

GAUCHER Y PARKINSON

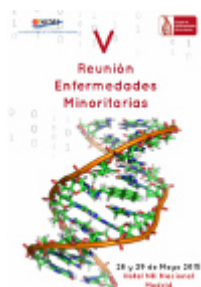
Múltiples caras de una asociación compleja

Araceli Alonso Cánovas

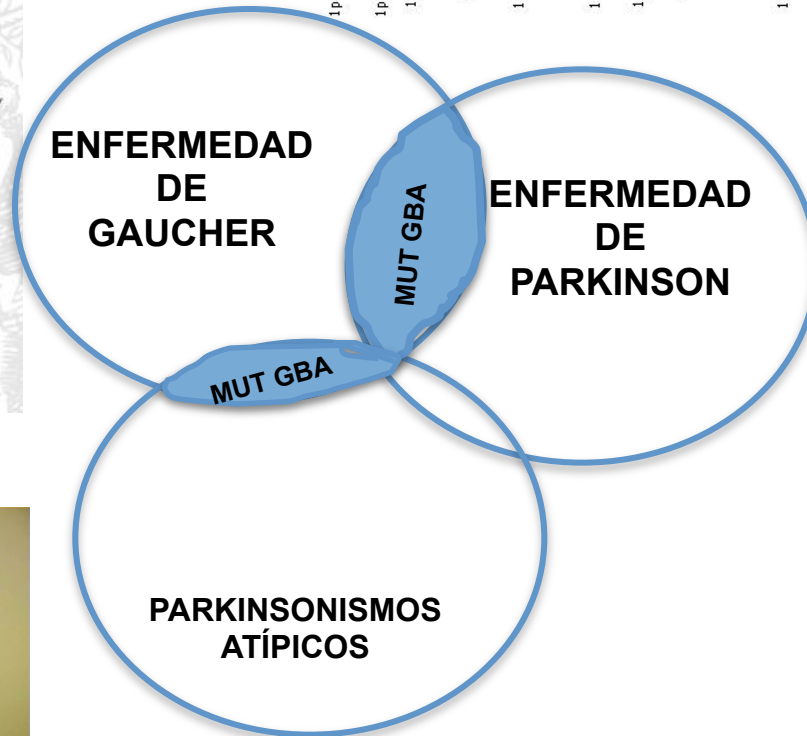
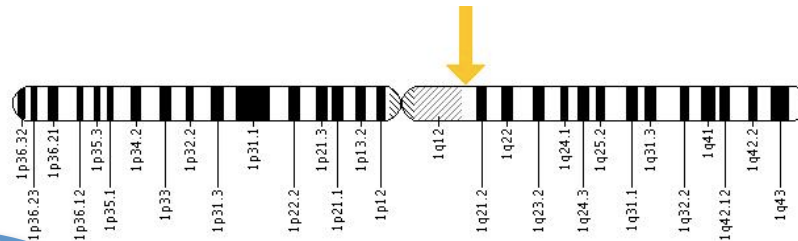
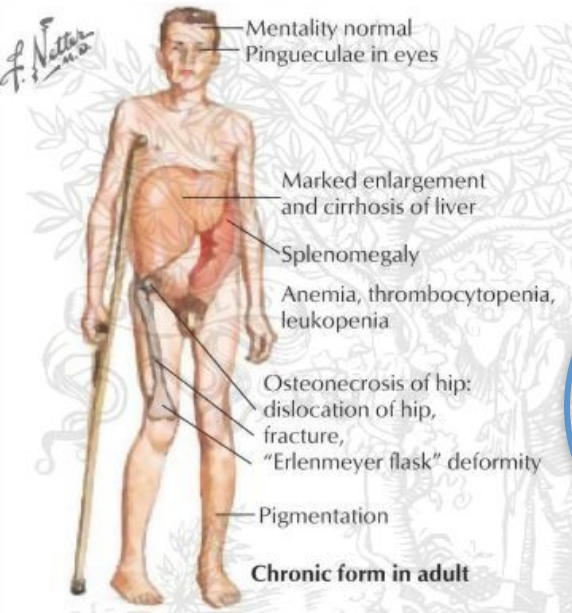
Unidad de Trastornos del Movimiento
Servicio de Neurología

29 mayo 2015

**V Reunión Enfermedades Minoritarias
SEMI**

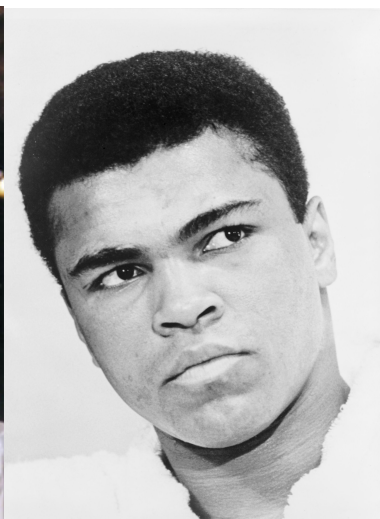


ESQUEMA



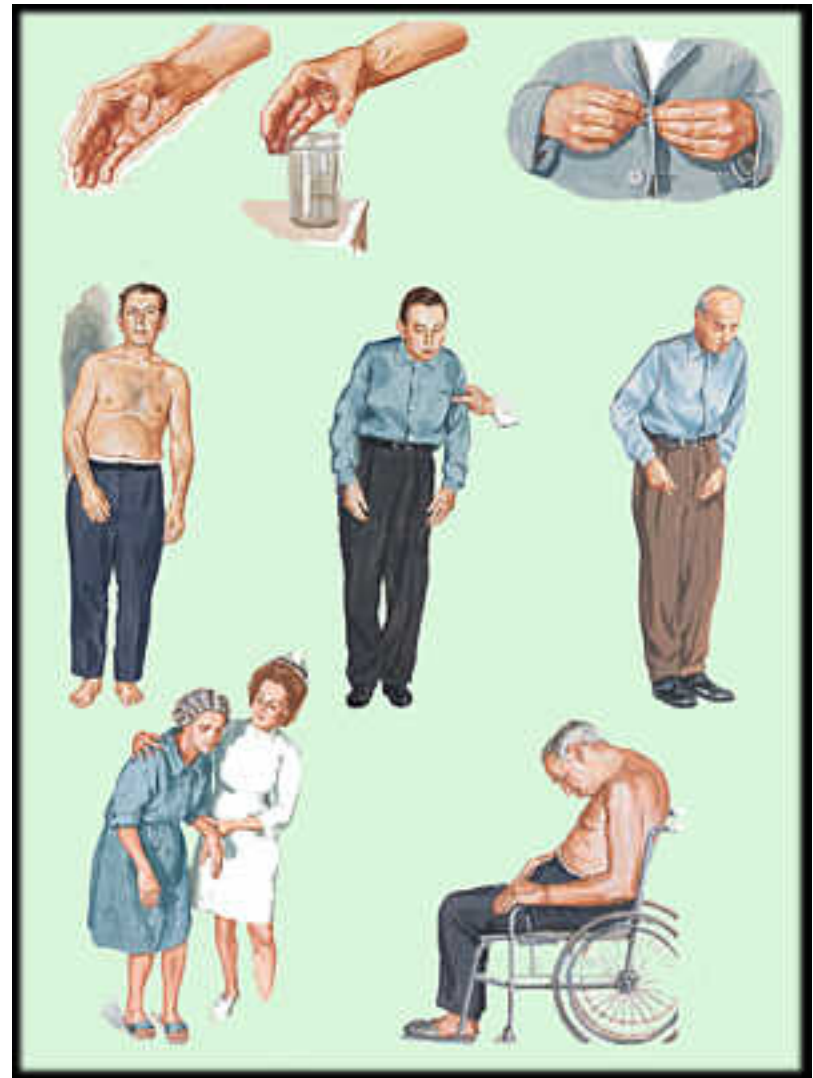
ENFERMEDAD DE PARKINSON

- 2ª enfermedad neurodegenerativa en **frecuencia** y única con tratamiento efectivo disponible
- 1.3-3.8%, 186.8/100.000 personas año (65-85 a.)
- >> varones, edad avanzada
- Media inicio 60 años, 5% < 40 años.



