). Este subgrupo resultou ter a maior media de idade e de duración da enfermidade, presentando un fenotipo de presumiblemente maior gravidade. Os catro conglomerados de dominios correspóndense estreitamente cos estudos informados por van Rooden *et al.* (23). Ambos grupos D1 (leve) e D4 (grave) están presentes na maioría das análises, pero a diferenza de van Rooden *et al.*, estes datos demostran que existen diferencias medias na duración da enfermidade entre os subtipos leves e graves. Os grupos D2 e D3 representan unha diverxencia na expresión sintomática: D2 representa un fenotipo non motor-dominante tamén descrito en moitos estudos clínicos baseados no fenotipo (Sauerbier *et al.*) (24), e D3 corresponde á visión tradicional de motor-

dominante da EP. A alta incidencia de tremor en D3, incluso maior que en D4, é interesante e reflicte non só o subtipo motor-dominante de van Rooden *et al.* senón tamén o grupo de tremor dominante/de progresión lenta descrito por Ma *et al.* (22,25)

Os síntomas non motores (SNM) representan aspectos severamente discapacitantes da EP comportando, prediciblemente, implicacións concomitantes con significado clínico e prognóstico propio (26). Porén, ata a data, os esforzos á hora de buscar subtipos xiraron arredor da clínica motora. Así, o estudo de Mu *et al.* cobra especial relevancia por seren o primeiro en realizar análises de conglomerados exclusivamente sobre SNM, coa fin de revelar subtipos non motores específicos. A partir da agrupación destes ítems, identificáronse seis conxuntos máis pequenos de subtipos non motores, nos que non profundizaremos por motivos de espazo, xa que este traballo se centrará nas clasificacións empíricas baseadas na idade de inicio e na sintomatoloxía motora, sobre os cales hai un maior número de publicacións.

Os novos descubrimentos na Enfermidade de Parkinson desafían o papel central dos criterios clásicamente empregados no diagnóstico da enfermidade, especialmente os casos xenéticos sen deposición de alfa-sinucleína -considerada típicamente como esencial na patoxénese da enfermidade-, a alta prevalencia da deposición incidental de corpos de Lewy e o pródromo non motor da EP. Cada vez existe un recoñecemento maior da heteroxeneidade da enfermidade, o que suxire que se deben identificar formalmente os subtipos da EP. En recoñecemento aos cambios na comprensión da Enfermidade de Parkinson, a *International Parkinson and Movement Disorders Society* (MDS) encargou un grupo de traballo (*The Task Force for PD Subtypes*) que foi formado en 2018 e que, dirixido por Connie Marras e Tiago Mestre (15,19), se encarga de guiar o deseño e a realización de futuros estudos na área dos subtipos do Parkinson. Ata o momento, nin os enfoques baseados en hipóteses *a priori*, nin as clasificacións baseadas en datos conseguiron subdividir aos pacientes en categorías que describan adecuadamente a heteroxeneidade da EP. En consecuencia, comezan a xurdir dúbidas sobre se realmente é posible plasmar toda a variabilidade que amosa o Parkinson nun sistema de subtipos baseado puramente en aspectos clínicos, e se os sistemas de fenotipado descritos ata a data serán suficientes para arrojar conclusións e xeneralizacións robustas.

4. Obxectivos e xustificación

Afondar nas bases anatómicas e moleculares que sustentan a heteroxeneidade da EP e nas consecuencias clínicas, diagnósticas, prognósticas e terapéuticas que desta se poidan derivar, nun intento de ilustrar a idoneidade (ou non) da incorporación sistemática dos subtipos nos ámbitos da investigación e a práctica clínica habitual.

5. Métodos

Realizouse unha revisión bibliográfica de artigos científicos publicados en PubMed nos últimos cinco anos (entre 2016 e 2021, ambos inclusive). Incluíronse todos os ensaios clínicos, revisións bibliográficas e revisións sistemáticas que contiñan “*PARKINSON’S DISEASE SUBTYPES*” no título ou resumo ou “*PARKINSON*” no título ou no resumo e ademais “*PIGD*” ou “*AKINETIC-RIGID*” ou “*TREMOR-DOMINANT*” ou “*NON-TREMOR DOMINANT*” ou “*EARLY ONSET*” ou “*LATE ONSET*” no corpo, palabras que consideramos clave nos subtipos da EP. Non se aplicaron restricións de idioma nin outros criterios de exclusión. O motor de busca arroxou un total de 194 artigos e finalmente incluíronse os 42 que se estimaron relevantes para o obxectivo do estudo. A maiores, incluíronse outros aos que estes facían referencia ao seren considerados convenientes para a cohesión do traballo.

6. Resultados

Tras realizar a busca descrita, arroxáronse unha serie de resultados que se ordenan do xeito que segue: comezaremos expoñendo aqueles coñecementos extraídos sobre a clasificación en base á idade de inicio e seguiremos con aquela que se fai dacordo coa sintomatoloxía motora.

6.1. *Enfermidade de Parkinson de Inicio Temperán*

6.1.1. Definición

Nos países occidentais, a media de inicio da EP atópase na franxa de idade que abrangue entre principios e mediados da década entre os sesenta e setenta anos. Falamos de Enfermidade de Parkinson de Inicio Temperán (EPIT ou EOPD) cando o debut se produce aos 40 anos ou antes (aínda que algúns estudos empregan 50 como idade de corte), o cal ocorre nun 3-5% dos casos de EP. A EPIT pode subdividirse á súa vez en Parkinson Xuvenil, cando os síntomas comezan antes dos 21 anos, e Enfermidade de Parkinson de Inicio Xove (*Young Onset Parkinson's Disease* ou YOPD) cando o fan entre os 21 e os 40, inclusive (27). Ata onde chega o noso coñecemento, o caso máis precoz descrito na literatura corresponde a un neno paquistaní de 5 anos, portador dunha mutación homocigota con cambio de sentido no xene PINK1. (28)

6.1.2. Caracterización clínica

A presentación da Enfermidade de Parkinson variou segundo a idade ao diagnóstico, así o describe a literatura. Deste xeito, observouse unha progresión máis rápida dos síntomas motores na EP de inicio tardío, con maior tendencia ao tremor e ás manifestacións axiais (como a rixidez e a bradicinesia). Isto contrasta coa predisposición á distonía, hiperreflexia, alteracións da conduta e/ou manifestacións psiquiátricas que amosaron con maior frecuencia os pacientes

EPIT. Típicamente, o debut a unha idade temperá correlacionouse cunha mellor resposta ao tratamento dopaminérxico, mostrando ademais índices máis baixos de psicose por tratamento con levodopa/carbidopa. Porén, a discinesia por tratamento con levodopa foi maior neste subconxunto, non estando claro que así sexa coas fluctuacións motoras. (28,29)

6.1.3. Abordaxe terapéutica

Nos pacientes cun inicio tardío, evidenciouse unha peor tolerancia a tratamentos farmacolóxicos sintomáticos (agonistas dopaminérxicos e anticolinérxicos) e unha maior incidencia de delirium postoperatorio tras a cirurxía de estimulación cerebral profunda (ECP), para a cal a idade avanzada se considera unha contraindicación relativa. Deste xeito, a levodopa é o tratamento de elección como primeira liña terapéutica. Por outra banda, a maior incidencia de complicacións motoras inducidas por levodopa e a mellor tolerancia aos tratamentos sintomáticos que presenta a EPIT favorecen un uso máis frecuente dos agonistas dopaminérxicos, que permiten retrasar a aparición de complicacións motoras. Neste grupo, cabe considerar especialmente a monitorización das posibles flutuacións motoras e discinesias que poidan aparecer ao longo do tratamento. (29)

	Diferenzas clínicas	Manexo terapéutico
Inicio temperán	<ul style="list-style-type: none"> - Maior presenza de distonía. - Maior presenza de hiperreflexia. - Máis alteracións neuropsiquiátricas e da conduta. - Menor risco de deterioro cognitivo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mellor resposta a levodopa. - Maior incidencia de complicacións motoras e discinesias inducidas polo tratamento con levodopa. - Recomendado o uso de agonistas dopaminérxicos coa fin de retrasar a aparición de complicacións motoras. - Monitorización das flutuacións motoras e discinesias.

Inicio tardío	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión motora máis rápida. - Maior presenza de tremor. - Maior carga de manifestacións axiais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Peor resposta a tratamento dopaminérxico con levodopa. - Maior incidencia a psicose por levodopa/carbidopa. - Peor tolerancia a agonistas dopaminérxicos e anticolinérxicos. - Maior incidencia de delirium post-cirurxía de ECP (estimulación cerebral profunda). - Levodopa como tratamento de elección de primeira liña.
----------------------	--	---

Táboa 1. Diferenzas clínicas e manexo terapéutico diferencial nos subtipos segundo a idade de inicio.

6.1.4. Etioloxía

Varias vías son propostas como posibles mecanismos causais da EP: a acumulación de proteínas patolóxicas en conformacións espaciais anómalas, a incapacidade da vía ubiquitina-proteasoma para eliminar agregados proteicos patolóxicos, unha exposición incrementada ao estrés oxidativo ou a alteración dos mecanismos de apoptose e autofaxia, todo isto con maior ou menor compoñente xenético. O mencionado fondo xenético da EP consiste nunha mistura entre variantes comúns que fan pequenas contribucións a unha maior vulnerabilidade e verdadeiras formas monoxenéticas. Aquí, polo seu papel protagonista na EPIT, centrarémonos nos xenes confirmados que poden considerarse formas monoxenéticas de EP. Estes inclúen principalmente os xenes dominantes SNCA, LRRK2, GBA, VPS35 e os xenes recesivos Parkin, PINK1 e DJ1. A imaxe común da literatura é que os pacientes con EP e mutacións nestes xenes presentan a enfermidade a unha idade máis temperá, especialmente se as alteracións se dan nos xenes recesivos ou en SNCA. A xenética ten un peso importante na EP, pero especialmente relevante na EPIT: se se presenta un caso temperán de EP, pensaremos en causa xenética. (27,30)

Os produtos proteicos dos xenes SNCA, PRKN, PINK1, DJ1 e LRRK2 están asociados a unha homeostase oxidorreductiva alterada. As mutacións homocigotas e heterocigotas

compostas no xene Parkin (PARK2) son a causa máis frecuente de EP de inicio temperán de todo o mundo (supoñendo aproximadamente o 50% das EP familiares e o 19% das EP de inicio temperán esporádicas) (31). Este xene codifica para a ubiquitina ligase E3, que media a degradación no proteasoma de proteínas redundantes e desordenadas, como a α -sinucleína glicosilada. PINK1 (PARK6) é o segundo máis común que causa EPIT, explicando un 4-5% dos casos autosómicos recesivos e 1-2% dos casos esporádicos con inicio temperán (28). Este xene codifica para unha cinasa mitocondrial moi expresada no cerebro. Os factores xenéticos tamén influen na resposta a L-dopa e á ECP. Por exemplo, os portadores dunha mutación GBA teñen máis probabilidades de desenvolver deterioro cognitivo durante o seguemento despois da ECP, mentres que os portadores da mutación G2019S en LRRK2 suxeríuse que terían mellores resultados tras a ECP en comparación cos non portadores. Isto podería abrir unha nova área de investigación: a *cirurxicoxenómica*. (27,30)

A continuación, expóñense todos os xenes que localizamos na literatura como causas confirmadas da Enfermidade de Parkinson de Inicio Temperán, así como a vía metabólica alterada en cada unha destas variantes xenéticas causantes de enfermidade, o tipo de herdanza implicada en cada unha delas, as súas características clínicas distintivas, evolución, prognóstico e repercusións nun posible tratamento personalizado.

