

# Alteraciones cognitivas en Parkinson Juvenil causado por la mutación C212Y en el gen Parkin.

## Cognitive alterations in juvenile Parkinson's disease caused by the C212Y mutation in the Parkin gene.

Sonia Moreno<sup>1</sup>, Omar Buriticá<sup>1</sup>, Alejandro Franco<sup>1</sup>, Nicolás Pineda<sup>3</sup>, William Arias<sup>2</sup>, Diego Sepúlveda<sup>1</sup>, Camilo Aguirre<sup>1</sup>, William Tamayo<sup>1</sup>, Santiago Uribe<sup>1</sup>, Gabriel Bedoya<sup>2</sup>, Andrés Ruiz-Linares<sup>4</sup>, Francisco Lopera<sup>1</sup>  
Universidad de Antioquia, University College

### ABSTRACT

In Antioquia, Colombia, four families have been reported with juvenile Parkinson's disease and carrying the C212Y mutation in the Parkin gene. For this study we selected a group of ten homozygous carriers of Parkin mutation C212Y with diagnosis of PD, and ten healthy relatives as controls. The neuropsychological evaluation revealed statistically significant differences between the two groups ( $p < 0.05$ ) in Minimal State Examination and in tests evaluating working memory and attention in which prolonged execution times and marked slowing down of information processing were observed. We suggest that the observed alterations could be considered as neuropsychological features of patients with the C212Y mutation in the Parkin gene, the phenotypic expression of which seems to be associated in this population with slow evolution, mild cognitive impairment and functional involvement.

**Key words:** Cognitive alterations, Familial Parkinson's disease, Juvenile Parkinson's disease, Mutation C212Y.

### RESUMEN

En Antioquia (Colombia) hay reportadas cuatro grandes familias afectadas con enfermedad de Parkinson Familiar Juvenil portadoras de la mutación C212Y en el gen Parkin. Nosotros seleccionamos un grupo de 10 sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson (EP), portadores de la mutación C212Y y un grupo de 10 familiares sanos (no portadores). En el ámbito neuropsicológico se evidencian diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ) en el minimal state, y en pruebas que evalúan la memoria inmediata y la atención, observándose tiempos prolongados de ejecución y marcada lentificación. Esta investigación sugiere que las alteraciones observadas podrían ser consideradas como rasgos neuropsicológicos de los pacientes con la mutación C212Y en el gen Parkin, cuya expresión fenotípica en esta población parece estar asociada con una lenta evolución y a deterioro cognitivo leve (DCL).

**Palabras clave:** Parkinson Juvenil, Parkinson Familiar, Parkin, Fenotipo Cognitivo.

---

Artículo recibido/Article received: Septiembre, 2010/September, 2010, Artículo aceptado/Article accepted: Noviembre, 2010/November, 2010

Dirección correspondencia/Mail Address:

Sonia Moreno. Group of Neuroscience. Medicine of Program, University of Antioquia. Email. [sonia.moreno@neurociencias.udea.edu.co](mailto:sonia.moreno@neurociencias.udea.edu.co)

1.Grupo de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, A.A. 1226 Medellín, Colombia.

2.Grupo de Genética Molecular, Universidad de Antioquia, AA 1226 Medellín, Colombia

3.Grupo de Mapeo Genético Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, AA 1226 Medellín, Colombia

4.Department of Genetics, Evolution and Environment University College London, United Kingdom.

INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOLOGICAL RESEARCH esta incluida en PSERINFO, CENTRO DE INFORMACION PSICOLOGICA DE COLOMBIA, OPEN JOURNAL SYSTEM, BIBLIOTECA VIRTUAL DE PSICOLOGIA (ULAPSY-BIREME), DIALNET y GOOGLE SCHOLARS. Algunos de sus articulos aparecen en SOCIAL SCIENCE RESEARCH NETWORK y está en proceso de inclusion en diversas fuentes y bases de datos internacionales.

INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOLOGICAL RESEARCH is included in PSERINFO, CENTRO DE INFORMACIÓN PSICOLÓGICA DE COLOMBIA, OPEN JOURNAL SYSTEM, BIBLIOTECA VIRTUAL DE PSICOLOGIA (ULAPSY-BIREME), DIALNET and GOOGLE SCHOLARS. Some of its articles are in SOCIAL SCIENCE RESEARCH NETWORK, and it is in the process of inclusion in a variety of sources and international databases.