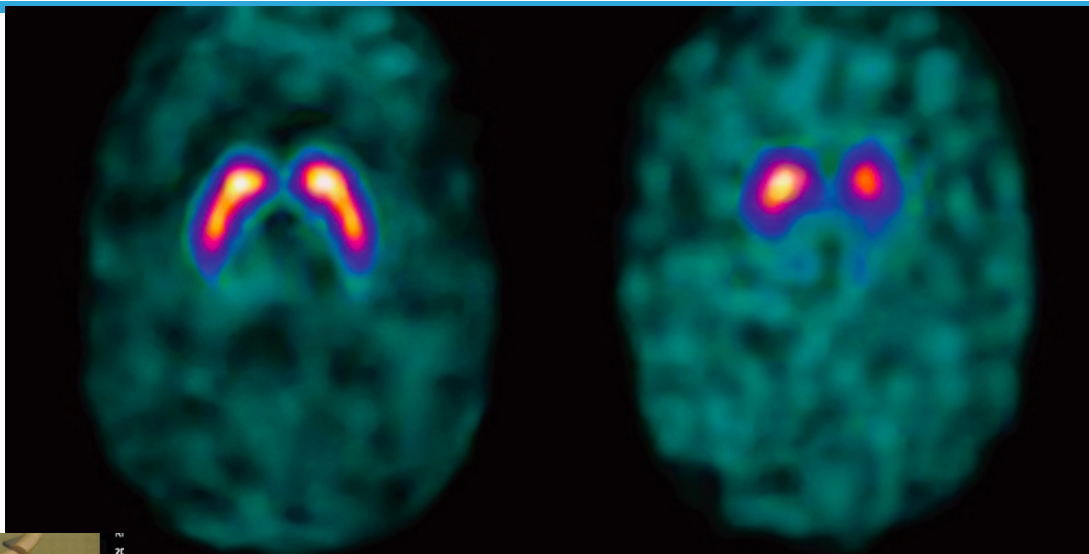
ENFERMEDAD DE PARKINSON

- A NIVEL MOTOR (Brain Bank)
- ✓ **Bradicinesia** + ≥ 1 :
 - **Rigidez** muscular
 - **Temblor** de reposo a 4-6 Hz
 - **Inestabilidad postural** no debida a otras causas
- A NIVEL NO MOTOR
 - Hiposmia
 - TCSREM
 - Depresión
 - Estreñimiento
 - Disautonomía
 - Deterioro cognitivo
 - Etc.





ENFERMEDAD DE PARKINSON



@saote MyLab

18 FEB 2013 12:11 VELASCO, ANDRES, 18 FEB 2013 09:40

W5	CM	XV	C	G	61%
4-3-B	PRS	2			

B	F	P	G	61%	
TEI	P	15	CM	XV	C
PRC	5-3-B	PRS	2		
PST	1				

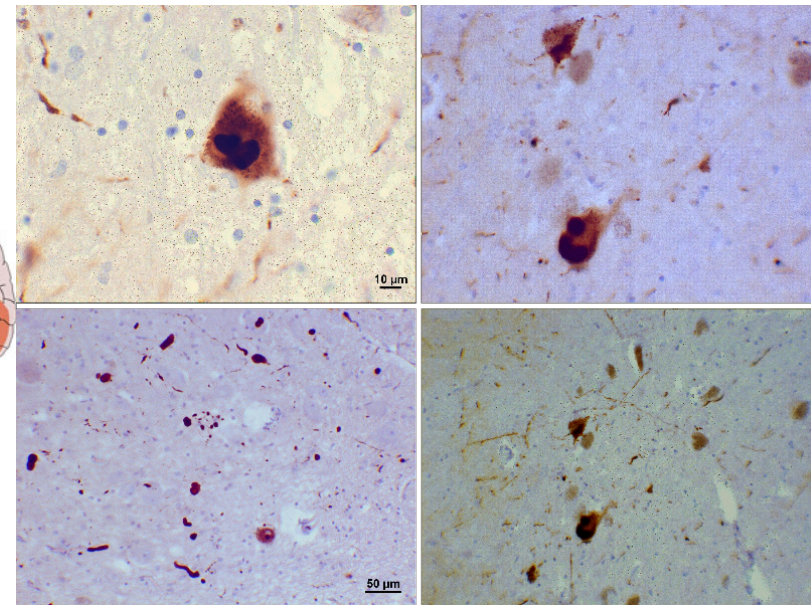
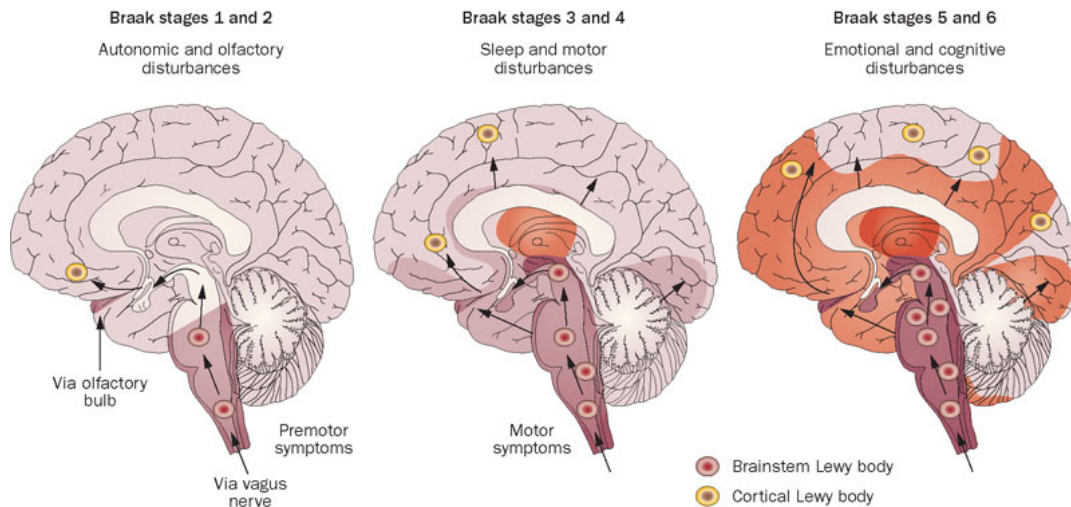
TRANSCRA PA240

A1 34 mm²
P 2.87 cm



Neuropatología: alfa sinucleinopatía

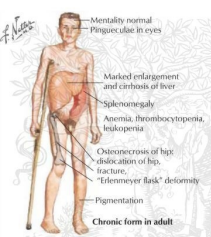
- Pérdida neuronas principalmente dopaminérgicas
- Cuerpos de Lewy en SN pars compacta y núcleos pigmentados del troncoencéfalo
- Estadíos patológicos de Braak: correlación clínica





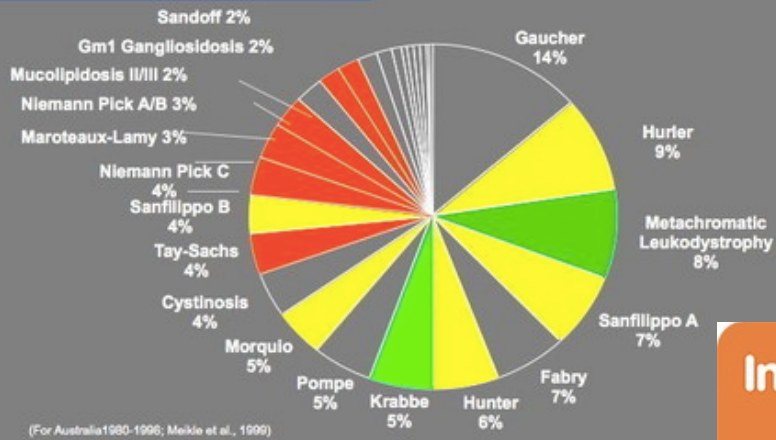
ENFERMEDAD DE PARKINSON

- CAUSAS AMBIENTALES:
 - Pesticidas
 - TCE de repetición
 - Inversa con tabaquismo, otros factores (estatinas...)
- CAUSAS GENÉTICAS:
 - Enfermedad de Parkinson **monogénica**
 - AD: dardarina, sinucleína
 - AR: parkina
 - **Poligénica:**
 - Aumento de riesgo 2.5-3 si AF+
 - Factores de riesgo genéticos: mutaciones GBA!!!



