

# Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson

Pablo Venegas F.

*Unidad de Trastornos del Movimiento, HCUCb.*

**SUMMARY** *Parkinson is a neurodegenerative disease that compromises brain nuclei in an ordered pattern. Only when Sustancia Nigra compromise becomes severe, motor signs are noticed. This occurs late in Parkinson course, so there is a long time period before in which no motor signs are evident. This is "premotor phase" of Parkinson disease. To make diagnosis early in premotor phase, would allow beginning a potential treatment that modify disease course. In this article we discuss clinical picture of premotor phase of Parkinson disease, local reality about ancillary tests to improve diagnosis sensibility of it and we suggest treatment approach.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP), complejo cuadro degenerativo que afecta al sistema nervioso central y periférico, tiene una importancia crucial en Neurología y en medicina en general. Su prevalencia, directamente relacionada con la edad, probablemente aumente en la medida que la población envejezca, pudiendo provocar discapacidad importante con gran impacto en el individuo, afectado su familia y todo el sistema de salud.

Dado su carácter progresivo, es de gran importancia lograr un diagnóstico precoz de la enfermedad que permita no tan solo su manejo sintomático, sino también una terapia que modifique su curso, enlenteciendo su progresión.

Desde la descripción inicial de James Parkinson en 1817, se han realizado importantes avances en

cuanto a criterios diagnósticos y métodos auxiliares de laboratorio que han permitido una mayor precisión diagnóstica.

Hasta la actualidad el diagnóstico se basa en la presencia de una serie de signos motores; sin embargo, estos signos característicos de la enfermedad solo aparecen cuando el compromiso degenerativo ha alcanzado a la sustancia *nigra pars compacta*, en el mesencéfalo y esto ocurre en una etapa avanzada del proceso degenerativo<sup>(1)</sup>. De acuerdo a la etapificación patológica propuesta por Braak, los marcadores patológicos de enfermedad de Parkinson, esto es, las inclusiones citoplasmáticas de proteínas anómalas (ubiquitina y alfasinucleína) llamados cuerpos de Lewy, se alojan inicialmente en neuronas de los plexos autonómicos mioentéricos (plexos de Meissner y Auerbach), para luego afectar a neuronas del núcleo dorsal del vago y del bulbo olfatorio en el sistema nervioso central, continuando con

una progresión ascendente y ordenada de núcleos cerebrales a nivel de puente cerebral, mesencéfalo, diencefalo y finalmente corteza cerebral. La etapificación patológica de Braak consta de seis estadios, siendo el compromiso de sustancia *nigra pars compacta* propio del estadio 3<sup>(2)</sup>. El compromiso de esta zona del tronco cerebral es la responsable de los síntomas motores del Parkinson.

Lo anterior significa que existe una larga etapa donde el proceso patológico degenerativo se desarrolla sin que los síntomas motores de la enfermedad sean evidentes. En esta etapa premotora de la enfermedad pueden aparecer síntomas característicos que están dados por el compromiso neurológico que precede al compromiso de sustancia *nigra*<sup>(3)</sup>.

Los síntomas premotores más específicos que orientan a un eventual desarrollo futuro de EP son la hiposmia, el trastorno conductual del sueño con movimientos oculares rápidos (REM), la constipación y síntomas de índole neuropsiquiátrica como mínima disfunción ejecutiva y síntomas ansiosos y depresivos<sup>(4)</sup>.