6.1.4.1. SNCA (PARK1)

Os corpos e as neuritas de Lewy compóñense principalmente da forma agregada (fibrilas amiloides) de alfa-sinucleína (ASN), codificada polo xene SNCA. As duplicacións, triplicacións e mutacións con cambio de sentido neste xene provocan unha EP autosómica dominante de comezo temperán, raramente tardío. A proteína en cuestión exprésase nos compartimentos presinápticos, onde se pensa que pode traballar na reciclaxe de vesículas presinápticas. (32,33)

As mutacións da alfa-sinucleína poden asociarse a EP de inicio precoz, progresión rápida dos síntomas motores, síntomas cognitivos e psiquiátricos prominentes. A mutación puntual e a triplicación mostran unha penetrancia case completa, mentres que a duplicación mostra unha penetrancia que oscila entre o 30% e o 50%. Desta maneira, vemos que a EP asociada ás multiplicacións de alfa-sinucleína mostra un claro efecto de dosificación xenómica, con síntomas máis graves nos portadores de triplicacións ou de duplicacións homocigóticas. (31,34)

A acumulación de ASN nas células nerviosas da substancia *nigra*, protuberancia e medula, que leva á morte celular, é un signo distintivo da EP (35). As variantes patoxénicas en SNCA contribúen á agregación da alfa-sinucleína e ao estrés oxidativo ao exhibir unha capacidade diminuída para eliminar especies reactivas de osíxeno, o que á súa vez agudiza aínda máis a agregación de ASN. (36)

6.1.4.2. PRKN (PARK2)

PRKN codifica para a proteína Parkin (E3 ubiquitina-ligasa) implicada na degradación de proteínas anómalas no proteasoma e na degradación de mitocondrias defectuosas a través da mitofaxia, nunha vía conxunta con PINK1 (PARK6). Como xa se menciona máis arriba, representa case o 50% do parkinsonismo típico de inicio temperán, sendo a causa máis frecuente de Enfermidade de Parkinson de herdanza recesiva. As mutacións son moi diversas, téndose rexistrado máis de 100 variantes xenéticas significativas que inclúen mutacións con cambio de sentido e mutacións sen sentido, mutacións con desprazamento do marco de lectura, reordenamentos con supresión de exóns e multiplicacións, pero todos estes cambios levan á perda de función das proteínas ou á ausencia de proteínas por desintegración do mRNA sen sentido. Un feito a ter en conta é que as deleccións e duplicacións parciais de PARK2 provocan unha aparición precoz de EP cando levan á perda completa de proteínas en individuos heterocigotos compostos ou homocigotos, porén,

atopamos estes cambios en heterocigose en poboación autistas que expresan o 50% da proteína Parkin. (37,38)

Nestes casos, a idade media ao comezo rolda os 30 anos, pero pode debutar tanto en nenos como en maiores de 50 anos (en casos raros). As mutacións PRKN son responsables do 77% do Parkinson Xuvenil (de inicio antes dos 21 anos), aínda que só aproximadamente un sétimo dos pacientes presentan aparición xuvenil, mentres que case a cuarta parte presentou unha idade de inicio >40 anos.

Estes pacientes presentan un fenotipo clásico moi similar ao da Enfermidade de Parkinson idiopática. Non obstante, os pacientes PRKN teñen máis distonía e síntomas simétricos ao comezo. Poden presentar hiperreflexia e flutuacións motoras precoces. A progresión da enfermidade é moi lenta, cunha resposta sostida á levodopa, e moi poucos pacientes teñen demencia ou declive cognitivo. Características adicionais como as manifestacións psiquiátricas son raras e non hai anosmia. A maior diferenza coa EP idiopática é neuropatolóxica: os casos con PARK2 presentan unha perda neuronal predominantemente na substancia *nigra* ventral, e moi poucos deles teñen corpos de Lewy. A alta selectividade das lesións nos pacientes PARK2 podería explicar a falta de declive cognitivo. (33,38)

6.1.4.3. PINK1 (PARK6)

PINK1 codifica a cinasa putativa inducida por PTEN 1 e é o segundo xene máis frecuentemente implicado na xénese da EPIT autosómica recesiva. PINK controla a regulación mitocondrial, acompañando ao sistema MQC (*Mitochondrial Quality Control*), unha afinada rede de control da calidade mitocondrial que protexe esta organela dos potenciais danos producidos polas especies reactivas de osíxeno -como pode ser o dano ao DNA mitocondrial -e regula posibles respostas prexudiciais ante variedade de estímulos estresores. De feito, crése que este sistema pode estar implicado non só en enfermidades

neurodegenerativas coma o Parkinson, senón tamén en outras enfermidades relacionadas co envellecemento: a obesidade, a diabetes tipo 2, enfermidades cardiovasculares e a disfunción renal relacionada coa idade. Por todo isto, PINK1 é chamado o *gardián da mitocondria* (39). A mutación predominantemente implicada na causalidade da EPIT no xene que agora nos ocupa é a mutación sen sentido 1040T>C (p.Leu347Pro), ademais doutras alteracións que conlevan perda de función (32). O resultado é un cadro clínico similar ao que se asocia a mutacións en PRKN, con idade de inicio media de 32 anos e boa resposta a levodopa. Como particularidade, a EP asociada a PINK1 exhibe menor espasticidade, signos piramidais e hiperreflexia. (38)

6.1.4.4. DJ1 (PARK7)

As mutacións con cambio de sentido en DJ1 representan a terceira causa máis frecuente de EPIT de herdanza autosómica recesiva, despois de PRKN e PINK1, aínda que moi por detrás delas en frecuencia (producen tan só un 0.4-1% dos casos de EPIT). O fenotipo causado por alteracións neste xene -que causa un debut da enfermidade a unha media de 27 anos- caracterízase por unha maior prevalencia de sintomatoloxía non motora, incluíndo depresión, deterioro cognitivo, psicose e ansiedade. Os análises neuropatolóxicos confirman a presenza de corpos de Lewy e perda neuronal na substancia *nigra* e *locus coeruleus*. (32,38)

6.1.4.5. ATP13A2 (PARK9)

Mutacións con cambio de sentido no xene ATP13A2 poden causar EP atípica de comezo temperán (28). Malia que a súa función non é coñecida, a hipótese máis aceptada é que participa no proceso de degradación proteica nos lisosomas. Mutacións en homocigose ocasionan un parkinsonismo que responde á levodopa, no que se reportan oftalmoplexia

supranuclear, signos piramidais, cadros psiquiátricos, deterioro cognitivo e alucinacións.
(40)

6.1.4.6. FBX07 (PARK15)

FBX07 actúa en múltiples rutas intracelulares: nas vías de NF- κ B e NGF, no ciclo celular, na regulación do proteasoma e na mitofaxia, entre outras. Neste xene reportáronse mutacións con cambio de sentido (32) que, herdadas recesivamente, causan un síndrome parkinsoniano-piramidal (Parkinsonian-pyramidal Disease ou PPD) de inicio xuvenil con signo de Babinski, hiperreflexia e espasticidade. Entre a sintomatoloxía descrita aparecen tamén tics e corea.

Estes pacientes responden a L-Dopa, e inclusive a proteína FBX07 foi identificada nos corpos de Lewy de pacientes con EP idiopática, o que suxire a súa implicación na etiopatoxenia non só do Parkinson de inicio temperán, senón tamén na EP esporádica (41), aínda que se precisan máis estudos.

6.1.4.7. PLA2G6 (PARK14)

As mutacións recesivas con cambio de sentido en PLA2G6 (32) tamén son responsables da distonía-parkinsonismo de inicio rápido coa presenza de corpos de Lewy. Estes pacientes presentaron unha idade variable ao comezo de entre 10 e 30 anos e unha rápida progresión da enfermidade, manifestando un parkinsonismo atípico con ataxia, distonía, signos piramidais, alteracións nos movementos oculares, características disautonómicas (urxencia miccional, incontinencia urinaria) deterioro cognitivo rápido, manifestacións psiquiátricas (depresión, agresividade, irritabilidade) e arrastre de pés.

Este grupo de pacientes semella presentar unha boa resposta á levodopa, pero con inicio rápido de discinesias e unha neuroimaxe con atrofia cortical global ou de predominio frontal e, nalgúns casos, deposición de ferro. (38)

6.1.4.8. DNAJC6 (PARK19)

As mutacións autosómicas recesivas en DNAJC6 son unha causa ben establecida de parkinsonismo infantil (32). Este xene codifica para a proteína auxilina, implicada na reciclaxe de vesículas sinápticas e na endocitose. A idade de inicio dos síntomas oscila entre os 7 e os 42 anos e estes incluíron tremor, bradicinesia e inestabilidade postural con características atípicas máis variables incluíndo demencia, convulsións e signos piramidais. A progresión da enfermidade foi moi rápida e incapacitante: os pacientes con inicio máis precoz precisaron cadeira de rodas aos 2-10 anos de evolución (38). Obsérvase un efecto xenotipo-fenotipo, onde as mutacións que teñen un gran impacto na función proteica conducen a enfermidades de aparición máis precoz e de maior gravidade, e as mutacións que afectan á función proteica máis lixeiramente causan EP de inicio máis tardío, con poucos ou nulos signos e síntomas adicionais (42). Nestes casos, a resposta a levodopa foi boa, aínda que limitada pola aparición de alucinacións e discinesias, e a neuroimaxe resultou normal na maioría dos casos. (38)

6.1.4.9. SYNJ1 (PARK20)

Mutacións con cambio de sentido e variantes que levan á súa perda de función tamén son aceptadas como causantes de EPIT. (38)

6.1.4.10. RAB39B

RAB39B é o único xene causante de EP que se herda de forma mendeliana ligada a X, e debe ser considerado no diagnóstico diferencial de EP de inicio temperán se vai asociado a discapacidade intelectual.