ENFERMEDAD DE GAUCHER

Lysosomal Storage Disorders



NFRD
Program for Neurodevelopmental Function in Rare Disorders
University of North Carolina - Chapel Hill

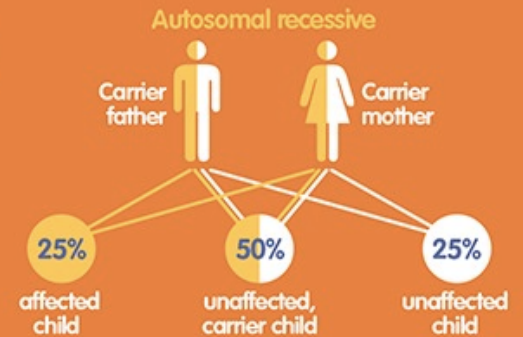


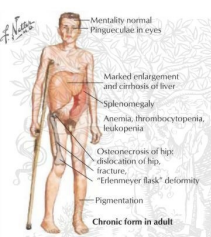
Incidence & inheritance of Gaucher disease

1 in 40,000
people worldwide

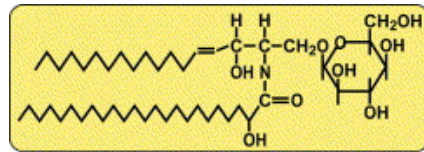
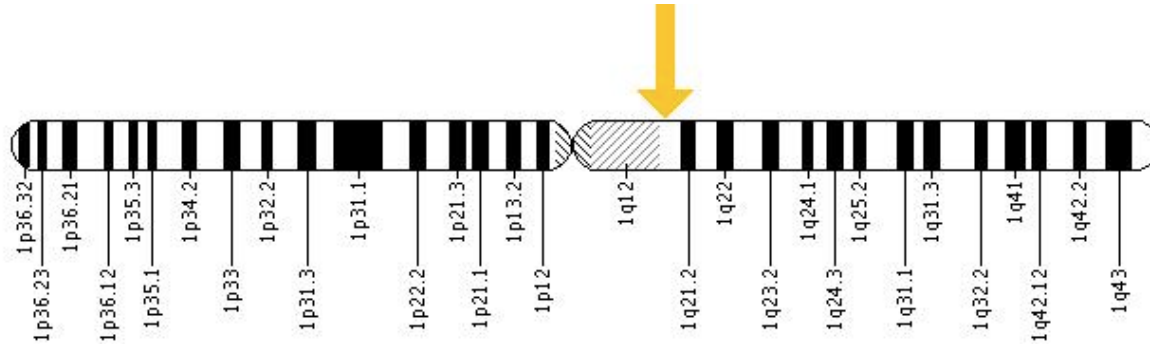
But type 1 is more common in people of Ashkenazi Jewish heritage: 1 in 855 people

Both parents must carry the faulty gene to have an affected child, and men and women are affected equally

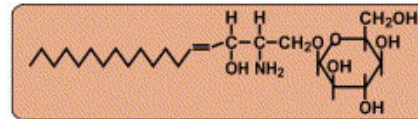




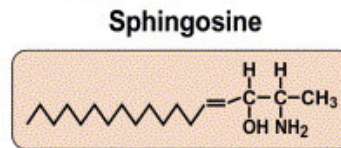
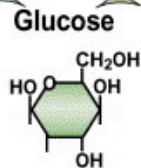
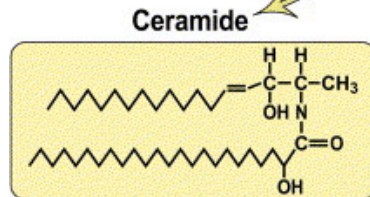
ENFERMEDAD DE GAUCHER

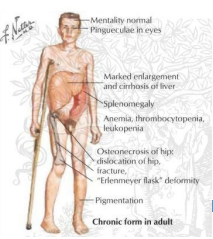


Glucosylceramide (Glucocerebroside)

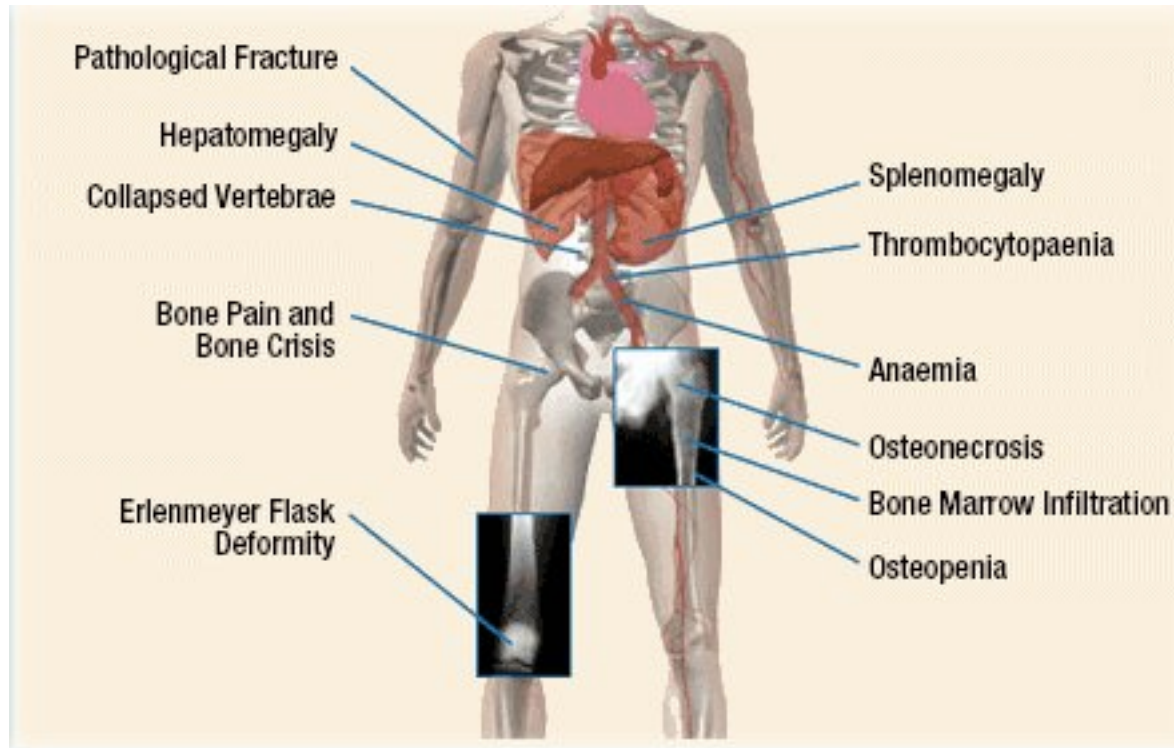


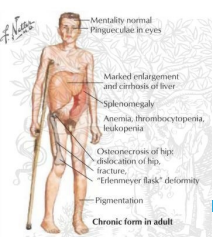
Glucosylsphingosine



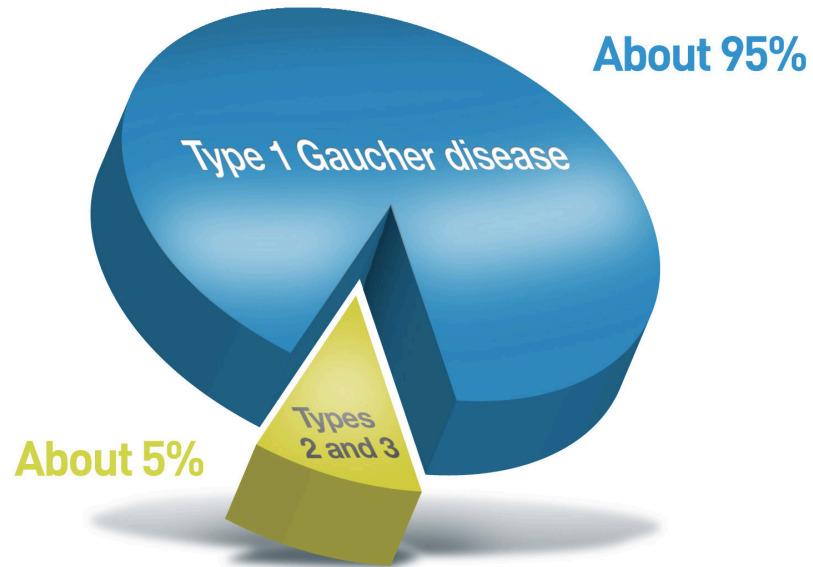


ENFERMEDAD DE GAUCHER

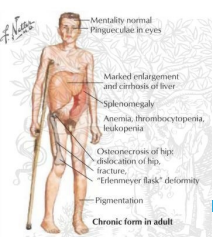




ENFERMEDAD DE GAUCHER



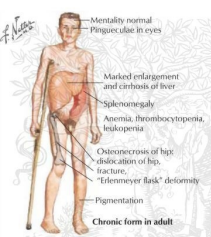
	TYPE 1	TYPE 2	TYPE 3
Frequency	General population: 1 in 40,000-60,000 Askenazi Jews: 1 in 850	<1 in 100,000	<1 in 100,000
Neurological effect	None ?	Severe	Moderate to severe
Symptom onset	Any age	First year of life	Childhood
Disease course	Progressive	Rapidly progressive	Progressive



ENFERMEDAD DE GAUCHER

- > 300 mutaciones: puntuales, inserciones, deleciones, marco de lectura, splicing, alelos recombinantes...
- 6 mutaciones explican >90% en Ashkenazi, pero en otros grupos étnicos gran variabilidad -> secuenciación génica
- Diferencias en actividad enzimática residual explican parcialmente variabilidad fenotípica y correlación genotipo-fenotipo
 - **N370S**: la más frecuente, la más benigna, hasta 60% homocigotos asintomáticos
 - R469H: leve
 - **L444P**: muy grave, en homocigosis neuronopática

G, IVS2+1, V394L, D409H, RecTL



GAUCHER tipo 1: ¿clínica neurológica?

Manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Gaucher y en sus familiares

Pilar Giraldo^{a,b,c,e}, José Luis Capablo^{c,d}, Pilar Alfonso^{c,d,e}, Paz Latre^{b,c}, Beatriz García^{a,g} y Miguel Pocoví^{b,c,e,f}, en nombre del Grupo Español sobre Enfermedad de Gaucher

^aServicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

^bInstituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I + CS). Zaragoza.

^cFundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG). Zaragoza.

^dServicio de Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Zaragoza.

^fDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. Zaragoza.

^gServicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

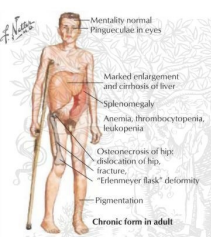
FUNDAMENTO Y OBJETIVO: La enfermedad de Gaucher (EG) se caracteriza por su heterogeneidad clínica. Estudios previos indican que los familiares pueden presentar anomalías neurológicas con mayor frecuencia que la población general. El objetivo de este trabajo ha sido conocer la presencia de manifestaciones neurológicas (MN) en pacientes con EG y sus familiares.

PACIENTES Y MÉTODO: Entre enero y diciembre de 2006 se remitió una encuesta a 42 médicos y 92 familias con afectados de EG para obtener información sobre MN y correlacionarla con las características genéticas. Se realizó un análisis estadístico descriptivo, con análisis de ANOVA, prueba de la t de Student y estudio de correlación (coeficiente de Pearson).

RESULTADOS: Se obtuvo información de 72 familias (un 78,3% de respuestas): 99 pacientes y 266 familiares. De los pacientes con EG tipo 1, 30 (32,6%) presentaban MN: temblor en 8 casos (8,7%), movimientos incoordinados en 9 (9,8%), falta de concentración en 11 (11,9%), estrabismo en 7 (7,6%), hipoacusia en 8 (8,7%), enfermedad de Parkinson (EP) en 7 (7,6%) y neuropatía periférica en 10 (10,9%). En cuanto a los familiares (primer/segundo grado), 36 (13,5%) presentaron alguna MN: EP en 14 casos (4,9%), epilepsia en 8 (3,0%), temblor en 7 (2,6%), hipoacusia en 2 (0,7%) y otros en 5 (1,9%). La frecuencia de MN en portadores de mutación en el gen de la enzima betaglucosidasa ácida (GBA) fue del 17,3%, frente al 5,7% en los no portadores ($p = 0,0096$). Los pacientes con EG que presentaban EP tenían las mutaciones S364R, D409H, L444P (IVS4-2a → g; c.(-203)A → G), c.500insT y L336P. Los familiares con EP presentaban diversas mutaciones: L444P, N370S, V398I, G202R, c.1439-1445del7 (E326K; N188S) y c.953delT. En otras MN, las predominantes fueron D409H, G195W, R120W, R147X, L336P y G377S.

CONCLUSIONES: La EP y otras MN tuvieron en pacientes con EG tipo 1 y sus familiares una incidencia superior a la esperada y aparecieron más frecuentemente en portadores de L444P o mutaciones raras. Se recomienda realizar un examen neurológico sistemático a los pacientes con EG tipo 1 y a portadores de mutaciones de riesgo.

Palabras clave: Enfermedad de Gaucher. Manifestaciones neurológicas. Portadores. Enfermedad de Parkinson.



GAUCHER tipo 1: ¿clínica neurológica?

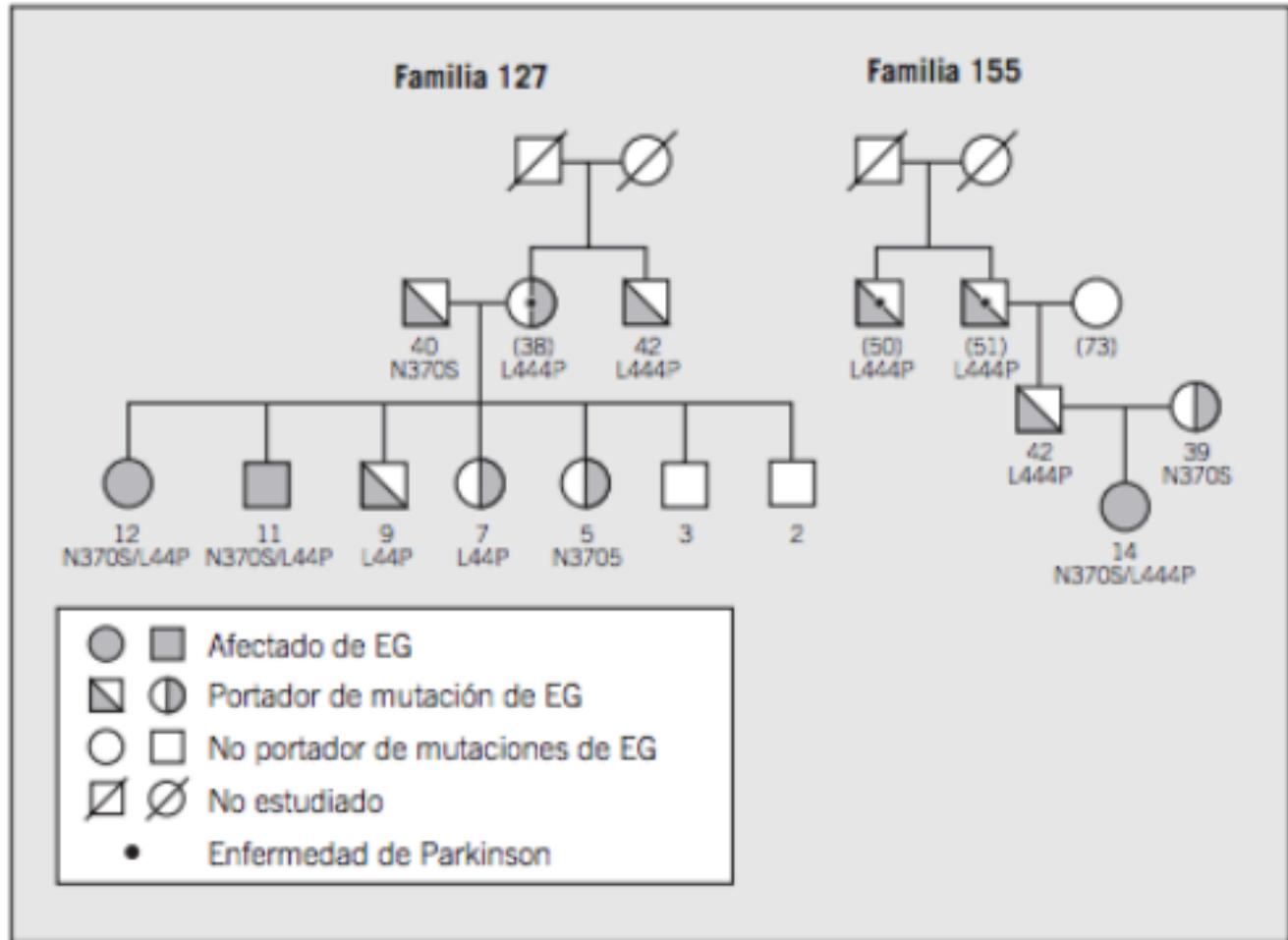
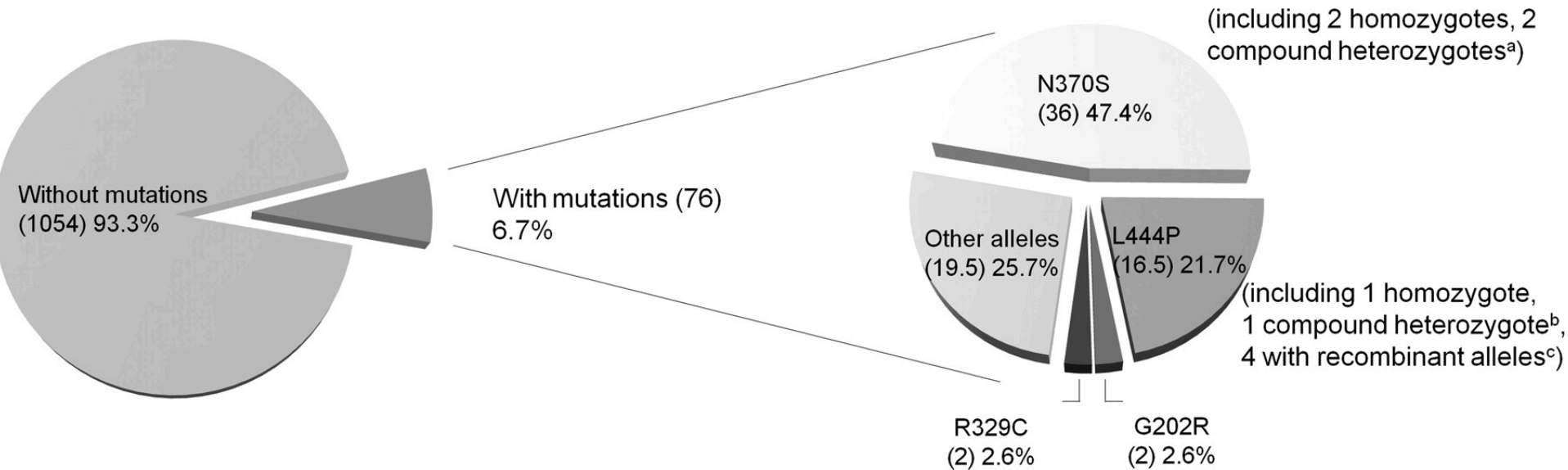