## INTRODUCCION

En el Departamento de Antioquia (Colombia) se reportó la caracterización molecular del gen Parkin (Parkinson Juvenil Autosómico Recesivo, AR-JP) en cuatro familias antioqueñas de una población interna aislada (Pineda N. et. al. 2001), de las cuales tres estaban relacionadas. Dentro de ellas, se identificaron diez casos de Parkinson Juvenil Autosómico Recesivo, los cuales tenían ligamento al locus PARK2 localizado en la región 6q25.2-27, para una nueva mutación en el gen “*parkin*” (Mutación C212Y). Este importante hallazgo plantea múltiples interrogantes. Entre ellos, despierta un interés especial en el enfoque neuropsicológico ya que sería importante realizar una caracterización cognitiva de la muestra disponible de pacientes con el fin de obtener perfiles característicos de inicio temprano, que podrían apoyar los planteamientos acerca de la existencia de rasgos específicos neuropsicológicos en el parkinson juvenil.

Con relación a esta enfermedad, es importante destacar que su presentación clínica se sitúa antes de los 40 años de edad. Dentro de ésta, se consideran formas precoces o tempranas aquellas que tienen su inicio entre los 21 y los 40 años y, por otro lado, las formas juveniles comienzan antes de los 21, aunque su presentación es prácticamente excepcional (Jankovic & Mark S. 1998). A nivel clínico, parkinson juvenil autosómico recesivo está caracterizado por una lenta progresión, la presencia de distonía, ausencia de cuerpos de Lewy, fluctuaciones diurnas, una marcada respuesta a la levodopa y, con frecuencia, los síntomas son inicialmente unilaterales (Takahashi, H, et. al. 1994). Con relación a sus bases genéticas, se ha localizado la región 6q25.2-27 (PARK2) donde se halla el gen “*parkin*” (Yamamura, Y. 1993) y, adicionalmente, se han descrito mutaciones en el gen de alfa-sinucleína (G209A) en el cromosoma 4q21-q23 en varias familias con inicio precoz de la enfermedad y una rápida progresión de la misma (Bostantjopoulou, Z. et.al. 2001).

En general, los estudios alrededor de las características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson (EP) se han incrementando de manera significativa en los últimos años. El número de trabajos en los que se detalla el deterioro cognitivo y la demencia en la EP sugieren una gama amplia de déficit que van desde la alteración de la memoria y función ejecutiva hasta la presencia de cuadros demenciales característicos de las demencias subcorticales (Galvin, 2006). Las alteraciones neuropsicológicas y neuropsiquiátricas se observan desde etapas tempranas y presentan correlación con la severidad de los síntomas y la progresión de la enfermedad (Levin B.E, & Katzen H.L. 2005). Los estudios para la determinación de los patrones neuropsicológicos

específicos en la enfermedad de parkinson se han encaminado fundamentalmente hacia la observación de tres aspectos: las bases fisiopatológicas y su relación con los trastornos cognitivos, el estudio de pacientes con trastornos cognitivos específicos y, por último, el estudio de pacientes que presentan demencia (F.Ostrosky-Solis. 2000). La mayoría de los trabajos realizados describen alteraciones cognitivas asociadas a EP en pacientes con inicio a partir de los 50 años, origen idiopático y de presentación esporádica, mostrando un patrón cognitivo que involucra, déficit en la función ejecutiva (secuenciación, logro de objetivos), la memoria de trabajo y funciones visuoespaciales (Galvin, 2006; Levin et. Al., 2005; Crristopher, et.al., 2003). También, de manera frecuente se presentan trastornos del estado de ánimo siendo de alta frecuencia la presencia de depresión (Jennifer S.A., et. al, 2008; Caballol et.al, 2007). Al respecto, varios estudios relacionan el compromiso cognitivo observado con los años de escolaridad y la duración de la enfermedad (Nagaendran Kandiah, et.al., 2009), la presencia de depresión (Nation, et.al., 2008), el manejo farmacológico y el compromiso motor (IacemaLeroi , et.al., 2006).

