

Evaluación de la penetrancia de *LRRK2* G2019S

Relevancia para el consejo genético en la enfermedad de Parkinson

S. Goldwurm, MD, PhD; M. Zini, MD; L. Mariani, MD, PhD; S. Tesei, MD; R. Miceli, PhD; F. Sironi; M. Clementi; V. Bonifati, MD, PhD, y G. Pezzoli, MD

Resumen – Se presentan los resultados de un estudio familiar sobre la penetrancia de *LRRK2* G2019S en la enfermedad de Parkinson. Se estudiaron 19 familias identificadas a partir del análisis de pacientes consecutivos no relacionados. La incidencia acumulada de la enfermedad fue del 15% a los 60 años, del 21% a los 70 años y del 32% a los 80 años. Este estudio, al minimizar el sesgo de selección, proporciona estimaciones precisas de la penetrancia de G2019S.

NEUROLOGY 2007;68:1-1

El gen de la cinasa de repeticiones ricas en leucina 2 (*LRRK2*) se asocia a la enfermedad de Parkinson (EP) esporádica y autosómica dominante¹. Su mutación más común, G2019S, tiene una elevada frecuencia, que varía considerablemente entre distintas poblaciones (desde menos del 1% en la población asiática hasta un sorprendente 30-40% en árabes del norte de África y judíos asquenazíes, mientras que en Europa oscila entre el 1 y el 9%)². El descubrimiento de *LRRK2* y, en particular, de su mutación común hizo surgir el debate sobre las pruebas genéticas presintomáticas en la EP. En este contexto, una evaluación precisa de la penetrancia de *LRRK2* G2019S (es decir, la probabilidad de que los portadores de G2019S desarrollen EP) es esencial para el consejo genético.

Se presentan aquí los resultados de un estudio de base familiar sobre la penetrancia de G2019S en familias de una gran serie consecutiva de pacientes italianos con EP.

Métodos. Se identificaron portadores de la mutación *LRRK2* G2019S a partir del análisis de 1.092 pacientes con EP consecutivos no relacionados entre sí que habían contribuido al Banco de ADN del Instituto de Parkinson (Istituto Clinici di Perfezionamento, Milán), un centro de referencia para los trastornos del movimiento. A los pacientes atendidos en el instituto, se les informó de la iniciativa por medio de un folleto explicativo, y luego decidieron libremente participar o no. No se seleccionó a los pacientes inscritos en el proyecto del Banco de ADN (es decir, fueron incluidos con independencia de su historia familiar de EP y su edad al comienzo de la enfermedad). Entre los 1.092 pacientes con EP, 659 eran de sexo masculino (60,3%); la edad media al inicio de la enfermedad era de 54,23 años (rango, 14-82); la duración media de la enfermedad era de 11,03 años (rango, 1-56), y 143 (13,1%) tenían como mínimo un familiar de primer grado afectado. Se han publicado con anterioridad detalles más pormenorizados de esta serie^{3,4}. Dentro de esta población, se encontraron 19 (1,74%) portadores de G2019S (probandos)⁴. En todos los casos, la mutación estaba presente en el haplotipo fundador más habitual descrito hasta entonces, lo que implica que la mutación se originó en un único ancestro común y luego se transmitió a los descendientes y se diseminó en diferentes poblaciones⁵.

Se investigó a los familiares de los probandos para averiguar su estado en relación con la mutación G2019S y la enfermedad. La presencia de EP se valoró mediante anamnesis y exploración física. El diag-

nóstico clínico de EP se estableció de acuerdo con los criterios del UK PD Society Brain Bank⁶, pero suprimiendo la historia familiar de EP como criterio de exclusión. La mutación G2019S en el ADN se evaluó tal como se ha descrito anteriormente⁴.