Fig. 2. Árboles genealógicos de 2 familias con afectados de enfermedad de Gaucher (EG) tipo 1 y enfermedad de Parkinson. Debajo de cada sujeto se indica la edad a la que se diagnosticó la enfermedad de Parkinson y el genotipo del gen de la enzima betaglicosidasa ácida (GBA).



Mutaciones GBA y Enfermedad de Parkinson



Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease

Suzanne Lesage^{1,2,3}, Mathieu Anheim^{1,2,3,4,5}, Christel Condroyer^{1,2,3}, Pierre Pollak⁶, Franck Durif⁷, Céline Dupuits^{1,2,3}, François Viallet⁸, Ebba Lohmann^{1,2,3}, Jean-Christophe Corvol^{1,2,3,5}, Aurélie Honoré^{1,2,3}, Sophie Rivaud^{1,2,3}, Marie Vidailhet^{1,2,3}, Alexandra Dürr^{1,2,3,4,5}, Alexis Brice^{1,2,3,4,5,*} and for the French Parkinson's Disease Genetics Study Group

Hum. Mol. Genet. (2011) 20 (1): 202-210



Mutaciones GBA y Enfermedad de Parkinson

- Promedio 4% EPI GBA+
- ODDS RATIO desarrollo EP 28 frente a GBA-
- Penetrancia depende de la edad:
 - 7.6% a los 50 años
 - 13.7% a los 60 años
 - 21.4% a los 70 años
 - 29.7% a los 80 años
- España: **9,8% EPI GBA+**



Mutaciones GBA y Enfermedad de Parkinson

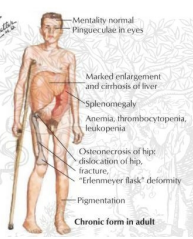
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EP GBA +

- Inicio más precoz
 - > Antecedentes familiares
 - > Deterioro cognitivo
 - > Afectación no motora
 - > Fluctuaciones
 - > Afectación axial

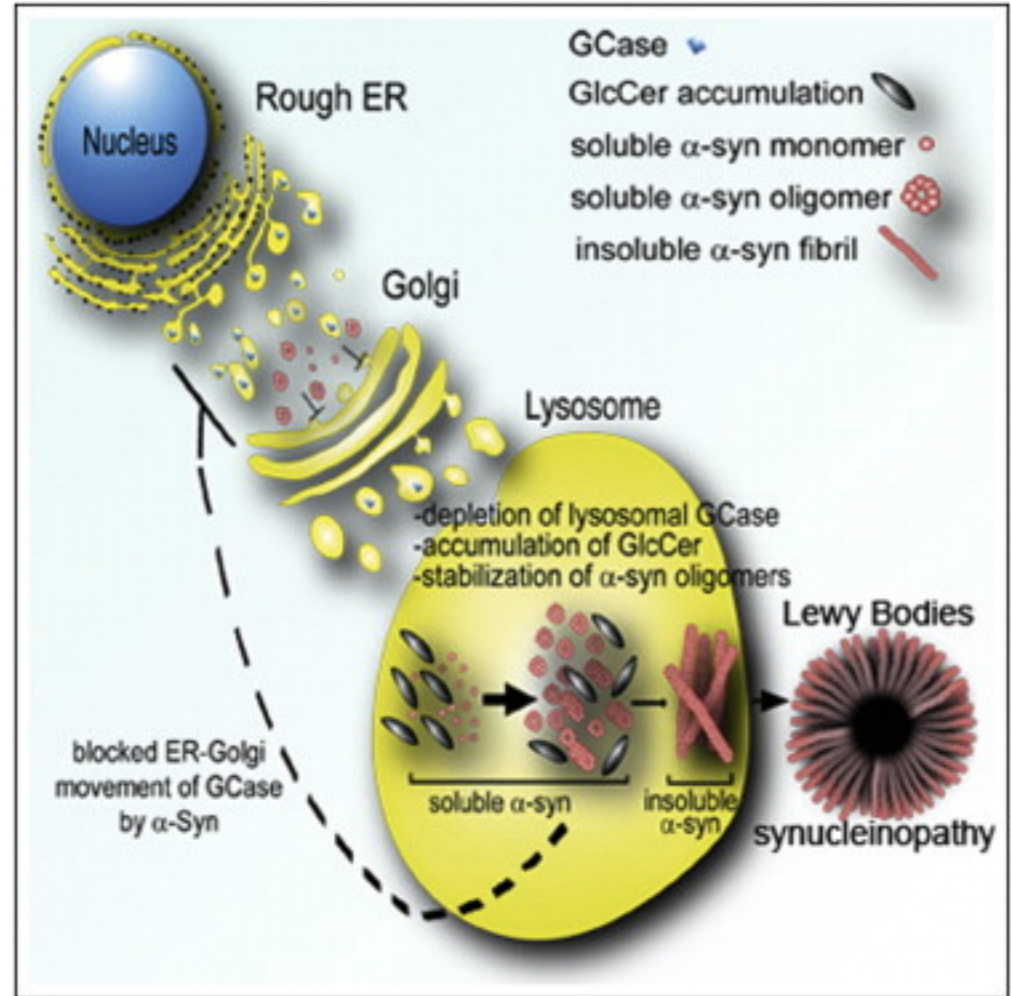
> Alucinaciones, delirio, psicosis
Fenotipo demencia cuerpos Lewy
> Afectación memoria visual a corto plazo

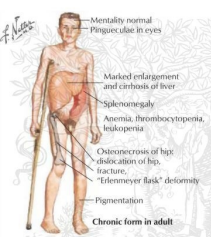
- Sonografía transcraneal: SN hiperecogénica, rafe hipoecogénico
- PET déficit dopaminérgico presináptico
- MIBG patológica
- Cuerpos de Lewy:
 - más difusos, corticales
 - atrofia hipocampal

GLUCOCEREBROSIDASA Y SINUCLEÍNA



- **Glucocerebrosidasa** puede tener relación con agregación de **sinucleína**
- Mecanismos propuestos variados:
 - ganancia de función vs pérdida de función
 - disminución de GBA se relaciona con aumento de alpha-sinucleína
 - disminución de actividad causa errores en procesamiento
 - sinucleína aberrante regula a la baja actividad GBA
 - disfunción lisosomal y afectación de composición lípidos membrana por reducción GBA
 - transporte sinucleína de célula a célula
 - interacción directa
 - expresión LIMP-2 (crítica para función GBA y aclaramiento de sinucleína)





GLUCOCEREBROSIDASA Y SINUCLEÍNA

Goker-Alpan et al.