Aunque los casos familiares de inicio temprano han despertado gran interés en los genetistas (Vincenzo Bonifati.,2007; Anette Schrag, et.al 2006; B. R. Benbunan, et.al., 2004), no se ha prestado la misma atención al estudio de las manifestaciones cognitivas en estos pacientes. En la literatura apenas se han descrito los patrones de deterioro cognitivo específicos que permitan establecer diferencias entre las manifestaciones que ocurren de manera precoz y tardía, y entre las formas familiares o esporádicas. Los reportes han descrito los perfiles clínicos de pacientes de inicio precoz y de origen genético –autosómico dominante– (en el gen de alfa-sinucleína), sugiriendo que los déficit encontrados tienen características similares a los observados en parkinson de inicio tardío y origen idiopático (Bostantjopoulou, Z, et.al 2001; F. Ostrosky-Solis. 2000), déficits en la memoria, las habilidades visoconstruccionales y las funciones ejecutivas, (Bostantjopoulou, Z, et.al 2001). Otros estudios informan que los pacientes con aparición temprana y mutaciones en el gen Parkin no tienen deterioro cognitivo, incluso con largo tiempo de evolución de la enfermedad (E. Lohmann et.al 2009). Las evidencias sobre la existencia de déficit cognitivo en presencia de mutaciones en el gen Parkin de inicio juvenil y de formas familiares aún son escasas (Bostantjopoulou, Z, 2001; Galvin, 2006; Nagaendran Kandiah, 2009; Anette Schrag, 2006).

## PACIENTES Y MÉTODO

El estudio desarrollado fue de tipo observacional, analítico y transversal. La muestra estaba compuesta por un grupo de 10 personas con diagnóstico clínico y molecular

de Enfermedad de Parkinson y un grupo de 10 familiares sanos no portadores.

Para la inclusión en el grupo de afectados se exigía que el sujeto fuera portador de la mutación C212Y del gen parkin. Los criterios de inclusión en el grupo no portador fueron tanto pertenecer a las familias portadoras como ser asintomático y no-portador (Véase Figura 1).

Figure 1. *Familia PKJ1 Familia con Parkinson Juvenil incluidos en este informe. Los portadores de la mutación C212Y del gen Parkin aparecen en la gráfica con los símbolos llenos y los símbolos vacíos corresponden a los individuos no afectados. Debajo de cada uno de los símbolos se proporciona: a) número de código individual ; B) edad .actual y C) edad de inicio de la enfermedad.- en paréntesis-*

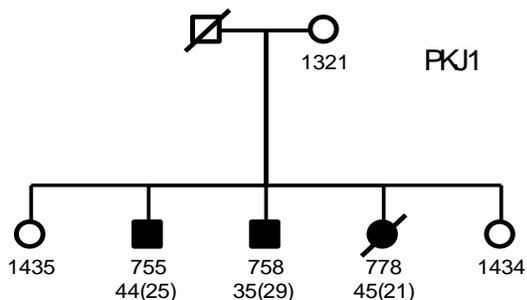
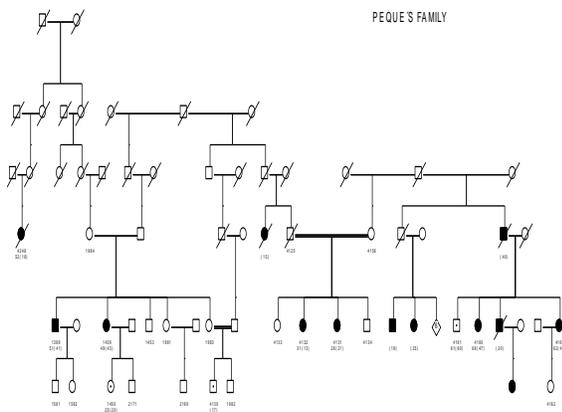


Figure 2. *Familia procedente de Peque, con Parkinson Juvenil, portadores de la mutación C212Y en el gen Parkin En la gráfica los símbolos llenos indican los pacientes afectados y los símbolos vacíos los no afectados. La información que se proporciona debajo de cada símbolo corresponde a: A) número del código individual; B) edad actual, y C) edad de inicio de la enfermedad. -en paréntesis-*



Los procedimientos que se llevaron a cabo con todos los participantes en el estudio fueron: 1) Inicialmente se les explicaba el propósito de la evaluación y se les solicitaba su consentimiento para participar en la investigación de acuerdo al protocolo de Consentimiento Informado aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Antioquia; 2) Evaluación neurológica para confirmar los criterios de inclusión tanto en los sujetos portadores como en los no portadores; y 3) Evaluación neuropsicológica a los sujetos de ambos grupos mediante la aplicación individual de una batería de test neuropsicológicos, escalas funcionales y del estado de ánimo.