6.1.4.11. SPG11

O SPG11 está implicado na paraplexia espástica, na esclerose lateral amiotrófica xuvenil e na enfermidade de Charcot-Marie-Tooth autosómica recesiva tipo 2X. Mutacións recesivas en SPG11 tamén son responsables dunha forma de parkinsonismo atípico de inicio xuvenil, con idade de comezo aos 20 anos, que se acompaña de declive cognitivo e signos piramidais, incluíndo reflexos enérxicos, signo Babinski e paraplexia espástica. A resposta ao tratamento dopaminérxico é moderada, chegando a provocar efectos secundarios graves. A neuroimaxe mostrou atrofia do corpo caloso e atrofia cerebral global. (32,38)

	Mutacións identificadas	Vías alteradas	Idade de inicio	Rasgos fenotípicos característicos	Rexión predominantement e afectada	Resposta ao tratamento
SNCA/PARK1 (AD)	- Mutacións con cambio de sentido, duplicacións e triplicacións. - Efecto de dosificación xenómica.	- Alteración da reciclaxe de vesículas presinápticas. - Aumento do estrés oxidativo. - Depósito de alfa-sinucleína.	Comezo temperán, raramente tardío.	- Progresión rápida dos síntomas motores. - Prominencia de síntomas cognitivos e psiquiátricos.	- Estudos con ratos transxénicos atoparon, en modelos seleccionados, unha gañancia de función específica das neuronas da SNc que proxectan ao estriado dorsal. (39,40)	-Boa resposta a levodopa na maioría das mutacións identificadas. (38)
PRKN/PARK2 (AR)	- Máis de 100 variantes xenéticas significativas que levan á	- Alteración da degradación de proteínas	- Causante do 77% do Parkinson	- Clínica similar á da Enfermidade de	- Alta selectividade das lesións na substancia <i>nigra</i> ventral.	- Resposta sostida á levodopa,

	<p>perda de función ou desaparición da proteína Parkin.</p> <p>- Mutacións con cambio de sentido, mutacións sen sentido, mutacións con desprazamento do marco de lectura, reordenamentos con supresión de exóns e multiplicacións.</p>	<p>anómalas no proteasoma.</p> <p>-Mitofaxia defectuosa.</p>	<p>Xuvenil (<21 anos).</p> <p>- Idade media de inicio: 30 anos.</p> <p>- En casos raros, inicio tardío.</p>	<p>Parkinson idiopática.</p> <p>- Síntomas simétricos ao comezo.</p> <p>- Distonía</p> <p>- Hiperreflexia.</p> <p>- Flutuacións motoras precoces.</p> <p>- Progresión lenta.</p> <p>- Pouco deterioro cognitivo.</p>		
PINK1/PARK6 (AR)	<p>- Mutación sen sentido 1040T>C (p.Leu347Pro).</p>	<p>- Alteracións no control da regulación mitocondrial e dos danos inducidos polas especies reactivas de osíxeno sobre elas e o seu material xenético.</p>	<p>- Idade media de inicio: 32 anos.</p>	<p>- Cadro clínico similar ao que se asocia a mutacións en PRKN, con menos espasticidade, signos piramidais e hipereflexia.</p>	<p>Cambios na forza sináptica en forma de potenciación a longo prazo e depresión a longo prazo, con ausencia de perda de dopamina nigrostriatal. (39)</p> <p>Os corpos de Lewy son raros. (41)</p>	<p>- Boa resposta a levodopa.</p>
DJ1/PARK7 (AR)	<p>- Mutacións con cambio de sentido.</p>	<p>- As formas mutantes do oncoxene DJ-1 que están asociadas coa EP levan a un incremento do estrés oxidativo mediante interaccións diferenciais coa ubiquitina ligase E3. (39,42)</p>	<p>- Idade media de inicio: 27 anos.</p>	<p>- Síntomas non motores (depresión, deterioro cognitivo, psicose e ansiedade).</p>	<p>- Perda neuronal na substancia <i>nigra</i> e <i>locus coeruleus</i>.</p>	<p>- Boa resposta á levodopa, pero inicio rápido de discinesias. (31)</p>

<p>ATP13A2/PARK9 (AR)</p>	<p>- Mutacións con cambio de sentido.</p>	<p>- Alteración da degradación proteica lisosomal.</p>	<p>- Idade media de inicio: 14 anos (0-30). (43)</p>	<p>- Parkinsonismo atípico</p> <p>- Oftalmoplexia supranuclear.</p> <p>- Signos piramidais.</p> <p>- Cadros psiquiátricos,</p> <p>- Deterioro cognitivo.</p> <p>- Alucinacións.</p>	<p>- Atrofia cerebral e cerebelosa difusa.</p> <p>- Acumulación de ferro no putamen.</p> <p>- Depleción dopaminérxica no estriado e previsiblemente en áreas non nigroestriatais. (44).</p>	<p>- Boa resposta a levodopa.</p>
<p>PLA2G6/PARK14 (AR)</p>	<p>- Mutacións con cambio de sentido.</p>	<p>A perda de función da fosfolipasa A2 independente de calcio orixina un remodelado fosfolipídico anómalo, implicando alteracións na liberación de ácido araquidónico dependentes de óxido nítrico e vasopresina e na ulterior produción de leucotrienos e prostaglandinas. (39)</p>	<p>- Idade de comezo variable entre os 10 e 30 anos (Parkinson Xuvenil e Parkinson de inicio xove).</p>	<p>- Distonía-parkinsonismo de comezo rápido con presenza de corpos de Lewy.</p> <p>Rápida progresión.</p> <p>- Ataxia-</p> <p>- Distonía.</p> <p>- Signos piramidais.</p> <p>- Arrastre de pés.</p> <p>- Alteracións nos movementos oculares.</p> <p>- Características disautonómicas.</p> <p>- Deterioro cognitivo rápido.</p> <p>- Manifestacións psiquiátricas.</p>	<p>- Atrofia cortical global ou de predominio frontal.</p> <p>- Deposición de ferro.</p>	<p>- Boa resposta á levodopa, pero inicio rápido de discinesias.</p>

FBXO7/PARK15 (AR)	- Mutacións con cambio de sentido.	- Alteración das vías de NF-κB e NGF, no ciclo celular, na regulación do proteasoma e na mitofaxia.	- Inicio xuvenil.	- Síndrome parkinsoniano-piramidal (Babinski, hiperreflexia e espasticidade). - Tics e corea.	Defecto presináptico na dopamina estriatal. (45)	- Boa resposta a levodopa.
DNAJC6/PARK19 (AR)	- Efecto xenotipo-fenotipo.	- Alteración da reciclaxe de vesículas sinápticas e endocíticas.	- Comezo dos síntomas entre os 7 e os 42 anos.	- Cadro clínico atípico. - Tremor. - Bradicinesia. - Inestabilidade postural. - Demencia. - Convulsións. - Signos piramidais. - Progresión moi rápida e incapacitante.	- Neuroimaxe normal.	- Boa resposta a levodopa, limitada por aparición de alucinacións e discinesias.
SYNJ1/PARK20 (AR)	- Mutacións con cambio de sentido -e outras variantes- que levan á perda de función da proteína.	- Regulación dos niveis de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato de membrana, implicado na reordenación de filamentos de actina por medio de hidrolizar fosfatidil inositol bifosfato unido á actina. (39)	- Idade media de inicio aos 21 anos (12-31). (43)	- Inicialmente signos cardinais (bradicinesia, tremor, rixidez) de EP que inclúen distonía, trastornos da marcha, declive cognitivo, e disartria ou anartria e convulsións. (43)	-Hipometabolismo no caudado e na corteza cerebral. Diminución da actividade do transportador dopaminérxico no estriado, especialmente no putamen. (43)	- Mala resposta ao tratamento con levodopa. (43)
RAB39B (herdanza ligada a X)	- Herdanza ligada a X.	-Control do tráfico vesicular neuronal, resultando a	- Idade de inicio variable, presentando síntomas na	- Parkinson de inicio temperán asociado a discapacidade intelectual.	-Hipotensidade no núcleo estriado e no globo pálido en secuencias específicas de	-Resposta de moderada a boa ao tratamento

		súa afectación na desregulación da homeostase da alfa-sinucleína. (46)	segunda década da vida unha cantidade considerable de pacientes. (47)		resonancia magnética cerebral, demostrando deposicións paramagnéticas. -Hipotensidade no núcleo vermello, putamen e pulvinar, suxestivo de acumulación de ferro. -Dexeneración dopaminérxica nigrostriatal. -Calcificación dos ganglios basais. (47)	dopaminérxico. (46,47)
SPG11 (AR)	- Mutacións no xene implicado na paraplexia espástica, na esclerose lateral amiotrófica xuvenil e na enfermidade de Charcot-Marie-Tooth autosómica recesiva tipo 2X.	- Pode xogar un papel na plasticidade das neuritas, mantendo a estabilidade do citoesqueleto e regulando o transporte de vesículas sinápticas. (48)	- Parkinsonismo atípico de inicio xuvenil (idade media de comezo de 20 anos)	- Declive cognitivo. - Signos piramidais (hiperreflexia, Babinski, paraplexia espástica).	- Atrofia do corpo caloso e atrofia cerebral global.	- Resposta moderada a levodopa, que pode provocar efectos secundarios graves nestes pacientes.

Táboa 2. Causas monoxenéticas de Enfermidade de Parkinson de inicio temperán. *AD: Autosómica dominante; AR: Autosómica recesiva.*

6.2. *Enfermidade de Parkinson de inicio tardío*

6.2.1. **Caracterización clínica**

Recordando o xa mencionado anteriormente, a Enfermidade de Parkinson de inicio posterior presenta unha progresión motora máis rápida, cun cadro clínico clásico no que predominan o tremor e os síntomas axiais.

6.2.2. Abordaxe terapéutica

Os enfermos cun comezo máis tardío da enfermidade exhiben unha peor resposta ao tratamento con levodopa que os pacientes EPIT, o cal, ademais, vai asociado a un maior risco de psicose que nos pacientes máis xoves. Engadindo dificultade ao seu manexo, este conxunto de pacientes tamén toleran peor a terapia con agonistas dopaminérxicos e anticolinérxicos, e a ECP conleva máis risco de delirium post-cirúrxico, estando relativamente contraindicada por este motivo en pacientes maiores. Facendo un balance beneficio-risco, a levodopa considérase o tratamento de elección de primeira liña nestes pacientes.