La hiposmia es un síntoma que se explica por el compromiso del bulbo olfatorio a nivel del sistema nervioso central. Este núcleo forma parte del circuito de la vía olfatoria y su disfunción afectará por ende la capacidad de discriminación de olores. La hiposmia es un síntoma altamente frecuente en la población de pacientes portadores de EP, de acuerdo a distintas series. La prevalencia de hiposmia fluctúa entre 60 a 90% de los pacientes<sup>(5)</sup>. En nuestro medio se utiliza el test de discriminación de aromas *sniffin sticks*, batería que consiste en doce lápices odorizados que son ofrecidos consecutivamente al paciente, quien debe discriminar el aroma de cuatro alternativas propuestas. Las series internacionales, en particular de Alemania, donde este método fue diseñado originalmente, fijaban un

punto de corte de diez o más aromas reconocidos correctamente como valor normal<sup>(6)</sup>. En nuestro medio analizamos la capacidad de reconocimiento de la población y para ello hemos estudiado a una población de cien sujetos normales, sin enfermedad de Parkinson, para definir parámetros de normalidad, encontrándose que los valores normales de nuestra población corresponden a ocho o más aromas, lo que significa una variación significativa respecto a la población normal extranjera (donde se considera normal el reconocimiento de 10 o más aromas<sup>(7)</sup>). Hemos estudiado también a la población de pacientes parkinsonianos en nuestro medio, reclutando para ello a cien individuos portadores de EP de acuerdo a criterios del banco de cerebros de la Sociedad de Parkinson del Reino Unido. Estos pacientes discriminan en promedio solo 6 aromas de manera correcta, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a población normal de Chile<sup>(8)</sup>. Por lo tanto, a nivel local este test es útil, siendo una técnica validada como herramienta en diagnóstico diferencial.

Sin embargo, hemos mencionado que la hiposmia es un síntoma premotor, por lo tanto, debiese estar presente antes de la aparición de las manifestaciones motoras. Para demostrar este punto se hacen necesarios estudios prospectivos que verifiquen este síntoma como riesgo de desarrollo posterior de EP.

Estudios prospectivos de seguimiento han demostrado que aquellos pacientes que presentan una baja capacidad para discriminar aromas, evaluados con *sniffin sticks*, presentan un riesgo relativo de desarrollar enfermedad de Parkinson significativamente superior respecto a aquéllos que presentan una olfacción normal. El desarrollo clínico motor de la EP se hizo evidente al cabo de cuatro años de seguimiento en aquellos pacientes que presentaban hiposmia, lo que viene a confirmar el rol en el diagnóstico premotor de la hiposmia<sup>(9)</sup>.

La constipación es también un síntoma premotor y se explica por la afección del sistema nervioso autónomo tanto a nivel central como periférico, en núcleo dorsal del vago y plexos de Meissner y Auerbach respectivamente. Estudios prospectivos han demostrado que la frecuencia del hábito intestinal de defecación se relaciona indirectamente proporcional con el riesgo de futuro desarrollo de EP<sup>(3)</sup>. Esta manifestación premotora puede estar presente incluso diez años antes de la aparición de síntomas motores.

El trastorno conductual del sueño REM (RBD) tiene un correlato patológico por la afección de núcleos de puente y mesencéfalo responsables de la atonía muscular propia de esta etapa del sueño. De particular importancia resulta ser el núcleo pedúnculo-pontino, rico en neuronas colinérgicas y que sería también responsable de trastornos de la marcha propios de esta enfermedad.

Las manifestaciones cognitivas de la EP se presentan desde etapas iniciales de la enfermedad, definida ésta de acuerdo a criterios motores e incluso se ha postulado que estas alteraciones estarían presentes también en etapas premotoras. Clínicamente, el compromiso cognitivo precoz es solo medible a través de instrumentos de evaluación neuropsicológica, en particular aquéllos que evalúan áreas frontales, capacidad de planificación, flexibilidad mental, memoria de trabajo y otras<sup>(5)</sup>. Un compromiso cognitivo evidente solo se manifiesta en etapas más avanzadas de la enfermedad.

Finalmente la presencia de síntomas de esfera ansiosa y depresiva son también manifestaciones premotoras de la enfermedad, teniendo su correspondencia a nivel patológico por el compromiso de núcleos catecolaminérgicos, en particular *locus coeruleus* y núcleos del Rafe; sin embargo, su valor predictivo específico es bajo por la alta tasa de prevalencia de éstos en población general.

## FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON

Hemos mencionado que la EP es una enfermedad degenerativa que puede presentarse inicialmente con síntomas extramotrices. La presencia de estos síntomas se considera por tanto como una manifestación premotora de EP y su presencia puede ser útil en el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, en términos de salud pública pruebas que intenten identificar estos síntomas en población general son de bajo rendimiento costo – beneficio.

Se sugiere que la búsqueda de esta serie de síntomas se realice en grupos de mayor riesgo y por ende, se deben conocer los factores de riesgo de EP<sup>(3)</sup>:

- Familiar de primer grado afectado
- Edad avanzada
- Historia de ruralidad
- Beber o haber bebido por períodos prolongados agua de pozo o de vertiente
- Trabajo en labores agrícolas
- Trabajo en minería y soldaduras
- No presentar ningún factor protector (tabaquismo, consumo de café y uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos).

Aquellos pacientes que presentan factores de riesgo para EP deben ser sometidos a interrogatorio dirigido en la búsqueda de síntomas premotrices. Si presentan uno o varios de los síntomas premotrices corresponden a una población de alto riesgo de desarrollo de EP en términos motores. Este grupo se ha denominado PARS, acrónimo del inglés *Parkinson Associated Risk Syndrome*.

## EXÁMENES AUXILIARES EN EL DIAGNÓSTICO PREMOTOR

Test de olfatos: hemos mencionado que en nuestro medio hemos validado el *sniffin sticks battery* como herramienta que apoye el diagnóstico de EP en etapa premotora.

Ecotomografía transcraneana (ECOTC): diversos estudios internacionales han demostrado que la ECOTC es un examen de alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de EP. Este examen está alterado en EP en etapas premotoras con un valor predictivo positivo hasta 10 años antes de la aparición de los característicos síntomas que permiten el diagnóstico clínico de la enfermedad<sup>(10,11,12)</sup>. En nuestro medio este examen se realiza en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Hemos analizado los primeros 111 casos, revelando que la ECOTC tiene en nuestro medio una sensibilidad de 81% y una especificidad de 96%<sup>(13)</sup>.

Otros exámenes: cintigrafía cardiaca con metiliodobenzilguanidina (MIBG). El radiotrazador MIBG marca terminales del sistema nervioso autónomo sobre el corazón. Dado que en EP existe denervación a este nivel aún en etapas premotoras, es de utilidad en el diagnóstico en esta etapa<sup>(14)</sup>. Sin embargo, el MIBG requiere un ciclotrón de gran tamaño y posee una vida media muy corta, lo que hace que la cintigrafía – MIBG aún no sea viable en nuestro medio.

PET – Fluorodopa y SPECT – Trodat. Ambos exámenes de medicina nuclear se basan en marcar con una radiotrazador estructuras de neuronas dopaminérgicas. Fluorodopa es capturada y transformada por la tirosina hidroxilasa y Trodat marca el transportador de dopamina presináptico<sup>(15)</sup>. Con la pérdida de neuronas dopaminérgicas ambos exámenes muestran resultados alterados; sin embargo, la sensibilidad y especificidad son aún inciertos cuando se trata de etapas premotoras de EP.

## DIAGNÓSTICO DE EP EN ETAPA PREMOTORA Y CONDUCTA A SEGUIR

Se propone un proceso de tres pasos para el diagnóstico premotor de EP.

1. Reconocimiento de pacientes con factores de riesgo.
2. Determinación de síntomas premotores.
3. Exámenes complementarios confirmatorios (ECOTC y *test* de olfatos)

Si este proceso de tres pasos concluye con el diagnóstico de posible EP, surge la interrogante de la conducta a seguir, pues se trata de paciente que no tiene síntomas motores y por ende, pudiera parecer no ser necesario un tratamiento específico.