Los instrumentos neurológicos utilizados incluyeron la escala UPDRS y la Escala de Hoehn y Yard. Entre los instrumentos neuropsicológicos que se aplicaron se incluyó la batería de evaluación del CERAD integrada por las siguientes pruebas: Test de Fluidez Verbal (animales), Test de Denominación, Minimal State, Lista de palabras (evocación y reconocimiento de una lista de palabras), Praxis Constructivas (copia y evocación), Test de Cancelación de la "A", Figura Compleja de Rey-Osterrieth (copia y evocación), Test de Fluidez Verbal Fonológica (letra F), Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (versión corta), Trail Making Test (Parte A), Prueba de Cálculo Mental (WAIS) y el Test de Raven (parte A). Adicionalmente, se aplicaron la Escala de Depresión de Yesavage, un cuestionario para evaluar las quejas de memoria, tanto al paciente como a un familiar directo, y las escalas funcionales: Barthel, Katz, Lawton-Brody y la escala de Sholud y Fahn.

Los resultados de ambos grupos de sujetos en las diferentes pruebas neuropsicológicas aplicadas se compararon mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para dos muestras independientes, tomando en consideración el nivel de significación  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### Características clínicas y sociodemográficas

La muestra de enfermos estaba compuesta por 3 hombres y 7 mujeres pertenecientes a áreas rurales de la región. El rango de edad se situó entre los 13 y los 47 años, y un promedio de escolaridad de 5 años. La edad de inicio promedio de la enfermedad fue de 31 años (12,1) y el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 15,7 años.

### Características neurológicas

Los pacientes presentaron como síntomas iniciales de la enfermedad: temblor de reposo, diskinesia y trastornos

de la marcha con curso lento. Como signos parkinsonianos se observaron temblor, trastornos de la marcha y rigidez. Las escalas UPDRS y Hoehn y Yard van desde el estadio I hasta el estadio V. La escala de UPDRS se encuentra entre valores que van de 40 a 168 (Véase Tabla 1)

*Características neuropsicológicas*

Los resultados de los sujetos evaluados con enfermedad de Parkinson Juvenil, con respecto al grupo de familiares no afectados, muestran diferencias estadísticamente significativas en la ejecución de pruebas de rastreo cognitivo general (minimental state), en atención sostenida (con prolongados tiempos de ejecución en la Prueba de Cancelación de la A), en la memoria verbal de evocación a corto plazo de una lista de palabras, compromiso en las escalas funcionales Katz, Lawton – Brody y la escala de Shoulson y Fahn (Véase Tabla 2), observándose incluso un caso de demencia.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p<0.05) entre ambos grupos en relación a las pruebas que evalúan el razonamiento abstracto (Test de Raven), la fluencia fonológica (letra F), las praxias constructivas (Figura Compleja de Rey-Osterrieth, copia y evocación), la lectura, y el cálculo mental. En ambos grupos, el rendimiento en estas pruebas fue adecuado.

Por otro lado, aunque no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, sí son destacables a nivel clínico las diferencias encontradas entre el grupo de afectados con respecto al grupo no portador en

pruebas que evalúan la memoria visual inmediata, la fluidez semántica y en el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin, en el sub-apartado número de categorías.

**DISCUSIÓN**

El objetivo del presente estudio fue realizar la caracterización clínica, neurológica y neuropsicológica de una muestra de 10 sujetos (3 hombres y 7 mujeres), pertenecientes a cuatro familias portadoras de la mutación C212Y en el gen Parkin reportada en Antioquia, Colombia (Pineda,N.,et.al. 2001). Los resultados obtenidos en estos pacientes muestran un rango de edad entre los 13 y 47 años, y un promedio de escolaridad de 5 años.. La edad de inicio promedio de la enfermedad de 31 años (12.1) y un tiempo medio de evolución de 15,7 años (8.8).Estos datos sugieren tanto el inicio temprano como la lenta evolución de la enfermedad en el grupo evaluado, lo cual es coherente con los datos obtenidos por otros autores acerca del parkinson juvenil (Takahashi, H. et. al. 1994; Bostantjopoulou, Z et.al.2001).