6.2.3. Etioloxía

A media de inicio da Enfermidade de Parkinson en países occidentais dáse entre os 60 e os 70 anos, e a gran maioría destes casos trátase de enfermidade de tipo idiopático. Pese a todo, existen tamén alteracións xenéticas con significado patolóxico -xeralmente de tipo autosómico dominante- que non condicionan a súa aparición temperá, senón tardía. Os xenes considerados actualmente causantes de EP dominante de inicio tardío son SNCA (PARK1), UCHL1(PARK5), LRRK2 (PARK8), GIGYF2 (PARK11), Omi/HTRA2 (PARK13), VPS35 (PARK17), DNAJC13 (PARK21), CHCHD2 (PARK22), e TMEM230 (PARK21, pois é familia de DNAJC13). (31,75)

6.2.3.1. VPS35

En 2008, Wider *et al.* (49) informaron inicialmente dunha familia suíza con EP autosómica dominante de inicio tardío cunha idade media de inicio da enfermidade de 51 anos. O fenotipo clínico foi lentamente progresivo, predominando o tremor. Con respecto ao tratamento, os pacientes foron sensibles á levodopa. En 2011, Vilariño-Güell *et al.* (50)

identificaron a alteración no xene VPS35 (PARK17) nos seis membros da familia afectados que estaban dispoñibles para probas xenéticas. A mutación D620N representa a única variante patóxena confirmada VPS35 identificada ata a data. (33)

6.2.3.2. LRRK2

As mutacións autosómicas dominantes neste xene son responsables de polo menos o 4% das formas autosómicas dominantes de EP familiar e do 1% de EP esporádica en todo o mundo. (31)

A LRRK2 pode estar implicada na dinámica dos microtúbulos/citoesqueleto, na tradución proteica, na autofaxia, na función mitocondrial e na reciclaxe de vesículas sinápticas, entre outras vías. As mutacións LRRK2 representan a maioría dos casos de EP familiar e causan unha enfermidade con idade de inicio tardía que se asemella á EP idiopática. De feito, a mutación G2019S, que produce unha actividade cinasa hiperactiva, é a causa xenética máis frecuente de EP de inicio tardío que non se distingue patolóxicamente da EP idiopática. Non obstante, este aumento da actividade de LRRK2 non se atopa na EP idiopática. (51)

Unha prometedora aplicación terapéutica do coñecemento desta variable patoxénica atópase nos inhibidores selectivos de LRRK2. Fixéronse grandes avances nos últimos 5 anos no campo do desenvolvemento de inhibidores selectivos de LRRK2 penetrantes no cerebro, que progresaron ata estudos preclínicos de seguridade avanzados. Parece probable que, nun futuro próximo, os compostos progresen ata os ensaios clínicos.

6.3. Subtipos atendendo a características motoras

6.3.1. Características clínicas

As primeiras investigacións nos subtipos da Enfermidade de Parkinson baseáronse en hipóteses *a priori*, empregando características motoras como variables diferenciadoras. Así, clasificouse aos pacientes segundo as características motoras máis prominentes no seu cadro clínico, establecéndose dous subconxuntos: aqueles cunha sintomatoloxía tremor-dominante (TD) e outros con afectación maioritariamente axial ou fenotipo non tremor-dominante (nTD). Dentro do grupo non tremor-dominante fálase dun subconxunto acinético-ríxido (AR) e outro de inestabilidade postural e trastorno da marcha (IPTM) (29). Como ferramenta para avaliar os diversos aspectos clínicos da EP, contamos coa *Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (MDS-UPDRS), unha revisión da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) (52), desenvolvida orixinalmente nos anos oitenta. Trátase dunha valoración que consta de 50 *ítems* motores e non motores divididos en catro partes: experiencias non motoras da vida diaria, experiencias motoras da vida diaria, exploración motora e complicacións motoras. Co obxectivo de delimitar os subtipos motores, emprégase o a relación entre os puntos que concirnen ao tremor e entre os relativos á IPTM na Parte III da escala, relativa ao exame motor. Por consenso, acéptase clasificar aos pacientes como TD se a razón resultante é ≥ 1.5 , como IPTM se é ≤ 1 e fenotipo intermedio se o resultado se atopa entre 1 e 1.5, non incluídos. Para completar a clasificación, poden estimarse os fenotipos AR empregando preguntas específicas da parte III, relativa á exploración motora. (40)

Os datos recollidos na literatura científica e na observación clínica apuntan cara a que os pacientes con EP tremor-dominante padecen unha progresión máis lenta dos síntomas non motores da EP, aínda que existen investigacións nas que os achados non apoiaron esta noción polo xeral aceptada do tremor como indicador independente dunha evolución da enfermidade progresiva máis longa e máis lenta (5). Pese a isto, o tremor pode ser máis resistente á levodopa que a bradicinesia e a rixidez e, polo tanto, precisar dunha aproximación terapéutica diferente, coxuntura que se abordará máis adiante (54). No outro lado, observouse unha maior propensión dos subtipos nTD a desenvolver problemas cognitivos, así como unha maior taxa de acumulación de discapacidade motora (29). Malia os datos recollidos sobre estas liñas, o máis cauteloso -se temos en conta a evidencia actual- parece non tratar a estes subtipos como

entidades estáticas e invariables: varios estudos demostraron que unha boa proporción de individuos co fenotipo TD cambiarán ao IPTM co tempo (15), suxerindo que representan diferentes estadios do mesmo proceso patolóxico.

6.3.1.1. Síntomas non motores

Como xa mencionamos, os pacientes nTD mostran unha maior prevalencia de demencia. Ao buscar diferenzas noutros síntomas non motores (SNM) entre os distintos subtipos motores, atopouse unha maior carga non motora global nos pacientes nTD -como reflicten a maior presenza de síntomas afectivos (55) e olfactivos (56)- especialmente no grupo IPTM (26). Porén, as únicas diferenzas significativas que se atoparon ao estudar a asociación dos subtipos con síntomas de forma individual foron a maior frecuencia de sialorrea nos IPTM e de constipación nos AR. Así e todo, análises lonxitudinais mostran que ao longo da enfermidade nTD dáse unha viraxe no cadro clínico: na enfermidade temperá, os SNM están dominados por alteracións autonómicas e, a medida que progresa a enfermidade, esta evoluciona cara a un predominio do deterioro cognitivo, cunha incidencia acumulada maior no fenotipo AR que no IPTM (57)

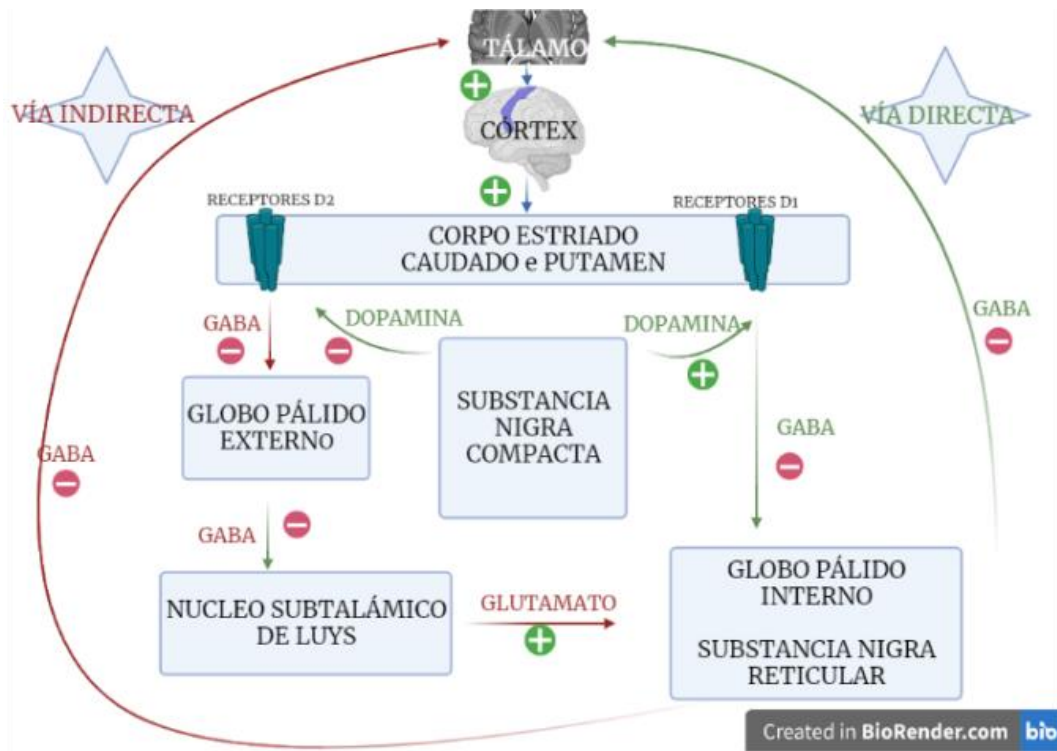
Diversos estudos trataron de atopar un fundamento biolóxico a esta maior carga non motora que soportan os pacientes nTD. Selikhova *et al.* (5) fixeron unha revisión sistemática de 242 ficheiros de doantes con EP, nun intento de corroborar neuropatolóxicamente a clasificación de subtipo baseada en datos proposta por Lewis *et al.* (25) na que se revelaran catro subtipos clínicos nos estadios iniciais da EP: inicio precoz da enfermidade (IPE) (<45 anos), tremor dominante (TD), non tremor-dominante (nTD) e progresión rápida da enfermidade (PRE). Selikhova *et al.*, nos seus análises anatomopatolóxicos, atoparon que a presenza de corpos Lewy, o depósito de placa beta-amiloide e a carga de anxiopatía amiloide corticais foron máis graves nos subtipos nTD que nos TD. A maiores, demostraron unha forte asociación entre o debut bradicinético na EP, o deterioro cognitivo e un maior

depósito de corpos de Lewy, suscitando o interese pola posible base biolóxica desta diverxencia dos síntomas non motores. (5)

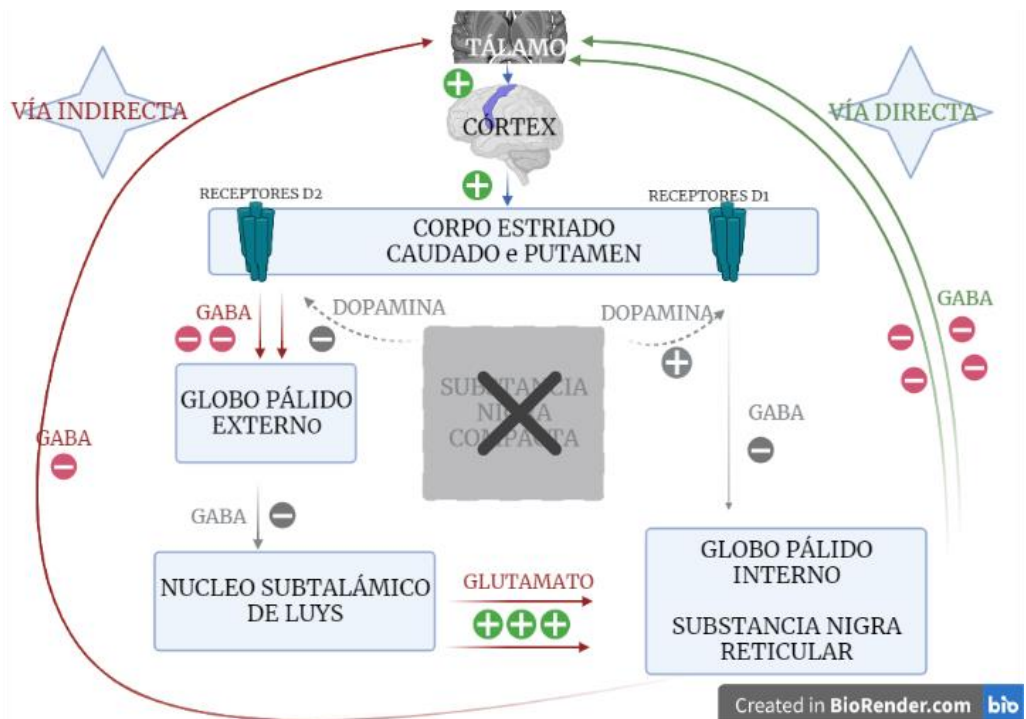
Achados na mesma liña foron atopados noutro estudo realizado durante o período 1994-2010 polo grupo de investigación de van der Berg *et al.* (58) no cal analizaron unha mostra de 149 cerebros de doantes sen patoloxía neurolóxica, 26 con enfermidade de corpos de Lewy incidental e 111 con Enfermidade de Parkinson. Os pacientes que presentaran unha enfermidade nTD exhibiron estadíos de Braak significativamente máis altos no momento da morte que aqueles cun subtipo de TD. Ademais, tal e como xa expuxeran Selikhova *et al.*, a prevalencia de demencia foi maior en pacientes nTD en comparación co grupo TD, e a duración da enfermidade no grupo nTD tampouco diferiu significativamente da do grupo TD (58). Polo tanto, ademais de engadir evidencia no mesmo sentido que a xa arroxada por Selikhova *et al.*, pon de manifesto a presenza de estadíos de Braak máis altos nos nTD que nos pacientes TD coa mesma duración da enfermidade, o que por un lado concorda coa maior prevalencia de demencia no primeiro subtipo mencionado e polo outro apoia a maior rapidez na progresión da enfermidade nos fenotipos nTD observada na clínica. (59)

6.3.2. Fisiopatoloxía

Imaxe 1.