Además, con el fin de ampliar el tamaño de la muestra para la estimación de penetrancia, y a sabiendas de que la mutación era heredada, se consideró como presunto portador a uno de los padres del probando para cada familia. Sólo se incluyó a uno de los padres cuando se disponía de información fidedigna sobre ambos. Se asumió que el portador parental de la mutación era el progenitor afectado por EP o, en caso de que ninguno de los padres estuviera afectado, el progenitor que hubiera fallecido a una edad más temprana. En los padres de probandos que no pudieron ser sometidos a exploración neurológica, se asumió que estaban afectados por EP si existía un diagnóstico previo o podía documentarse la prescripción de terapia dopaminérgica.

La penetrancia génica se estimó a partir de la incidencia acumulada de EP para cada edad según el método de Kaplan-Meier, considerando la edad al inicio de la enfermedad como la variable de tiempo. En los individuos sin enfermedad, el tiempo se censuró a la edad del último contacto o a la edad del fallecimiento. Los probandos fueron excluidos del análisis, ya que habían sido seleccionados precisamente por su estado de enfermedad y, por tanto, podían dar lugar a un sesgo de sobrestimación.

El proyecto fue aprobado por el comité ético local, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

Resultados. Sesenta y dos familiares de probandos aceptaron someterse al análisis para la mutación G2019S, de los que 33 resultaron portadores. Otros tres individuos eran portadores obligados, y 15 fueron elegidos entre los padres de probandos. Por consiguiente, la población investigada incluyó un total de 51 individuos, de los cuales 30 eran hombres y 21 eran mujeres.

En la tabla 1 se muestran detalles sobre el número de pacientes con EP y las estimaciones de penetrancia. En conjunto, 10 individuos (siete hombres, tres mujeres) estaban afectados por EP, con una edad de inicio de la enfermedad que variaba de 47 a 83 años. La figura 1 muestra la curva de penetrancia estimada en los familiares evaluados y portadores obligados; la penetrancia llegó al 32% a los 80 años. Al incluir a los 15 padres de probandos en los que la información médica era menos fiable, las estimaciones de penetrancia fueron similares a las constatadas en el grupo anterior (tabla 1).

Tabla 1 Estimaciones porcentuales de penetrancia (IC del 95%) según la edad

Grupos analizados	n	n con EP	Edad (años)			
			50	60	70	80
(A) Familiares evaluados y portadores obligados	36	6	–	15 (6-35)	21 (11-42)	32 (18-52)
(B) Incluyendo 15 padres de probandos	51	10	2 (0,4-15)	17 (9-31)	27 (17-41)	33 (22-48)

IC = intervalo de confianza; EP = enfermedad de Parkinson.

Entre los 33 portadores de G2019S evaluados, cinco eran mayores de 75 años (76, 82, 84, 86, 89) y no presentaban signos de enfermedad en la exploración neurológica. Ninguno de los 29 familiares no portadores estaba afectado por EP o parkinsonismo.

Comentario. Este estudio ha estimado la penetrancia de *LRRK2* G2019S en una muestra de base familiar identificada a partir de una gran serie consecutiva no seleccionada de pacientes con EP. En este contexto, los portadores de G2019S tienen un tercio de probabilidades de desarrollar EP a lo largo de la vida (32% a los 80 años de edad).

La observación de que la mutación G2019S tiene una penetrancia incompleta es habitual en la literatura. Sin embargo, muy pocos estudios han intentado realizar una estimación precisa de la penetrancia de la mutación⁶⁻⁸.

En algunos estudios anteriores se ha observado una penetrancia muy alta de la mutación G2019S: 17% a los 50 años de edad y 85% a los 70 años⁹, y 33% a los 55 años y 100% a los 75 años⁷. No obstante, los pacientes estudiados procedían de series familiares seleccionadas con un patrón de herencia autosómico dominante, y los probandos probablemente fueron incluidos en los análisis. Las estimaciones en nuestra muestra seguirían siendo inferiores incluso en el caso de que se incluyera a los 19 probandos (17% a los 50 años, 54% a los 70 años), lo que sugiere la presen-

cia de otros factores genéticos o ambientales en las series familiares con patrón dominante.