Los signos clínicos neurológicos observados son de inicio unilateral con temblor, rigidez, distonía, trastorno de la marcha, predominando estos signos tanto en el inicio de la enfermedad como en etapas posteriores, con buena respuesta a la levadopa. Llama la atención la presencia de un paciente con demencia cuya edad de inicio fue de 18 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 34 años. Esta paciente muestra características clínicas muy similares a los demás pacientes pero con un deterioro cognitivo significativo.

Tabla 1. *Características neurológicas*

Característica Clínica	1897	755	778	4248	4132	4131	4160	4163	1439	1369
	PKJ1	PKJ1	PKJ1	PKJ3	PJK6	PKJ6	PKJ7	PKJ7	PKJ3	PKJ3
Edad Inicio promedio en años	29	26	30	18	13	21	47	40	39	41
Inicio de distonía	29	29		NO	13	NO	47	NO	NO	NO
Inicio de temblor	NO	23	30	18	13	21	47	40	39	41
Inicio de Rigidez	29	23	30	18	13				43	41
Duración promedio en años (rango)	6	22	18	34	18	5	21	20	9	11
Bradicinesia	SI									
Buena respuesta a L-Dopa	SI	SI			SI			SI	SI	SI
Discinesia	SI	SI		SI		NO			NO	NO
Fluctuaciones	SI								NO	NO
Hiperreflexia en miembros inferiores	NO	NO		SI	SI	SI	NO		SI	NO
Disartria	NO	NO	SI	NO						
EstadíoHoehn y Yahr	II	II	V	V	V	II	V	IV	I	I

Escala de Deterioro global (GDS)	1	3	4	5	4	1	4	3	2	1
Actividades Funcionales Diarias ( Barthel /50)	50	50	15	20	0	50	5	45	50	50
Escala funcional Schaab /13	13	8	3	0	1	11	1	7	13	13
Minimental (MM/30)	30	27	19	13	23	27	22	23	24	28
Depresión	NO	SI	SI	SI	SI	SI		SI	NO	NO
Alteración de Comportamiento	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Historia de Déficit de Atención e Hiperactividad	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Alcoholismo y/o drogadicción	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Efecto de sueño										
TAC de cráneo	RM OK			RM OK						

\* TAC con calcificaciones difusas y lesión quística hemisferio cerebeloso izquierdo (**Neurocisticercosis**)

Tabla2. *Características neuropsicológicas*

	Media DS Casos	Media DS Controles	Z	Valor p
Edad de inicio	31 (12.1) (13-47)	-	-1.135	.280
Tiempo de evolución	15.7 (8.8) (5-35)	-	-1,548	.149
Escolaridad	5 (3.4) (2-11)	7.8 (3.8) (5-14)	-.960	.353
<b>PRUEBAS</b>				
Fluidez fonológica			-0,4	0.696
Minimental	23.7 (4.9)	28,2 ( 2.1)	-2,6	<b>0.009*</b>
Cancelación A	14.3 (2.3)	14.9 (1.7)	-0,5	0.713
Cancelación A omisiones	1.7 (2.3)	1.1 (1.7)	-0,5	0.713
Cancelación A tiempo	100.7(52.3)	48.9 (25.5)	-2,3	<b>0.016*</b>
Raven	8.0 (2.5)	7.7 (3.0)	-0,1	0.887
Figura Rey copia	19.3 (7.9)	23.9 (6.4 )	-1,5	0.147
Figura Rey evocación	11.8 (6.7)	13.1 (10.5)	-0,1	0.958
Tres frases	1.3 (1.3)	2.1 (1.0)	-1,1	0.165
Fas semántico	13.1 (6.8 )	14.6 (3.2)	-0,6	0.579
Denominación	10.4 (4.2 )	11.6 (3.6)	0,5	0.631
Lista de palabras	9.9 (5.2)	13.7 (3.6)	-1,6	0.123
Evocación lista de palabras	3.1 (2.4)	5.8 (2.3)	-2,2	<b>0.029*</b>
Intrusiones evocación	0.2 (0.6)	0.4 (0.7)	-1,0	0.529
TMT tiempo	134.5 (99.4)	75.6 (27.7)	-0,8	0.428
Praxias constructivas (copia)	7.7 (3.5)	9.2 (1.9)	-0,9	0.417
Praxias constructivas (evocación)	6.0 (3.8)	7.5 (2.9)	-0,9	0.417