Imaxe 2.



Imaxe 1. Vías entre o córtex, tálamo, substancia *nigra* e núcleos dos ganglios basais no cerebro humano en condicións normais.

Imaxe 2. Vías talamocorticoestriatais dun enfermo con Enfermidade de Parkinson. A recepción reducida de impulsos dopaminérxicos, debida ao dano na SNc, inhibe a vía directa e ocasiona un aumento dos impulsos inhibidores da substancia nigra reticular e globo pálido interno, reducindo a excitación talámica e, por conseguinte, cortical. A depleción dopaminérxica derivada da destrución da SNc implica así o cese da actividade da vía directa (activadora) e o predominio da vía indirecta (inhibidora).

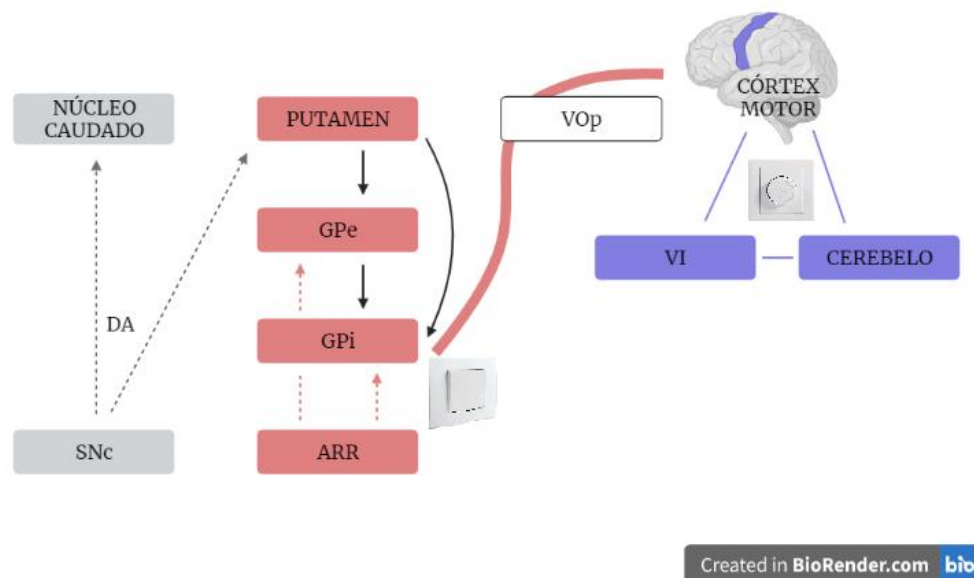
Estudos de neuroimaxe axudan a entender a fisiopatoloxía destes procesos e poñen de manifesto que os pacientes con enfermidade non dominada polo tremor mostraron unha perda celular máis grave na parte ventrolateral da substancia *nigra pars compacta* (SNc), que se proxecta cara ao putamen dorsal provocando a inhibición da vía tálamo-cortical directa - glutamatérxica e activadora- e, en consecuencia, reducindo a actividade cortical. En contraste, os pacientes TD mostran unha perda neuronal máis grave na SNc medial que se proxecta cara ao putamen lateral, o núcleo caudado, o tálamo ventromedial e as áreas rubrais, decaendo a actividade da vía indirecta ou inhibidora, o que leva á hiperactividade das proxeccións talomotoras. Ademais, a maiores das diferencias nesta vía, parece ser que na fisiopatoloxía do tremor están implicados mecanismos compensatorios máis caudais, non involucradas en cerebros nTD. (53)

A diferenza da rixidez e a acinesia, a gravidade clínica do tremor da enfermidade de Parkinson non se correlaciona coa gravidade do déficit dopaminérxico no estriado nin coa progresión clínica da enfermidade. Ademais, os axentes anticolinérxicos tenden a ter mellores efectos sobre o tremor que nos síntomas AR. O núcleo receptor do cerebelo do tálamo considérase como obxectivo óptimo para a mellora do tremor, mentres que outro obxectivo talámico indicouse como o obxectivo ideal para a rixidez da enfermidade de Parkinson en procedementos estereotáxicos. Polo tanto, é posible que as anomalías dos sistemas transmisores distintos da dopamina (por exemplo, colinérxicos e serotoninérxicos) ou circuitos neuronais distintos dos ganglios basais (por exemplo, o cerebelo) xoguen un papel aditivo crítico na xeración do tremor da Enfermidade de Parkinson. (60)

En concreto, e na mesma dirección que a información recollida no parágrafo anterior, postúlase que a vía responsable do tremor de reposo no Parkinson TD é en realidade un

circuito cerebelo-tálamo-cortical (CTC), conectado mediante o córtex motor aos *loops* motores dos ganglios basais. Segundo o *modelo do interruptor dimmer*, a depleción dopaminérxica nos ganglios basais actuaría como un interruptor da luz que ocasiona episodios de tremor, xerando anomalías en vías CTC, e esta última vía, ao interpretar que o tremor é voluntario, modularía a súa intensidade, coma se de un interruptor *dimmer* se tratase: a depleción dopaminérxica é necesaria pero non suficiente na xénese do tremor de reposo parkinsoniano

Imaxe 3.



Imaxe 3. *Modelo do interruptor dimmer*, que trata de explicar o tremor de reposo como resultado das accións combinadas de dous circuítos: os ganglios basais, que desencadean episodios de tremor -como un interruptor da luz- e o circuito cerebelo-tálamo-cortical, que modula a intensidade do tremor, igual que un interruptor *dimmer*. DA = Dopamina; SNc = Substancia nigra *pars compacta*; GPe = Globo pálido externo; GPi = Globo pálido interno; ARR = Áreas retrorubrais; VOp = Núcleo ventral oral posterior do tálamo; VI = Núcleo ventral intermedio do tálamo.

Como xa mencionamos, os cambios relacionados co acoplamento funcional entre os ganglios basais e o córtex motor acompañanse de alteracións dopaminérxicas específicas nos ganglios basais. Así o evidencian Helmich *et al.* (61) nunha investigación na que

cuantificaron o esgotamento da dopamina estriatopalidal empregando 123 I-FP-CIT SPECT. Os pacientes con enfermidade TD mostraron unha captación relativamente baixa no pálido máis afectado -en comparación co pálido contralateral e co núcleo estriado- cuxos niveis explicaron diferenzas interindividuais na gravidade do tremor. Esta redución da captación palidal non se corresponde coa gravidade da bradicinesia, feito que sí se observou no estriado. As mentadas observacións suxiren unha relación específica entre o esgotamento de dopamina palidal e o tremor de repouso, indicando que a diminución da dopamina palidal (pero non estriatal) xoga un papel crítico na aparición dun aumento das interaccións funcionais entre os ganglios basais e o córtex motor.

6.3.3. Neuroimaxe

6.3.3.1. PET/TC

Investigacións realizadas con PET/TC con 18F-Fluorodesoxiglicosa apoian a hipótese da existencia da vía metabólica específica do tremor, e sinala que o tremor parkinsoniano está mediado -alomenos en parte- por unha rede metabólica distinta que implica principalmente vías cerebelo-tálamo-corticais (62). As análises de materia gris parecen apoiar os circuitos actuais propostos para a EP que subxacen aos subtipos motores en relación á perda neuronal en núcleos clave, polo que pode resultar útil no diagnóstico e avaliación dos subtipos da enfermidade. (61)

Seguindo coa revisión realizada sobre os estudos de neuroimaxe no contexto dos subtipos da EP, atopamos que os pacientes con fenotipo AR parecen ter menores niveles de dopamina e glicosa no núcleo estriado, como demostra unha investigación con PET/TC que empregou 18F-Dopa e 18F-Fluorodesoxiglicosa para marcar o metabolismo destas substancias (63). Na mesma liña de coñecemento está outro estudo onde, comparando mediante análise baseada en voxel, os pacientes con nTD exhibiron unha activación reducida no córtex prefrontal dorsolateral ipsilateral, o globo pálido interno e o globo pálido externo en comparación con pacientes TD e controis sans. (64)

6.3.3.2. RNM

Múltiples estruturas cerebrais foron estudadas na busca de indicadores que permitan discriminar entre os subtipos, sendo medidores da progresión ou preditores do pronóstico, e que permitan entender o substrato anatómico e funcional dos fenotipos motores. Un destes factores a estudo é o grosor cortical. Unha investigación de imaxe estrutural con resonancia magnética en T1 mediu e comparou o grosor cortical de 177 pacientes con EP dos subtipos TD, AR e IPTM. Cando se corrixiu a duración da enfermidade, os pacientes con IPTM tiñan un marcado adelgazamento das rexións corticais bilateral frontal-temporal e posterior (65). Porén, os estudos de grosor cortical no contexto dos subtipos da EP son contraditorios, e os análises realizados por Karunanayaka *et al.* (66) e Dante *et al.* (67) non atopan diferenzas significativas nesta variable entre os distintos subtipos, extraéndose presumiblemente que - aínda que o adelgazamento cortical parece ser unha característica significativa da enfermidade avanzada- non se pode considerar una variable diferenciadora dos subtipos motores.