Múltiples estudios han sugerido que existen fármacos capaces no tan solo de aliviar sintomáticamente la EP, sino que pueden modificar el curso de la misma, esto es, pueden tener efecto neuroprotector<sup>(16,17,18)</sup>. Fármacos con este perfil son rasagilina, pramipexole, ropirinole y levodopa, por lo tanto, frente a la presencia de una EP premotora diagnosticada de acuerdo a los pasos propuestos, es planteable el uso de los fármacos antes mencionados.

### CONCLUSIÓN

La EP premotora es un cuadro clínico definido, teniendo síntomas específicos y exámenes auxiliares que permiten su diagnóstico. Al hacerlo se abre la posibilidad de una terapia neuroprotectora y por ende, modificar el curso de una enfermedad de gran impacto personal, familiar y social. Para ello proponemos un proceso diagnóstico de tres pasos basado en nuestras capacidades clínicas y en apoyo con neuroimágenes.

## REFERENCIAS

1. Hughes A, Daniel S, Kilford L, Lees A. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992;55:181-4.
2. Braak H, Del Tedici K, Rüb U, de Vos R, Jansen Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
3. Tolosa E, Compta, Gaig C. The premotor phase of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;S2-S7.
4. Berg D. Biomarkers for the early detection of Alzheimer and Parkinson disease. *Neurodegenerative Dis* 2008;5:133-6.
5. Ponsen M, Stoffers D, Twisk J, Wolters E, Berendse H. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson disease: a prospective study. *Mov Disord* 2009;24:1060-5.
6. Hummel T, Sekinger B, Wolf S, Pauli E, Kobal G. Sniffin Sticks: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22:39-52.
7. Hudson L, Venegas P, Núñez JC, Gómez R, Valenzuela S. Valores normales en población chilena usando "sniffin sticks". *Rev Chil Neuro Psiquiat* 2009; 47(supl 1):S30.
8. Venegas P, Hudson L, Gómez R, Núñez JC, Sinning M. Trastornos del olfato en pacientes con enfermedad de Parkinson chilenos. *Rev Chil Neuro Psiquiat* 2009;47(supl 1):S40.
9. Ross G, Petrovich H, Abbott R, Tanner C, Popper J, Masaki K *et al.* Association of Olfactory dysfunction with Risk for Future Parkinson Disease. *Ann Neurol* 2008;63:167-73.
10. Berg D, Godau J and Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:1044-55.
11. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ *et al.* The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008;7:417-24.
12. Miranda M. Transcranial ultrasonography: a new tool in the diagnosis of Parkinson disease. *Rev Med Chile* 2006;134:525-8.
13. Venegas P, Miranda G, Gomez R, Hudson L and Sinning M. Sensitivity and specificity of transcranial sonography in Parkinson disease. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2009;47(Suppl 1):S22
14. Quattrone A, Bagnato A, Annesi G, Novellino F, Morgante L, Savettieri G *et al.* Myocardial <sup>123</sup> Metaiodobenzylguanidine uptake in genetic Parkinson disease. *Mov Disord* 2008;23:21-7.
15. Zijlmans J, Evans A, Fontes F, Katzenschlager R, Gacinovic S, Lees A *et al.* (<sup>123</sup> I)FP-CIT SPECT study in vascular parkinsonism and Parkinson disease. *Mov Disord* 2007;22:1278-85.
16. Parkinson Study Group. Dopamine Transporter Brain Imaging to Assess the effects of Pramipexole versus Levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287:1653-61.
17. Hauser R, Lew M, Hurtig H, Ondo W, Wojcieszek J, Fitzer-Attas Ch. Log term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson disease. *Mov Disord* 2009;24:564-73.
18. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-508.

### CORRESPONDENCIA



Dr. Pablo Venegas Francke  
Unidad de Trastornos del Movimiento  
Departamento de Neurología y Neurocirugía  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
Fono: 978 8260  
Fax: 417 7604  
E-mail: pablo.venegasf@gmail.com