Aritmética	6.1 (2.6)	6.5 (2.5)	-0,3	0.762
Wisconsin (aciertos)	22.0 (8.5)	21.6 (7.9)	-0,1	0.958
Wisconsin (errores)	26.0 (8.5)	26.4 (7.9)	-0,1	0.958
Categorías	2.5 (1.9)	2.7 (1.3)	-0,6	0.635
Respuestas Perseverativas	18.5 (6.4)	17.7 (7.7)	-0,5	0.635
Índice de conceptualización	9.7 (4.1)	12.8 (10.4)	-0,2	0.875
Wisconsin (ensayos)	48	48	0,0	1.000
QM (familiar)	10.1 (7.7)	22.0 (7.1)	-1,9	0.073
QM (paciente)	17.7 (10.0)	19.8 (11.2)	-0,4	0.720
Yesavage	8.9 (6.0)	4.1 (3.4)	-1,7	0.095
Barthel	30.4 (21.9)	50 (50.0)	-2,5	0.063
Katz	2.1 (2.7)	0 (-)	-2,6	<b>0.043*</b>
Lawton-Brody	19.1 (9.5)	8.1 (0.3)	-2,7	<b>0.017*</b>
Shoulson y Fahn	6.9 (5.0)	13 (13.0)	-3,4	0.002*

Nuestros pacientes con un rango de edad de inicio tan amplio (13-47 años), muestran un comportamiento similar en cuanto a su fenomenología clínica a través del tiempo. Los rangos en la escala de Hoehn y Yard, van desde el estadio I al V y en la escala UPDRS valores entre 40 y 168. Estos hallazgos muestran concordancia con los reportados en la literatura en pacientes con Parkinson Juvenil Familiar (Takahashi, H. et. al. 1994; Yamamura, Y. (1993).

Con relación a la caracterización neuropsicológica, el fenotipo clínico de los pacientes con enfermedad de Parkinson Juvenil, muestra compromiso de funciones cognitivas. Se encuentra con significancia estadística el minimental state, prueba de rastreo cognitivo general, sugiriendo deterioro en estos pacientes. En estudios con una base amplia de pacientes, se observan dificultades cognitivas al comienzo de la enfermedad encontrándose bajos puntajes en minimental y realizando evaluaciones a través del tiempo, una disminución de 1 punto anual (Braak H. et.al., 2006), sugiriendo que puede ser una medida útil en el seguimiento de la cognición en la EP (Aarsland, D. et.al. 2004)

De otro lado, los hallazgos muestran déficit en la atención de tipo sostenido con tiempos prolongados de ejecución y marcada lentificación. Las ejecuciones en la prueba de Cancelación de la A (tanto omisiones como tiempo) se observan comprometidas. En comparación con este resultado, los estudios llevados a cabo en pacientes con EP de origen idiopático y de edades variables, reportan alteraciones de la atención a diversos niveles. Estudios en población tardía y esporádica asociaron este déficit con una mayor tasa de deterioro cognitivo en pacientes con demencia y EP, sugiriendo que el deterioro de esta función puede predecir el decremento cognitivo posterior, (J.P. Taylor. et.al.,2008). Algunos autores (E. Alonso-Prieto.

et.al., 2003; Muslimovic. D. et. al., 2007), informan un compromiso de la atención desde las fases tempranas de la enfermedad consistente en una significativa dificultad en el mantenimiento y cambio atencional de manera flexible (E. Alonso-Prieto. et. al., 2003). Otros estudios (Galvin.et.al., 2006; B. Borróni. et.al.,2008; Cristopher et.al.,2003) encuentran déficits de la atención secundarios o ligados al compromiso de las funciones ejecutivas, las cuales están mediadas por los lóbulos frontales fundamentalmente.