A materia branca -encargada de conectar rexións corticais e subcorticais- tamén foi examinada, detectando diferenzas significativas nos niveis de dexeneración destes tractos entre os subtipos de EP. Máis concretamente, nas resonancias magnéticas observouse unha evidencia sólida de que existe unha maior hiperintensidade -indicativa de dexeneración- na materia branca dos individuos IPTM fronte aos non-IPTM. Asimesmo, en estádios temperáns da enfermidade, extraeuse que pode ser predictiva da progresión ao subtipo IPTM. Así o apoian numerosos estudos de resonancia magnética en secuencias T2 e FLAIR (68–75). Estudos de imaxe por difusión poden explicar a maior incidencia de deterioro cognitivo, de trastornos afectivos e de alteracións motoras como a conxelación da marcha en pacientes IPTM fronte aos TD, ao atopar un maior dano na materia branca de áreas cognitivas e motoras en IPTM, contra os déficits illados localizados nas fibras de conexión en áreas corticais motoras, que representan o único descubrimento no subtipo TD. (76,77)

Con respecto á substancia gris, atopouse un incremento do volume talámico e palidal en pacientes TD, suxirindo que esta ampliación rexional suporía unha protección inicial nos pacientes TD fronte a un dano no circuíto talamocorticobasal, e podería explicar o motivo polo que o subtipo TD non experimenta síntomas IPTD asociados á dexeneración de dos ganglios basais. (53)

6.3.3.3. SPECT

Cambiando de técnica de imaxe, os estudos SPECT con I-FP-CIT teñen a capacidade de rastrexar a captación de dopamina no estriado. A enfermidade TD comparada coa nTD mostra unha maior captación no putamen contralateral e ipsilateral ao hemisferio máis afectado (78,79). Estudos in vivo con esta técnica de imaxe apuntan a unha diferente progresión entre os distintos subtipos. Nunha investigación no seo da cal se seguiu durante un período de 2.47 anos a 27 pacientes divididos en AR e TD, os grupos partían sen diferenzas estatísticas na idade, duración da enfermidade, gravidade da enfermidade (segundo o UPDRS III) (52) e captación dopaminérxica en 123FP-CIT-SPECT. Durante o seguimento, os pacientes AR mostraron unha redución distinta e estatisticamente significativa da captación dopaminérxica, que se correlacionou cunha progresión significativa dos síntomas clínicos (monitorizados usando a escala UPDRS III). Pola contra, en pacientes con tremor, o agravamento dos síntomas clínicos e do déficit dopaminérxico foi menos pronunciado, aínda que estas avaliacións non alcanzaron significación estatística. (80)

Outro estudo de SPECT -avaliando esta vez a captación de serotonina, usando [123I]β-CIT como radioligando-, informou dunha captación maior no tálamo en nTD en comparación con TD, pero non se atoparon diferenzas no caudado e no putamen (81) que sí se observaron en estudos con PET (82). Noutras investigacións empregando a SPECT analizouse a dispoñibilidade do transportador de serotonina nos núcleos do rafe e a TD mostrou unha captación significativamente menor en comparación cos pacientes AR. A dispoñibilidade do transportador de serotonina neste núcleo encargado de liberar o devandito neurotransmisor asociouse á gravidade do tremor en repouso (83). Estes

descubrimentos apoian a conxetura de que non só o esgotamento da dopamina palidal, senón tamén da serotonina, provocan a actividade patolóxica relacionada co tremor na EP.

6.3.3.4. Biomarcadores

No marco deste traballo tamén se escrutaron os posibles biomarcadores que poidan contribuir a un enfoque personalizado do tratamento da EP debido á súa relevancia asumida para a fisiopatoloxía subxacente. As aplicacións terapéuticas dos biomarcadores inclúen a identificación de grupos de pacientes nunha poboación de EP que compartan unha característica relacionada cun mecanismo específico da enfermidade, o que á súa vez informa dun enfoque terapéutico particular.

Nesta liña, os achados máis relevantes que se atoparon fan referencia a varios estudos que revelan unha asociación entre niveis de proteína β -amiloide inferior no líquido cefalorraquídeo e o fenotipo IPTM. Ding *et al.* (84) examinaron o plasma de 73 pacientes EP clasificados en TD ou IPTM segundo o *score* UPDRS (52) e mediron os niveis das proteínas neurodexenerativas alfa-sinucleína (ASN), tau total (T-tau), tau 181-fosforilada (P-tau181) e da isoforma A β 42 da proteína β -amiloide, susceptibles de ser biomarcadores accesibles para a EP. Os pacientes con EP presentaron un nivel plasmático marcadamente inferior de A β -42 e superior de ASN que os controis. Da mesma forma, nos diferentes subgrupos motores, o grupo IPTM tiña uns niveis de ASN significativamente maiores que o grupo TD. Ademais, o nivel plasmático de A β -42 asociouse de maneira relevante coa gravidade do fenotipo IPTM (84). O líquido cefalorraquídeo (LCR) é outra fonte prometedora para o descubrimento de biomarcadores e, en contraste co tecido cerebral obtido na autopsia, permite controlar os procesos bioquímicos in vivo. A A β -42 en LCR é un dos biomarcadores máis validados na investigación da neurodexeneración, e cuxos niveis reducidos reflicten a agregación e deposición de A β cerebral. Outras especies de beta-amiloide, como A β 38 e A β 40, foron menos estudadas pero poden servir como biomarcadores complementarios da patoloxía A β . Crese que estes marcadores reflicten a

producción de A β perturbada, en lugar da súa deposición. Debido a que hai probas substanciais de que os cambios de A β preceden á aparición do declive cognitivo relacionado, isto suscita a posibilidade de que os síntomas do IPTM, polo menos en parte, poidan ser unha manifestación clínica precoz do mal metabolismo cerebral de beta-amiloide na Enfermidade de Parkinson. Alves *et al.* (85) cuantificaron as concentracións de A β 42, A β 40 e A β 38 en LCR en 99 pacientes con EP de novo e o fenotipo IPTM ou TD. Todos os pacientes foron sometidos a avaliacións estandarizadas da función motora e neuropsicolóxica. Os pacientes con EP co fenotipo IPTM reduciron significativamente os niveis de A β 42, A β 38, A β 42 / 40 e A β 38 / 40 en LCR en comparación cos pacientes co fenotipo TD e os controis. Os niveis de marcador en LCR de pacientes con EP TD non diferían dos niveis dos controis. Demostraron tamén asociacións significativas entre os niveis baixos de A β en LCR coa gravidade do curso do fenotipo IPTM e relacionándose de xeito independente coa bradicinesia de membros inferiores en pacientes con Enfermidade de Parkinson, aportando probas de que a heteroxeneidade motora na EP se relaciona cos marcadores A β en LCR. Isto plantéxanos que o metabolismo alterado de proteína β -amiloide, relacionada tradicionalmente coa Enfermidade de Alzheimer, ten un efecto sobre a EP máis alá da cognición e pode contribuír á taxa variable de declive motor e funcional da EP (85). A asociación de A β 42 de LCR inferior co fenotipo IPTD tamén foi replicada por Kang *et al.* (86) e Ding *et al.* (84).

7. Discusión

Ao longo da literatura revisada durante o proceso de elaboración deste traballo repítense de xeito considerable as características clínicas que distinguen á Enfermidade de Parkinson de Inicio Temperán (idade de inicio <40 anos) da que ten un comezo posterior: progresión máis lenta, maior presenza de distonía, hiperreflexia e manifestacións psiquiátricas, menor risco de demencia, mellor resposta a tratamento con levodopa, índices máis baixos de psicose inducida por levodopa e máis discinesia como consecuencia de dito tratamento substitutivo. A principal diferenza atopada entre a etiloxía da EPIT e a EP de inicio posterior foi a causalidade marcadamente xenética da primeira e maioritariamente idiopática da segunda. Se falamos da

xenética da EPIT, os xenes alterados -a maioría deles de herdanza autosómica recesiva- estiveron implicados en procesos relativos á homeostase oxidorreductiva, á reciclaxe de vesículas sinápticas, á endocitose, á degradación de proteínas anómalas no proteasoma (por exemplo, a alfa-sinucleína), á mitofaxia e aos procesos de reparación do material xenético mitocondrial, entre outros, todos eles vías celulares que tamén están implicadas na xénese da EP idiopática. Nos artigos incluídos nesta revisión non se atoparon respostas á orixe da diferenza observada entre o cadro clínico ou a velocidade de progresión da EP xenética e da idiopática. Sí que é certo que se atoparon correlacións clínico-patolóxicas en casos puntuais. Por exemplo, os pacientes PARK2 tiveron un cadro certamente similar ao da EP idiopática pero con menor carga de deterioro cognitivo, o cal podería ter relación coa maior selectividade das lesións por corpos de Lewy que se evidenciaron na anatomía patolóxica dos pacientes PARK2 con respecto dos que sofren de Enfermidade de Parkinson idiopática. Ou por exemplo no caso dos pacientes DJ1, nos que se evidenciou unha maior prevalencia de sintomatoloxía non motora, incluíndo depresión, deterioro cognitivo, psicose e ansiedade es os análises neuropatolóxicos confirmaron a presenza de corpos de Lewy e perda neuronal na substancia nigra e locus coeruleus.

Tampouco se puido ver o motivo polo cal responden distinto ás terapias dispoñibles para o Parkinson, porén, sí que parece bastante claro que os pacientes con Parkinson de inicio tardío responden mal á ECP -con maior incidencia de efectos indesexables (por exemplo, o delirium)- e aos agonistas dopaminérxicos e anticolinérxicos; e que en aqueles con EPIT, en principio é máis recomendable comezar o tratamento con estes últimos debido á mellor tolerancia comparativa e a un maior número de complicacións motoras relativas ao tratamento con levodopa. Houbo casos nos que variacións xenéticas específicas tiveron repercusións terapéuticas concretas: por exemplo, viuse que os pacientes coa mutación G2019S en LRRK2 (causa autosómica dominante de Parkinson de inicio tardío) respondían mellor á ECP, o cal é certamente novedoso porque implica que a xenética pode acarrear repercusións cirúrxicas: *cirurxicoxenómica*.

A falta de datos é un problema, na medida en que as relacións significativas entre fenotipo e xenotipo baseadas na combinación de datos publicados ata agora son actualmente imposibles.

Así, o informe sistemático de fenotipos é unha necesidade urxente á luz das probas xenéticas moleculares cada vez máis dispoñibles. Kasten *et al.* (87) propoñen empregar a base de datos de mutacións xenéticas da *Movement Disorder Society (MDSGene)* como ferramenta para a recollida sistemática de información clínica e xenética sobre estes trastornos.

No caso dos subtipos en base aos síntomas motores predominantes, ao longo dos artigos revisados houbo bastante consenso á hora de describir aos fenotipos nos que predominaba o tremor como de progresión máis lenta, con menor taxa de acumulación de discapacidade motora e con menor cantidade de síntomas motores.