Page 9

- Neuropatología portadores mutaciones GBA y enfermos Gaucher con Parkinson y Demencia por cuerpos de Lewy:
 - Patología típica EPI (cuerpos de lewy y pérdida neuronal SN)
 - Presencia de GBA en cuerpos de Lewy

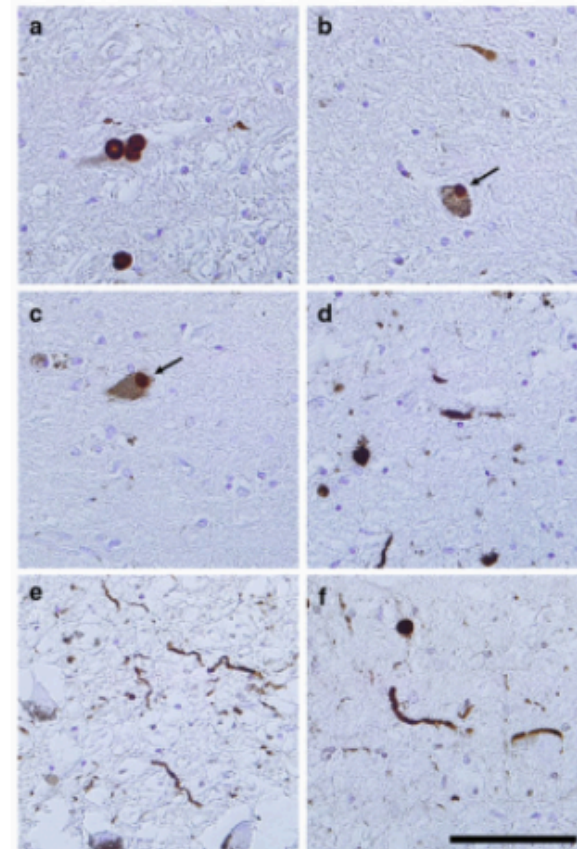


Fig. 1. Lewy pathology in the substantia nigra of patients with *GBA* mutations as demonstrated by immunohistochemistry using anti-glucocerebrosidase antibodies. Paraffin-embedded brain sections from substantia nigra stained with anti- α -synuclein antibody (Syn 505) (**a**, **d**) or anti-GC antibody (**b**, **c**, **e**, **f**) in case 7 (**a–c**), case 5 (**d**, **e**) and case 4 (**f**). Antibodies against α -synuclein depicted typical staining of Lewy bodies (**a**) and Lewy neurites (**d**). In cases with *GBA* mutations, anti-GC antibody recognized both Lewy bodies (**b**, **c**) and Lewy neurites (**e**, **f**). Tissue sections were counterstained with hematoxylin. Scale bar 100 μ m



PARKINSONISMOS ATÍPICOS

Demencia por cuerpos de Lewy (sinucleinopatía)

Atrofia de Múltiples Sistemas (AMS) (sinucleinopatía)

Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) (taupatía)

Degeneración Cortico Basal (DCB) (taupatía)

> 30 años, media 57

> 45 años, media 63

> 45 años, media 63

- ✓ Demencia precoz (<1 año)
- ✓ Alucinaciones (no sólo dopaminérgicas)
- ✓ Sensibilidad a neurolépticos a dosis bajas
- ✓ Fluctuaciones NC, atención, cognitiva
- ✓ Inestabilidad postural precoz
- ✓ TCSREM

- ✓ Sin afectación cognitiva
- ✓ Inestabilidad postural precoz
- ✓ Disautonomía
- ✓ Ataxia cerebelosa
- ✓ Escasa respuesta LD, discinesias/distonía facial precoz, sd. Pisa
- ✓ Polimioclonus
- ✓ Afectación (pseudo) bulbar (hipofonía, disfagia)
- ✓ Estridor, apnea
- ✓ Piramidalismo
- ✓ TCSREM

- ✓ Afectación cognitiva frontal
- ✓ Parkinsonismo axial y simétrico sin temblor
- ✓ Alt. supranuclear mirada, inhibición elevador
- ✓ Inestabilidad postural precoz
- ✓ Distonía axial, retrocollis
- ✓ Afectación bulbar
- ✓ Varios subtipos clínicos

- ✓ Parkinsonismo sin respuesta LD
- ✓ Asimetría
- ✓ Distonía
- ✓ Mioclonus
- ✓ Apraxia
- ✓ Alteración sensitiva cortical
- ✓ Superposición con PSP



PARKINSONISMOS ATÍPICOS

Demencia por cuerpos de Lewy (sinucleinopatía)

Atrofia de Múltiples Sistemas (AMS) (sinucleinopatía)

Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) (taupatía)

Degeneración Cortico Basal (DCB) (taupatía)

> 30 años, media 57

- ✓ Demencia precoz (<1 año)
- ✓ Alucinaciones (no sólo dopaminérgicas)
- ✓ Sensibilidad a neurolépticos a dosis bajas
- ✓ Fluctuaciones NC, atención, cognitiva
- ✓ Inestabilidad postural precoz
- ✓ TCSREM

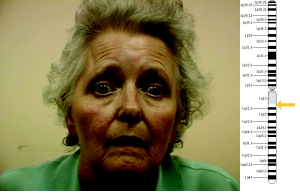
- ✓ Sin afectación cognitiva
- ✓ Inestabilidad postural precoz
- ✓ Disautonomía
- ✓ Ataxia cerebelosa
- ✓ Escasa respuesta LD, discinesias/distonía facial precoz, sd. Pisa
- ✓ Polimioclonus
- ✓ Afectación (pseudo) bulbar (hipofonía, disfagia)
- ✓ Estridor, apnea
- ✓ Piramidalismo
- ✓ TCSREM

> 45 años, media 62

- ✓ Afectación cognitiva frontal
- ✓ Parkinsonismo axial y simétrico sin temblor
- ✓ Alt. supranuclear mirada, inhibición elevador
- ✓ Inestabilidad postural precoz
- ✓ Distonía axial, retrocollis
- ✓ Afectación bulbar
- ✓ Varios subtipos clínicos

> 50 años, media 63

- ✓ Parkinsonismo sin respuesta LD
- ✓ Asimetría
- ✓ Distonía
- ✓ Mioclonus
- ✓ Apraxia
- ✓ Alteración sensitiva cortical
- ✓ Superposición con PSP



Mutaciones GBA y Parkinsonismo atípico

- **Parkinsonismos atípicos y mutaciones en GBA**
 - 65 pacientes con AMS, 34 con PSP y 3 con DCB y analizó L444P y N370S: ninguna mutación.
 - 118 pacientes con AMS, 100 con PSP, 29 con DCB, 1111 controles : no observó una mayor proporción de mutaciones en el gen de la GBA (secuenciación directa y análisis de fusión de los exomas 9 y 10)
- **Limitaciones:**
 - Tamaños muestrales pequeños, muestras heterogéneas clínicamente
 - Limitados a las mutaciones GBA más frecuentes : podría excluir hasta el 45% con mutaciones diferentes



Mutaciones GBA y Parkinsonismo atípico

- Estudio MSA multicéntrico (secuenciación regiones codificantes y vecinas a splicing: significado patogénico) 969 pacientes y 1509 controles.
- 17 vs 11 portadores (1.75 vs 0.73%)
- Demuestra **asociación entre mutaciones GBA y MSA**

Table 1. Demographic data of participants.

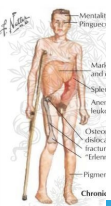
	Japanese series		European series		North American series	
	MSA patients	Control subjects	MSA patients	Control subjects	MSA patients	Control subjects
N	574	900	223	315	172	294
Age at onset	58.7, 8.7	NA	55.4, 8.3	NA	58.4, 9.5	NA
Age at examination	62.8, 8.3	51.1, 16.7	59.2, 8.0	58.9, 6.1	ND	65.2, 9.0
Sex (male/female)	306/268	434/466	138/85	150/165	103/69	156/138
Clinical subtype (MSA-C/MSA-P/Undefined)	403/141/30	NA	191/22/10	NA	52/107/13	NA

Values are presented as means and standard deviations. NA, not applicable; ND, not described; MSA-C, multiple system atrophy cerebellar subtype; MSA-P, multiple system atrophy parkinsonism subtype.

Ann Clin Transl Neurol. 2015 Apr;2(4):417-26. doi: 10.1002/acn3.185. Epub 2015 Feb 28.

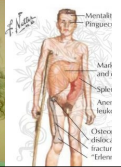
Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy.

Mitsui J¹, Matsukawa T¹, Sasaki H², Yabe I², Matsushima M², Dürr A³, Brice A³, Takashima H⁴, Kikuchi A⁵, Aoki M⁵, Ishiura H¹, Yasuda T¹, Date H¹, Ahsan B¹, Iwata A¹, Goto J¹, Ichikawa Y¹, Nakahara Y¹, Momose Y¹, Takahashi Y¹, Hara K⁶, Kakita A⁷, Yamada M⁸, Takahashi H⁷, Onodera O⁶, Nishizawa M⁶, Watanabe H⁹, Ito M⁹, Sobue G⁹, Ishikawa K¹⁰, Mizusawa H¹⁰, Kanai K¹¹, Hattori T¹¹, Kuwabara S¹¹, Arai K¹², Koyano S¹³, Kuroiwa Y¹⁴, Hasegawa K¹⁵, Yuasa T¹⁶, Yasui K¹⁷, Nakashima K¹⁷, Ito H¹⁸, Izumi Y¹⁹, Kajii R¹⁹, Kato T²⁰, Kusunoki S²¹, Osaki Y²², Horiuchi M²³, Kondo T²⁴, Murayama S²⁵, Hattori N²⁶, Yamamoto M²⁷, Murata M²⁸, Satake W²⁹, Toda T²⁹, Filla A³⁰, Klockgether T³¹, Wüllner U³¹, Nicholson G³², Gilman S³³, Tanner CM³⁴, Kukull WA³⁵, Stern MB³⁶, Lee VM³⁷, Trojanowski JQ³⁷, Masliah E³⁸, Low PA³⁹, Sandroni P³⁹, Ozellus LJ⁴⁰, Foroud T⁴¹, Tsuji S¹.