Por otra parte, se evidencia un pobre desempeño de los portadores en algunas pruebas que evalúan la memoria a corto plazo, como observamos en pruebas de evocación de una lista de palabras, en la que se requiere el uso de estrategias para el aprendizaje de la información y su recuperación. Estos hallazgos muestran diferencias con los subgrupos particulares de pacientes en poblaciones con EP en su mayoría de origen idiopático en los que se observan déficits en relación a la memoria lógica visual inmediata pero no con respecto a la evocación (Ostrosky,2000; Cristopher et.al. 2003; E.Alonso-Prieto. 2003). Nuestros hallazgos concuerdan con algunos estudios realizados en inicios tempranos de la enfermedad y poblaciones tardías e idiopáticas (Benbunan et.al., 2004; Muslimovic. D. et.al 2007), en donde se observan déficits de la memoria a corto plazo, en grado variable en la memoria remota y en la memoria procedimental (E.Lohmann.et.al.2009).

De manera más específica, podría considerarse que los estudios desarrollados con poblaciones de pacientes con EP de origen genético e inicio juvenil reportan alteraciones cognitivas en los dominios de la memoria, las habilidades visoconstructivas y la función ejecutiva (Bostantjopoulou, Z et.al., 2001). A diferencia de estos resultados, en nuestro grupo de pacientes no se evidencian alteraciones en las pruebas que evalúan las habilidades visoconstruccionales

(Figura Compleja de Rey-Osterrieth, praxias del CERAD) ni en las funciones ejecutivas (Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, Prueba de Fluidez Fonológica), este hallazgo concuerda con estudios de poblaciones con y sin mutaciones en el gen Parkin, los cuales refieren ejecuciones normales en memoria episódica y pruebas de funciones ejecutivas (Christopher et.al., 2003). Se observa un esperable compromiso funcional consecuente a la enfermedad, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las escalas de Katz, Lawton-Brody y Shoulson y Fah. El tiempo de evolución en estos pacientes es de 15 años con curso lento y progresivo.

En conclusión los pacientes con Parkinson juvenil por la mutación C212Y en el gen Parkin presentan, un cuadro de inicio unilateral con presencia de temblor, rigidez, distonía, una lenta progresión y un inicio precoz. Se evidencia en nuestro estudio un patrón de deterioro cognitivo y funcional que sugiere un perfil característico de un grupo de pacientes con manifestaciones juveniles de formas familiares portadoras de mutaciones asociadas al gen *Parkin*. La expresión fenotípica en esta población, por tanto, parece estar asociada a la edad temprana del inicio de la enfermedad, su lenta evolución, el compromiso cognitivo leve y el déficit funcional. Estos hallazgos resultan de interés para llevar a cabo de manera más amplia, descripciones cognitivas de pacientes con parkinson juvenil familiar para obtener perfiles cognitivos específicos que permitan establecer relaciones de sujetos afectados por un inicio juvenil vs. tardío, las variables idiopático vs. familiar, y las expresiones de mutaciones específicas que podrían apoyar los planteamientos sobre la existencia de rasgos característicos a nivel neuropsicológico. El hallazgo de nuevos casos de esta mutación y de otras poblaciones de inicio precoz, permitirá ampliar los estudios iniciados con este reporte.

Trabajo financiado por COLCIENCIAS proyecto 11150416385 y la Fundación Parkinson Fox al grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia y Departamento de Genética Humana de la Escuela de Medicina Imperial College-Londres.

## BIBLIOGRAFÍA

Aarsland D, Andersen K, Larsen J P (2004). The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1906-1911

Anette Schrag, Jonathan M. Schott. (2006). Epidemiological, Clinical and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *The Lancet Neurology*, Vol 5; 4 pp 355 – 363.

B. R. Benbunan, A. D. Korczyn;, and N. Giladi. (2004) Parkin mutation associated parkinsonism and

cognitive decline, comparison to early onset Parkinson's disease. *J Neural Transm* (2004) 111: 47–57

B. Borróni.M.Turla, V. Vertáís, C Agosti, N. Gilberto, A. Padovani (2008). Cognitive and behavioral assessment in the early stages of neurodegenerative extrapyramidal syndromes. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 47(2008) 53-61

Bostantjopoulou, Z. Katsarou, A. Papadimitriou, V. Veletza, G. Hatzigeorgiou, A. Lees. (2001). Clinical Features of Parkinsonian Patients with the alfaSynuclein (G209A) Mutation. *MovDisord* 2001; 16:1007-1013.