No que respecta ás bases fisiopatolóxicas desta diverxencia, a evidencia apunta que os pacientes con enfermidade non dominada polo tremor mostran unha perda celular máis grave na parte ventrolateral da substancia *nigra pars compacta* (SNc) derivando finalmente nunha redución da actividade cortical. En contraste, os pacientes TD mostran unha perda neuronal máis grave na SNc medial, desencadenando en conclusión unha hiperactividade das proxeccións corticais. Ademais, é posible que circuitos neuronais distintos dos ganglios basais (por exemplo, o cerebelo) xoguen un papel aditivo crítico na xeración do tremor da Enfermidade de Parkinson. Investigacións realizadas con PET/TC con 18F-Fluorodesoxiglicosa apoian a hipótese da existencia da vía metabólica específica do tremor, e sinala que o tremor parkinsoniano está mediado -alomenos en parte- por unha rede metabólica distinta que implica principalmente vías cerebelo-tálamo-corticais. Todavía falta por entender en profundidade a orixe desta anomalía na rede, pero hai indicios de que o esgotamento da dopamina nos ganglios basais é o que conduce á anomalía cerebelo-talamocortical. Tamén parece probable que anomalías dos sistemas transmisores distintos da dopamina (por exemplo, serotoninérxicos) estean implicadas neste tipo de tremor (50). Un estudo de SPECT avaliando captación de serotonina informou dunha captación maior no tálamo en nTD en comparación con TD, pero non se atoparon diferenzas no caudado e no putamen (72) que sí se observaron en estudos con PET (73). Noutras investigacións empregando a SPECT analizouse a dispoñibilidade do transportador de serotonina nos núcleos do rafe e a TD mostrou unha captación significativamente menor en comparación cos pacientes AR. Estes descubrimentos

apoian a conxetura de que non só o esgotamento da dopamina palidal, senón tamén da serotonina, provocan a actividade patolóxica relacionada co tremor na EP.

Malia os datos recollidos sobre estas liñas, o máis cauteloso -se temos en conta a evidencia actual- parece non tratar a estes subtipos como entidades estáticas e invariables: varios estudos demostraron que unha boa proporción de individuos co fenotipo TD cambiarán ao IPTM co tempo (15), suxerindo que representan diferentes estádios do mesmo proceso patolóxico. Inclusive dentro do fenotipo nTD dáse unha viraxe no cadro clínico: na enfermidade temperá, os síntomas non motores están dominados por alteracións autonómicas e, a medida que progresa a enfermidade, esta evoluciona cara a un predominio do deterioro cognitivo. Estas dúas observacións suxiren que son necesarios máis estudos lonxitudinais para observar o cadro parkinsoniano dun xeito dinámico, e non con imaxes estáticas que non nos dan información sobre a progresión temporal da patoloxía, a cal resulta crucial coñecer para precisar e completar a perspectiva actual dos subtipos.

Con respecto ás diferenzas non motoras entre os subtipos (maior carga de SNM nos nTD), os análises anatomopatolóxicos atoparon que a presenza de corpos Lewy, o depósito de placa beta-amiloide e a carga de anxiopatía amiloide corticais foron máis graves nos subtipos nTD que nos TD, así como a presenza de estádios de Braak máis altos nos nTD que nos pacientes TD coa mesma duración da enfermidade, o que por un lado concorda coa maior prevalencia de demencia no primeiro subtipo mencionado e polo outro apoia a maior rapidez na progresión da enfermidade nos fenotipos nTD observada na clínica. A imaxe por difusión tamén explica a maior incidencia de deterioro cognitivo, de trastornos afectivos e de alteracións motoras en pacientes IPTM fronte aos TD, ao atopar un maior dano na materia branca de áreas cognitivas e motoras en IPTM, contra os déficits illados localizados nas fibras de conexión en áreas corticais motoras, que representan o único descubrimento no subtipo TD. Os poucos estudos con biomarcadores levados a cabo tamén son coherentes con estes achados: hai probas substanciais de que a diminución de proteína beta-amiloide (A β) en LCR que precede á aparición do declive cognitivo é maior en pacientes IPTM que naqueles TD (Alves *et al.*) (85), onde se demostrou tamén unha asociación significativa entre os niveis baixos de A β en LCR coa gravidade do curso do fenotipo IPTM e tamén unha relación independente coa bradicinesia

de membros inferiores en pacientes con Enfermidade de Parkinson, aportando probas de que a heteroxeneidade motora na EP se relaciona cos marcadores A β en LCR. Isto plantéxanos que o metabolismo alterado de proteína β -amiloide, relacionada tradicionalmente coa Enfermidade de Alzheimer, ten un efecto sobre a EP máis alá da cognición e pode contribuír á taxa variable de declive motor e funcional da EP. (76)

O principal problema detectado nos estudos sobre os fenotipos motores, ademais do exceso de estudos transversais en comparación cos lonxitudinais, foi a falta de uniformidade á hora de clasificar e nomear aos distintos subtipos, en concreto aos nTD: moitos estudos non recoñecen a existencia dun fenotipo AR distinto do de IPTM e, en consecuencia, non son poucas as revisións que comparan uns con outros indistintamente, sendo imposible extraer conclusións metódicas e universais.

8. Conclusión

A vasta heteroxeneidade atopada incluso dentro dos subtipos de inicio temperán e tardío e reflectida nos apartados 6.1 e 6.2. (multitude de variantes xenéticas nun mesmo xene, así como gran cantidade de xenes distintos que provocan mecanismos patoxénicos diverxentes, idades de inicio, cadros clínicos, progresións, prognósticos e terapias do máis dispar) fai moi difícil pensar que a través do subtipado en base a unha soa característica como é a idade de inicio dos síntomas motores se vaia a conseguir clasificar aos pacientes en grupos homoxéneos con significados xeneralizables, e máis despois de décadas de investigacións relativamente infértiles.

Pese a que os estudos analizados neste traballo parecen apuntar cara a existencia de fenotipos motores con características e implicacións distintivas, todavía se requiren máis estudos lonxitudinais que permitan dilucidar se estes subtipos constitúen en realidade diferentes momentos temporais dun mesmo proceso patolóxico, e isto implicaría unha reformulación case completa da teoría dos subtipos.

Ata a data, os fenotipos sitúan aos individuos en grupos con características similares pero non idénticas. Isto pode significar que faltan máis investigacións no eido do subtipado ou ben que, se aspiramos a unha medicina verdadeiramente personalizada, é posible que os subtipos por si mesmos non sexan suficientes para acadar resultados verdadeiramente satisfactorios no manexo da EP a longo prazo, sen negar que representaron un paso importante cara á identificación de individuos que poidan responder de xeito preferente a certos tratamentos, As técnicas computacionais modernas permítennos cada vez máis xestionar grandes cantidades de datos e debemos aproveitar ao máximo a información dispoñible na heteroxeneidade para describir aos individuos sen necesidade de subtipos a nivel de grupo. Este enfoque individual supón retos financeiros e loxísticos no que se refire aos ensaios clínicos que haberá que superar e tamén á súa aplicación na clínica. Non obstante, despois de revisar a literatura existente sobre subtipos, parece que hai que volver avaliar o noso enfoque para comprender e describir a heteroxeneidade da EP e así poder brindarlle ao paciente a mellor atención para el (15), ou polo menos intentar que os intentos de subtipado se apoiem no desenvolvemento de biomarcadores sensibles e específicos que permitan monitorizar ao enfermo con toda a súa idiosincrasia e en tempo real”.

9. Bibliografía

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl.* 8 de outubro de 2016;388(10053):1545-602.
2. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* novembro de 2017;16(11):877-97.
3. Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol.* 1 de xaneiro de 2018;75(1):9-10.
4. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 de agosto de 2012;2(8).

5. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* novembro de 2009;132(Pt 11):2947-57.
6. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Park Dis.* 2018;8(s1):S3-8.
7. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223-36; discussion 222.
8. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer.* 23 de marzo de 2017;3:17013.
9. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 15 de xaneiro de 2013;80(3):276-81.
10. Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tomita I, Satoh H, Takashima H, et al. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology.* 12 de abril de 1999;52(6):1269-71.
11. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, et al. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* maio de 2007;66(5):354-62.
12. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol (Berl).* xuño de 2010;119(6):689-702.
13. Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl).* xuño de 2010;119(6):703-13.
14. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* outubro de 2004;318(1):121-34.
15. Mestre TA, Fereshtehnejad S-M, Berg D, Bohnen NI, Dujardin K, Erro R, et al. Parkinson's Disease Subtypes: Critical Appraisal and Recommendations. *J Park Dis.* 2021;11(2):395-404.
16. Graham JM, Sagar HJ. A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* xaneiro de 1999;14(1):10-20.
17. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* abril de 2013;84(4):409-15.
18. Marras C, Lang A. Invited Article: Changing concepts in Parkinson disease: Moving beyond the Decade of the Brain. *Neurology.* 20 de maio de 2008;70(21):1996-2003.

19. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(4):454-62/
20. Lee JW, Song YS, Kim H, Ku BD, Lee WW. Alteration of Tremor Dominant and Postural Instability Gait Difficulty Subtypes During the Progression of Parkinson's Disease: Analysis of the PPMI Cohort. *Front Neurol.* 2019;10:471.
21. Qian E, Huang Y. Subtyping of Parkinson's Disease - Where Are We Up To? *Aging Dis.* outubro de 2019;10(5):1130-9.
22. Mu J, Chaudhuri KR, Bielza C, de Pedro-Cuesta J, Larrañaga P, Martínez-Martin P. Parkinson's Disease Subtypes Identified from Cluster Analysis of Motor and Non-motor Symptoms. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:301.
23. van Rooden SM, Colas F, Martínez-Martín P, Visser M, Verbaan D, Marinus J, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janeiro de 2011;26(1):51-8.
24. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* janeiro de 2016;22 Suppl 1:S41-46.
25. Ma L-Y, Chan P, Gu Z-Q, Li F-F, Feng T. Heterogeneity among patients with Parkinson's disease: cluster analysis and genetic association. *J Neurol Sci.* 15 de abril de 2015;351(1-2):41-5.
26. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* agosto de 2016;31(8):1095-102.
27. Post B, van den Heuvel L, van Prooijje T, van Ruissen X, van de Warrenburg B, Nonnekes J. Young Onset Parkinson's Disease: A Modern and Tailored Approach. *J Park Dis.* setembro de 2020;10(s1):S29-36.
28. Al-Rumayyan A, Klein C, Alfadhel M (2017) Early-onset parkinsonism: Case report and review of the literature. *Pediatr Neurol.* fevereiro de 2017; 67:102–106.e1
29. Marras C, Chaudhuri KR, Titova N, Mestre TA. Therapy of Parkinson's Disease Subtypes. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* outubro de 2020;17(4):1366-77.
30. Dorszewska J, Kowalska M, Prendecki M, Piekut T, Kozłowska J, Kozubski W. Oxidative stress factors in Parkinson's disease. *Neural Regen Res.* julho de 2021;16(7):1383-91.
31. Wang, L.; Zhang, Q.; Li, H.; Zhang, H. SPECT Molecular Imaging in Parkinson's Disease. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012, 2012, 412486.
32. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 1 de fevereiro de 2020;19(2):170-8.
33. Williams ET, Chen X, Moore DJ. VPS35, the Retromer Complex and Parkinson's Disease. *J Park Dis.* maio de 2017;7(2):219-33.