Gaucher y Parkinsonismo atípico

- Se han publicado síntomas de parkinsonismo atípico en series de pacientes de Gaucher (1 >>3)
- 1 caso clínico con diagnóstico PSP/CBD: demostración Gaucher subclínico



Gaucher y Parkinsonismo atípico

TABLE 1. Clinical features of previously reported GD type 1 parkinsonism patients with cognitive impairment or dementia

Gender	Age onset parkinsonism	Genotype	AJ, FH	Cognitive features	Supranuclear gaze abnormality	Other features	Pathology	Dopa response	GD phenotype; therapy	References
F	42	L444P/D409H +duplication	No	Dementia	Yes, absent H saccades	Axial dystonia	LB: Brainstem, HPC; SN neural loss	Poor	Hep, S, Hem; ERT	Tayebi et al., 2001 ⁸
F	47	N370S/N370S	Yes	MCI	Yes, "abnormal saccadic pursuit"	OCD	LB: Brainstem; SN neural loss	Poor	Hep, S	Várkonyi et al., 2003 ⁹
M	35	R463C/R120W	No, f-PD, f-GD	Memory loss	Yes, slowed H saccades	Bulbar palsy	Unk	No	Hep, S, Hem, B; ERT	Várkonyi et al., 2003 ⁹
M	48	N370S/c.84-85insG	No, f-GD	Dementia	No	No	Unk	Unk	Hep, B	Tayebi et al., 2003 ⁸
F	50	N370S/Unk	Yes, f-PD-D	Dementia	No	No	LB: Brainstem; SN neural loss	Poor	Hep, S	Tayebi et al., 2003 ⁸
M	60s	N370S/N370S	Yes, f-GD	Dementia	No	No	LB: Brainstem, HPC; SN neural loss	Poor	Hep, B, ERT	Tayebi et al., 2003 ⁸
M	40s	N370S/N370S	Unk	Dementia	No	No	Unk	Poor	S	Tayebi et al., 2003 ⁸
F	51	N370S/Unk	Unk, f-PD	Dementia	No	No	Unk	Poor	Unk	Göker-Alpan et al., 2004 ¹⁰
M	63	Unk	Unk, f-GD, f-PD	Dementia	Unk	No	Unk	Unk	Unk	Göker-Alpan et al., 2004 ¹⁰
Unk	60s	N370S/N370S	No	Dementia	Unk	Unk	LB: SN, cerebral cortex, HPC	Unk	Unk	⁶
Unk	40s	N370S/N370S	No	Dementia	Unk	Unk	LB: SN, cerebral cortex, HPC	Unk	Asymptomatic	⁶
M	44	N370S/c.84dupG	Yes	Dementia	Yes, slowed H saccades	Axial dystonia, myoclonus	Unk	Good	Hep, B	³
F	62	N370S/Unk	Unk	Dementia	No	No	LB: SN, cerebral cortex; GCells	Unk	Unk	⁴
F	53	D409H/L444P + duplication	Unk	Dementia	Yes, H	Myoclonus	LB: brainstem, HPC; Gcells	Unk	Unk	⁴
M	75	N370S/N370S	Unk	Dementia	No	No	LB SN; Gcells	Unk	Unk	⁴
M	54	N370S/N370S	Unk	Dementia	No	No	LB SN, cerebral cortex, HPC; Gcells	Unk	Unk	⁴
F	77	N370S/IVS4-2A.G; (-203)A.G	No	Dementia	Unk	Unk	Unk	Unk	S, B; ERT	⁵
F	56	N370S/L444P	No	Memory loss	No	Seizures	Unk	Good	Hep, Hem, B	³
M	50	N370S/N370S	Yes	MCI	No	Depression	Unk	Good	Hem	³
M	60	N370S/L444P	Yes	Dementia	Yes, V > H saccades, pursuit	Apraxia, myoclonus	Not applicable	Poor	Hep, S, Hem	Our patient

F, female; M, male; AJ, Ashkenazi Jewish ancestry; FH, family history; GD, Gaucher disease; Unk, unknown; f-GD, familial cases of GD; f-PD, familial cases of parkinsonism; f-PD-D, familial cases of parkinsonism with dementia; MCI, mild cognitive impairment; GA, supranuclear gaze abnormality; H, horizontal; V, vertical; OCD, obsessive compulsive disorder; LB, Lewy Bodies; SN, substantia nigra; HPC, hippocampus; Gcells, gaucher cells; Hep, hepatomegaly; S, splenomegaly; Hem, hematological abnormalities; B, bone disease; ERT, enzyme replacement therapy.



Gaucher y Parkinsonismo atípico

[Mov Disord](#). 2010 Jul 30;25(10):1506-9. doi: 10.1002/mds.23109.

Atypical parkinsonism with apraxia and supranuclear gaze abnormalities in type 1 Gaucher disease. Expanding the spectrum: case report and literature review.

[Alonso-Canovas A](#), [Katschnig P](#), [Tucci A](#), [Carecchio M](#), [Wood NW](#), [Edwards M](#), [Martínez Castrillo JC](#), [Burke D](#), [Heales S](#), [Bhatia KP](#)

PMID: 20629148 [PubMed - indexed for MEDLINE]



- Deterioro cognitivo C/SC: enlentecimiento cognitivo, atención, razonamiento abstracto, memoria trabajo, disfunción ejecutiva, afectación visuoconstructiva, reducción fluencia
- Sin respuesta a levodopa
- **trombopenia (56,000/dL) y neutropenia (4,100/dL)**
- RM atrofia temporal hipocampal, subocortical asimétrica
- Sin mutaciones LRRK2 o tau
- **GBA: heterocigoto compuesto (N370S/L444P, p.Asn409Ser/p.Leu483Pro)**
- **Glucocerebrosidasa casi indetectable, elevación chitotriodasa**



Gaucher y Parkinsonismo atípico

REVIEW

“Atypical” Atypical Parkinsonism: New Genetic Conditions Presenting With Features of Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, or Multiple System Atrophy—A Diagnostic Guide

Maria Stamelou, MD, PhD,^{1,2,3*} Niall P. Quinn, MD,¹ and Kailash P. Bhatia, FRCP¹

¹Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, UCL Institute of Neurology, London, United Kingdom

²Second Department of Neurology, Attiko Hospital, University of Athens, Greece

³Neurology Clinic, Philipps-University, Marburg, Germany



- Lentitud, aumento latencia sacadas horizontales (similar CBD)
- Lentitud sacadas verticales y disfunción cognitiva (similar PSP)
- Head thrusting (55%), ataxia (20%), epilepsia (16%), espasticidad (15%)
- Afectación sistémica (hepatoesplenomegalia, crisis de dolor óseo, anemia, trombopenia)



Gaucher y Parkinsonismo atípico

- **HIPÓTESIS:**

- Individuos **portadores de mutaciones en ambos alelos de GBA**, que pueden haberse mantenido **paucisintomáticos o asintomáticos a nivel sistémico**, pueden **debutar** en la edad media o avanzada de la vida con síntomas de **parkinsonismo atípico**

- **OBJETIVOS:**

- **Detección de individuos con parkinsonismo atípico (fenotipo PSP y DCB) y enfermedad de Gaucher tipo 1 subclínica**, definida por disminución de niveles de actividad enzimática sérica de b-glucosidasa y presencia de mutaciones en GBA.