Braak H,Rüb U, Del Tredici K. E.Alonso-Prieto. (2003) Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. *J NeurolSci* 2006; 248: 255-258

Cristopher I. Higginson, David S. King, Daw Levine, Vicki L. Wheelock,Nuny O. Khamphay, Karen A Sigvardta.(2003) The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. 2003

E.Alonso-Prieto, E.M. Esteban, C. Trujillo-Matienzo, G.E. Lara-Fernández,T. Roussó-Viota, A. Cordero-Eiriz.(2003) Alteraciones específicas de la atención en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurología* 2003;36(11):1015-1018

E. Lohmann, S. Thobois, S. Lesage, E. Broussolle, S. Tezenas du Montcel, M. J. Ribeiro, P. Remy, A. Pelissolo, B. Dubois, L. Mallet, P. Pollak, Y. Agid, A. Brice and E. Lohmann, S. Thobois, S. Lesage, E. Broussolle, S. Tezenas du Montcel. (2009) A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without Parkin mutations. *Neurology* 2009;72;110-116

F.Ostrosky-Solis. (2000) Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurología*.2000;30(8):788-796

Galvin, James E. (2006). Cognitive Change in Parkinson Disease. *Alzheimer Disease Association Disorder*. Vol 20 N.4 2006

IacemaLeroi,, Deborah Collins , Laura Marsh. (2006) Non-dopaminergic treatment of cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: A review. *Journal of the Neurological Sciences* 248 (2006) 104 – 114

J-P Taylor, E N Rowan, D Lett, J T O'Brien, I G McKeith and D J Burn . Poor attentional function predicts cognitive decline in patients with non-demented Parkinson's disease independent of motor phenotype. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2008;79:1318-1323

- Jankovic & MarkS. (1998). *Textbook of clinical Neurology*. Gotees, C.G. & Pappert, E.J. (ed), pp 655-679 (W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1998).
- Jennifer S.A.M. Reijnders, MA, Uwe Ehrt, MD, Wim E.J. Weber, MD, PhD, Dag Aarsland, MD, PhD, and Albert F.G. Leentjens, MD, PhD (2008). A Systematic Review of Prevalence Studies of Depression in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* Vol. 23, No. 2, 2008, pp. 183-189
- Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ, Bhatia KP, Quinn N. *Parkin disease: a phenotypic study of a large case series*. *Brain*. 2003 Jun; 126(Pt 6):1250-1.
- Levin B.E, Katzen H.L. (2005) Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. *Advances in neurology* (2005) ; 96:84-94
- Muslimovic D, Schmand B, Speelman JD, de Haan R.J. (2007) Course of cognitive decline in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 920-932
- Nagaendran Kandiah, Kaavya Narasimhalu, BA Puay-Nigoh Lau, Soo-Hoom Seah, Wing Lokau, Louis C. S. Tan. (2009). Cognitive decline in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; Vol 24;4; pp 605-608
- Nation DA, Katzen HL, Papapetropoulos S, Scanlon BK, Levin BE. (2009) Subthreshold depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009
- Nuria Caballol, Maria J. Marti, Eduardo Tolosa (2007). Cognitive Dysfunction and Dementia in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* Vol. 22, Suppl. 17, 2007, pp. S358-S366
- Oliver Riedel, Jens Klotsche, Annika Spottke, Günther Deuschl, Hans Förstl, Fritz Henn, Isabella Heuser, Wolfgang Oertel, Heinz Reichmann, Peter Riederer, Claudia Trenkwalder, Richard Dodel, Hans-Ulrich Wittchen. (2008). Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *Journal Neurol* (2008) 255:255-264
- Pineda N., Carvajal L., Buriticá O., Moreno S., Uribe C., Pineda D., Toro M., García F., Arias E., Bedoya G., Lopera F., Ruiz, A. (2001). A novel Cys 212 Tyr founder mutation in parkin and allelic heterogeneity of juvenile Parkinsonism in population from North West Colombia. *Neuroscience Letters* 290 (2001) 87-90.
- Takahashi, Ohama, E. Suzuki, S., Horikawa, Y., Ishikawa, A., Morita, T., S. & Ikuta, F. (1994). Familial juvenile parkinsonism: clinical and pathologic study in a family. *Neurology*, 44 (1994) 437-441.
- Vincenzo Bonifati. (2007) *Genetics of Parkinsonism*. *Parkinsonism and Related Disorders* 13 (2007) S233-S241
- Yamamura, Y. (1993) early onset parkinsonism with diurnal fluctuation-clinical and pathological studies (in Japanese). *Rinshoshinkeigaku* 33:491-496.