34. Fuchs J, Nilsson C, Kachergus J, Munz M, Larsson E-M, Schüle B, et al. Phenotypic variation in a large Swedish pedigree due to SNCA duplication and triplication. *Neurology*. 20 de marzo de 2007;68(12):916-22.
35. Emamzadeh FN. Alpha-synuclein structure, functions, and interactions. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. maio de 2016;21:29.
36. Scudamore O, Ciossek T. Increased Oxidative Stress Exacerbates α -Synuclein Aggregation In Vivo. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1 de xuño de 2018;77(6):443-53.
37. Morato Torres CA, Wassouf Z, Zafar F, Sastre D, Outeiro TF, Schüle B. The Role of Alpha-Synuclein and Other Parkinson's Genes in Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci*. 10 de agosto de 2020;21(16):5724.
38. Lunati A, Lesage S, Brice A. The genetic landscape of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. novembro de 2018;174(9):628-43.
39. Franco R, Rivas-Santisteban R, Navarro G, Pinna A, Reyes-Resina I. Genes Implicated in Familial Parkinson's Disease Provide a Dual Picture of Nigral Dopaminergic Neurodegeneration with Mitochondria Taking Center Stage. *Int J Mol Sci*. 28 de abril de 2021;22(9):4643.
40. Taylor, T.N.; Potgieter, D.; Anwar, S.; Senior, S.L.; Janezic, S.; Threlfell, S.; Ryan, B.; Parkkinen, L.; Deltheil, T.; Cioroch, M.; et al. Region-specific deficits in dopamine, but not norepinephrine, signaling in a novel A30P α -synuclein BAC transgenic mouse. *Neurobiol. Dis*. febreiro de 2014, 62, 193–207.
41. Brooks DJ. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev*. setembro de 2016;30:114-21.
42. Niemann N, Jankovic J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. outubro de 2019;67:74-89.
43. Weissbach A, Wittke C, Kasten M, Klein C. «Atypical» Parkinson's disease - genetic. *Int Rev Neurobiol*. novembro de 2019;149:207-35.
44. Matarazzo M, Wile D, Mackenzie M, Stoessl AJ. PET Molecular Imaging in Familial Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. outubro 2018;142:177-223.
45. Di Fonzo M, C. J. Dekker P, Montagna A, Baruzzi A. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology*. xaneiro de 2009; 72(3):240-5.
46. Di Lazzaro G, Magrinelli F, Estevez-Fraga C, Valente EM, Pisani A, Bhatia KP. X-Linked Parkinsonism: Phenotypic and Genetic Heterogeneity. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. xullo de 2021;36(7):1511-25.
47. Ciammola A, Carrera P, Fonzo AD, Sassone J, Villa R, Poletti B, et al. X-linked Parkinsonism with Intellectual Disability caused by novel mutations and somatic mosaicism in RAB39B gene. *Parkinsonism Relat Disord*. 1 de novembro de 2017;44:142-6.

48. Pérez-Brangulí F, Mishra HK, Prots I, Havlicek S, Kohl Z, Saul D, et al. Dysfunction of spatacsin leads to axonal pathology in SPG11-linked hereditary spastic paraplegia. *Hum Mol Genet.* 15 de setembro de 2014;23(18):4859-74.
49. Wider C, Skipper L, Solida A, Brown L, Farrer M, Dickson D, et al. Autosomal dominant dopa-responsive parkinsonism in a multigenerational Swiss family. *Parkinsonism Relat Disord.* agosto de 2008;14(6):465-70.
50. Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA, Dachsel JC, Kachergus JM, Lincoln SJ, et al. VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet.* 15 de xullo de 2011;89(1):162-7.
51. Delic V, Beck KD, Pang KCH, Citron BA. Biological links between traumatic brain injury and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 7 de abril de 2020;8(1):45.
52. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 de novembro de 2008;23(15):2129-70.
53. Boonstra JT, Michielse S, Temel Y, Hoogland G, Jahanshahi A. Neuroimaging Detectable Differences between Parkinson's Disease Motor Subtypes: A Systematic Review. *Mov Disord Clin Pract.* 6 de novembro de 2020;8(2):175-92.
54. Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1 de decembro de 2017;74(12):1412-8.
55. Reijnders JS a. M, Ehrt U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens AFG. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* xuño de 2009;15(5):379-82.
56. Stern MB, Doty RL, Dotti M, Corcoran P, Crawford D, McKeown DA, et al. Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology.* febreiro de 1994;44(2):266-8.
57. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology.* 21 de xullo de 2009;73(3):206-12.
58. van de Berg WDJ, Hepp DH, Dijkstra AA, Rozemuller JAM, Berendse HW, Foncke E. Patterns of α -synuclein pathology in incidental cases and clinical subtypes of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* xaneiro de 2012;18 Suppl 1:S28-30.
59. Jellinger KA. Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. abril de 2019;126(4):423-31.
60. Zaidel A, Arkadir D, Israel Z, Bergman H. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Curr Opin Neurol.* agosto de 2009;22(4):387-93.
61. Helmich RC, Janssen MJR, Oyen WJG, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol.* febreiro de 2011;69(2):269-81.

62. Mure H, Hirano S, Tang CC, Isaias IU, Antonini A, Ma Y, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *NeuroImage*. 15 de janeiro de 2011;54(2):1244-53.
63. Eggers C, Schwartz F, Pedrosa DJ, Kracht L, Timmermann L. Parkinson's disease subtypes show a specific link between dopaminergic and glucose metabolism in the striatum. *PloS One*. maio de 2014;9(5):e96629.
64. Prodoehl J, Planetta PJ, Kurani AS, Comella CL, Corcos DM, Vaillancourt DE. Differences in brain activation between tremor- and nontremor-dominant Parkinson disease. *JAMA Neurol*. janeiro de 2013;70(1):100-6.
65. Herb JN, Rane S, Isaacs DA, Van Wouwe N, Roman OC, Landman BA, et al. Cortical Implications of Advancing Age and Disease Duration in Parkinson's Disease Patients with Postural Instability and Gait Dysfunction. *J Park Dis*. 5 de maio de 2016;6(2):441-51.
66. Karunanayaka PR, Lee E-Y, Lewis MM, Sen S, Eslinger PJ, Yang QX, et al. Default mode network differences between rigidity- and tremor-predominant Parkinson's disease. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. agosto de 2016;81:239-50.
67. Danti S, Toschi N, Diciotti S, Tessa C, Poletti M, Del Dotto P, et al. Cortical thickness in de novo patients with Parkinson disease and mild cognitive impairment with consideration of clinical phenotype and motor laterality. *Eur J Neurol*. dezembro de 2015;22(12):1564-72.
68. Bohnen NI, Müller MLTM, Zazhevsky N, Koeppe RA, Bogan CW, Kilbourn MR, et al. Leucoaraiosis, nigrostriatal denervation and motor symptoms in Parkinson's disease. *Brain*. agosto de 2011;134(8):2358-65.
69. Moccia M, Tedeschi E, Ugga L, Erro R, Picillo M, Caranci F, et al. White matter changes and the development of motor phenotypes in de novo Parkinson's Disease. *J Neurol Sci*. 15 de agosto de 2016;367:215-9.
70. Tan SYZ, Keong NCH, Selvan RMP, Li H, Ooi LQR, Tan EK, et al. Periventricular White Matter Abnormalities on Diffusion Tensor Imaging of Postural Instability Gait Disorder Parkinsonism. *AJNR Am J Neuroradiol*. abril de 2019;40(4):609-13.
71. Shen Y, Dong Z-F, Pan P-L, Xu G, Huang J-Y, Liu C-F. Association of homocysteine, folate, and white matter hyperintensities in Parkinson's patients with different motor phenotypes. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. setembro de 2019;40(9):1855-63.
72. Bohnen NI, Albin RL. White matter lesions in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. abril de 2011;7(4):229-36.
73. Herman T, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Auriel E, Gurevich T, Giladi N, et al. White matter hyperintensities in Parkinson's disease: do they explain the disparity between the postural instability gait difficulty and tremor dominant subtypes? *PloS One*. janeiro de 2013;8(1):e55193.

74. Lee S-J, Kim J-S, Lee K-S, An J-Y, Kim W, Kim Y-I, et al. The severity of leukoaraiosis correlates with the clinical phenotype of Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr.* outubro de 2009;49(2):255-9.
75. Sun D, Wu X, Xia Y, Wu F, Geng Y, Zhong W, et al. Differentiating Parkinson's Disease Motor Subtypes: A Radiomics Analysis Based on Deep Gray Nuclear Lesion and White Matter. *Neurosci Lett.* 23 de xuño de 2021;136083.
76. Vervoort G, Alaerts K, Bengevoord A, Nackaerts E, Heremans E, Vandenberghe W, et al. Functional connectivity alterations in the motor and fronto-parietal network relate to behavioral heterogeneity in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* marzo de 2016;24:48-55.
77. Petrovic IN, Stefanova E, Kozic D, Semnic R, Markovic V, Daragasevic NT, et al. White matter lesions and depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 15 de novembro de 2012;322(1-2):132-6.
78. Barbagallo G, Caligiuri ME, Arabia G, Cherubini A, Lupo A, Nisticò R, et al. Structural connectivity differences in motor network between tremor-dominant and nontremor Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* setembro de 2017;38(9):4716-29.
79. Eggers C, Kahraman D, Fink GR, Schmidt M, Timmermann L. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 de febreiro de 2011;26(3):416-23.
80. Eggers C, Pedrosa DJ, Kahraman D, Maier F, Lewis CJ, Fink GR, et al. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. *PloS One.* outubro de 2012;7(10):e46813.
81. Caretti V, Stoffers D, Winogrodzka A, Isaias I-U, Costantino G, Pezzoli G, et al. Loss of thalamic serotonin transporters in early drug-naïve Parkinson's disease patients is associated with tremor: an [(123)I]beta-CIT SPECT study. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* maio de 2008;115(5):721-9.
82. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* agosto de 2013;136(Pt 8):2419-31.
83. Qamhawi Z, Towey D, Shah B, Pagano G, Seibyl J, Marek K, et al. Clinical correlates of raphe serotonergic dysfunction in early Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* outubro de 2015;138(Pt 10):2964-73.
84. Ding J, Zhang J, Wang X, Zhang L, Jiang S, Yuan Y, et al. Relationship between the plasma levels of neurodegenerative proteins and motor subtypes of Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* marzo de 2017;124(3):353-60.
85. Alves G, Pedersen KF, Bloem BR, Blennow K, Zetterberg H, Borm GF, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- β and phenotypic heterogeneity in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* maio de 2013;84(5):537-43.

86. Kang J-H, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, Siderowf A, Caspell C, Coffey CS, et al. Association of cerebrospinal fluid β -amyloid 1-42, T-tau, P-tau181, and α -synuclein levels with clinical features of drug-naive patients with early Parkinson disease. *JAMA Neurol.* outubro de 2013;70(10):1277-87.
87. Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaake S, Westenberger A, Vollstedt E-J, et al. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene Systematic Review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* maio de 2018;33(5):730-41.