- **DISEÑO:** Observacional, multicéntrico, transversal

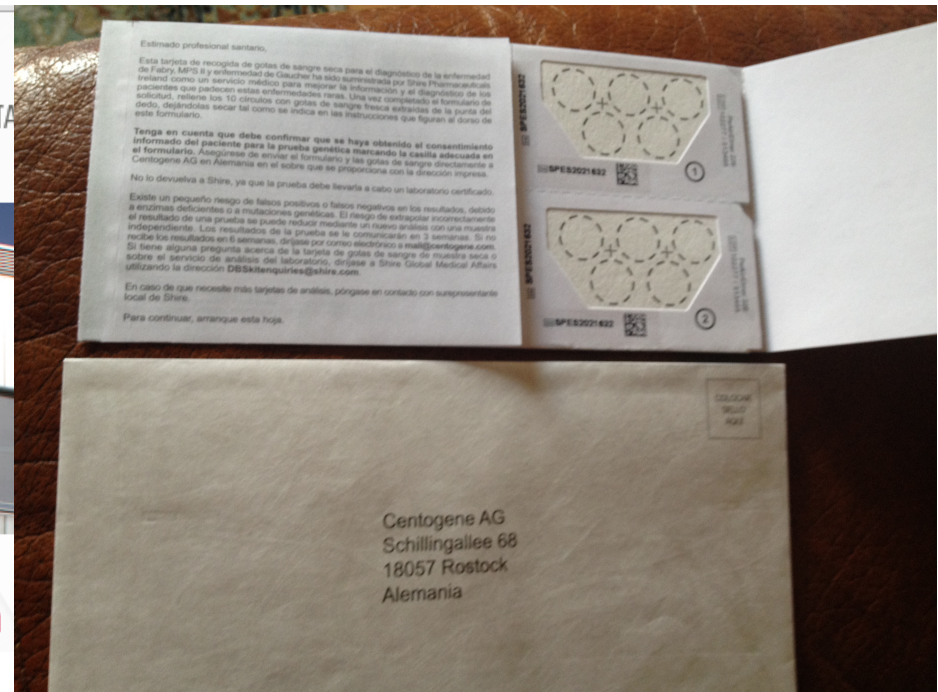
- **INCLUSIÓN:**

- Parkinsonismo atípico con criterios de PSP (NINDS) o DCB (Armstrong) posibles o probables e inicio > 18 años
- Puede asociar manifestaciones neurológicas típicas de Gaucher (crisis epilépticas, mioclonías, ataxia cerebelosa)



Gaucher y Parkinsonismo atípico

- **Despistaje de enfermedad de Gaucher:** (muestra sangre seca en kit específico extraída en consulta y remitida por correo)
- Niveles de B-glucosidasa ácida
- Secuenciación gen GBA en casos de niveles de actividad enzimática disminuida





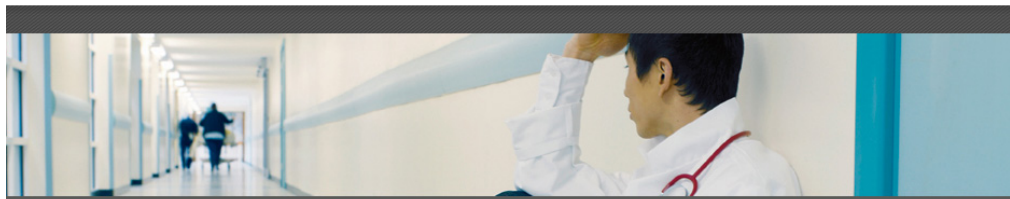
Gaucher y Parkinsonismo atípico

- Os invitamos a participar
- Especialistas de Neurología y Medicina Interna
- Apoyo de Shire

aracelialonsocanovas@gmail.com
utm.hrc@salud.madrid.org



Ser tan valerosos como
las personas a las que ayudamos



> Shire

▼ Áreas Terapéuticas

[Angioedema Hereditario](#)

[Colitis Ulcerosa](#)

[Enfermedad de Fabry](#)

[Enfermedad de Gaucher](#)

[Epilepsia. Crisis convulsivas agudas y prolongadas en niños y adolescentes](#)

Enfermedad Gaucher

La Enfermedad de Gaucher (EG) es la enfermedad de depósito lisosomal más común. La EG es un trastorno de baja prevalencia que se hereda de forma autosómica recesiva.

Se caracteriza por una deficiencia en la función del enzima catabólico β -glucocerebrosidasa que lleva a la acumulación de su sustrato, el glucocerebrósido, en el sistema fagocítico mononuclear. Este exceso de acumulación de glucocerebrósido en los macrófagos (conocidos como células de Gaucher) destruye la función celular, y posteriormente la función del órgano afecto, y conduce al desarrollo de la enfermedad. Existe un amplio rango de signos y síntomas que se pueden presentar desde la infancia temprana hasta la edad adulta.



MUTACIONES GBA, GAUCHER, EP, PA

ASINTOMÁTICO
SISTÉMICO
Y
NEUROLÓGICO

ASINTOMÁTICO
SISTÉMICO
CON
ENFERMEDAD DE
PARKINSON

CLÍNICA
SISTÉMICA
Y
ENFERMEDAD DE
PARKINSON

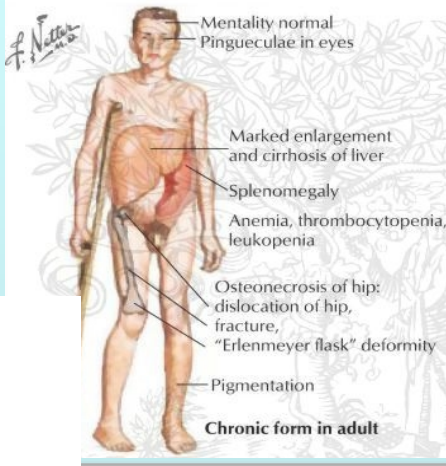
CLÍNICA
SISTÉMICA
Y
PARKINSONISMO
ATÍPICO

HETEROCIGOTOS
MUTACIONES "LEVES"

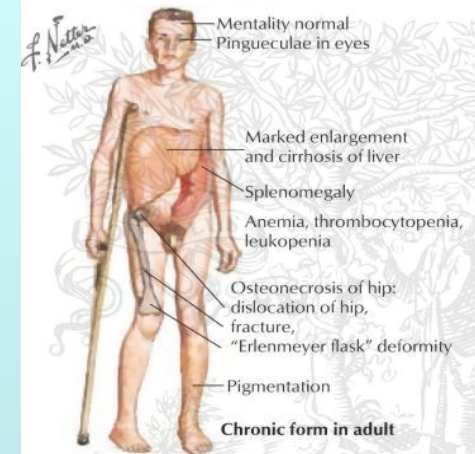
HOMOCIGOTOS
MUTACIONES "GRAVES"

¿ASINTOMÁTICO
SISTÉMICO
CON
PARKINSONISMO
ATÍPICO?
DCL
MSA

MUTACIONES
GBA



MUTACIONES
GBA

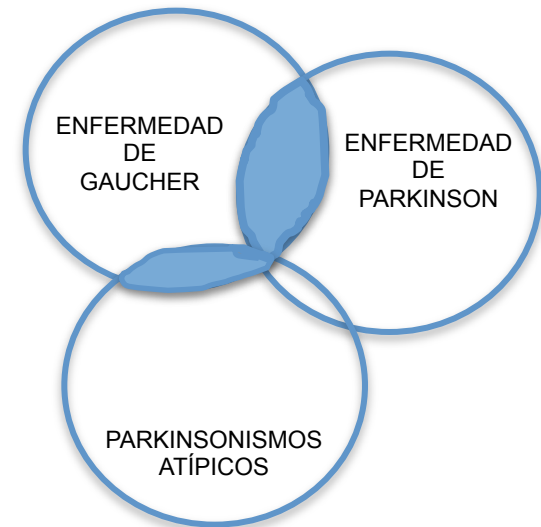


CONCLUSIONES (I)

- Las **mutaciones en GBA** son causa de enfermedad de **Gaucher**, con gran variabilidad fenotípica según el tipo de mutación y la actividad enzimática residual
- El estado de **portador de mutaciones en GBA** aumenta el riesgo de desarrollo de Enfermedad de Parkinson, siendo el **factor de riesgo genético más frecuente para EP** en la población general
- Los pacientes con enfermedad de **Gaucher tipo 1** tienen también mayor **riesgo de desarrollar EP**, lo que cuestiona la denominación "no-neuronopática"
- La EP asociada a mutaciones en GBA es **más precoz**, asocia más deterioro cognitivo y complicaciones no motoras que la esporádica, pero es **muy similar a la esporádica** tanto fisiopatológicamente como en AP
- El sustrato de esta asociación parece estar en **interacciones entre glucocerebrosidasa y sinucleína**

CONCLUSIONES (II)

- El estado de **portador de mutaciones en GBA** se ha relacionado **excepcionalmente** con mayor riesgo de parkinsonismo atípico (**AMS**)
- Los pacientes con enfermedad de **Gaucher tipo 1** pueden desarrollar **síntomas similares a parkinsonismos atípicos** (PSP, DCB) esporádicos, lo que cuestiona la denominación "no-neuronopática"
- Es posible que pacientes con enfermedad de **Gaucher tipo 1** subclínica u oligosintomática **debuten con clínica de parkinsonismo atípico**
- La investigación en este área abre una puerta a posibles **dianas terapéuticas**



**MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA
ATENCIÓN**