Por otro lado, los datos obtenidos son compatibles con los observados en judíos asquenazíes de Nueva York en un estudio que utilizó otra metodología⁸. Los autores calcularon una penetrancia a lo largo de la vida del 35% a partir de las *odds ratio* (OR) constatadas en esa población (17,6) y asumiendo un riesgo general de OR durante la vida del 2%. Nosotros no pudimos calcular las OR porque ninguno de nuestros controles italianos (440) era portador de la mutación³. Los autores también calcularon la penetrancia analizando la prevalencia de EP entre los padres de los probandos⁸. Esto generó resultados similares.

El número de individuos que pudimos utilizar para la evaluación de penetrancia es relativamente pequeño, lo que se traduce en un intervalo de confianza (IC) muy amplio. Sabiendo que en nuestros pacientes la mutación siempre era hereditaria, aumentamos el tamaño de la población añadiendo un progenitor portador no disponible para el análisis³.

La penetrancia del 32% a lo largo de la vida es un promedio obtenido de familias con una incidencia distinta de la enfermedad. En algunas familias había muchos individuos afectados, mientras que otras sólo tenían un caso esporádico, incluso en el caso de familias de gran tamaño^{3,4}. Esto probablemente es debido a la presencia de otros factores genéticos o ambientales que son necesarios para el desarrollo de la enfermedad. En el futuro será esencial estudiar estos factores adicionales.

La evaluación de la penetrancia de *LRRK2* G2019S es una pieza clave de información para una sesión de consejo genético preciso. El hecho de que una minoría de los portadores desarrolle la enfermedad hace que la prueba de *LRRK2* G2019S predictiva sea más parecida a la prueba de mutaciones en *BRCA* para el cáncer de mama que a la prueba presintomática en la enfermedad de Huntington. De todas formas, la opción de efectuar pruebas genéticas en la EP debería evaluarse con sumo cuidado^{9,10}. Se trata de un desafío relativamente nuevo, ya que a lo largo de la historia la EP ha sido considerada una enfermedad no genética, y los genes descubiertos antes de *LRRK2* (*SNCA*, *parkin*, *DJ-1*, *PINK1*) involucraron a pequeñas proporciones de pacientes con EP y sus familias. Además, las mutaciones en tres de estos genes suelen mostrar un patrón clásico de herencia recesiva, lo que implica que las pruebas presintomáticas pueden ofrecerse principalmente a los hermanos. Por el contrario, la transmisión dominante afecta a más individuos y generaciones dentro

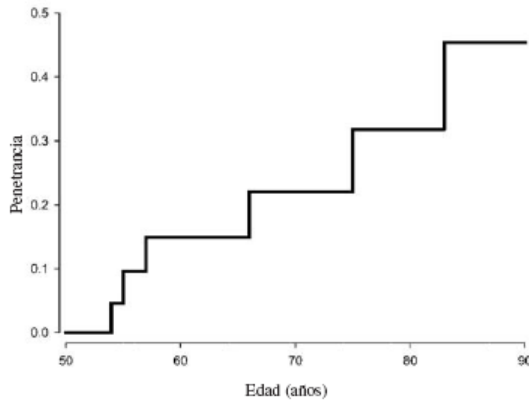


Figura 1. Análisis de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada de enfermedad de Parkinson en 36 individuos portadores de la mutación *LRRK2* G2019S.

de una familia. La afectación de la descendencia y la falta de tratamiento neuroprotector suscitan controversia sobre el ofrecimiento de pruebas genéticas predictivas/presintomáticas en enfermedades neurodegenerativas, lo que subraya aún más la importancia del consejo genético.

Agradecimiento

Los autores agradecen a los pacientes y familiares su participación en el estudio.

Referencias bibliográficas

1. Klein C, Schlossmacher MG. The genetics of Parkinson disease: implications for neurological care. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:136–146.
2. Bonifati V. Parkinson's disease: the LRRK2-G2019S mutation: opening a novel era in Parkinson's disease genetics. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1061–1062.
3. Goldwurm S, Di Fonzo A, Simons EJ, et al. The G6055A (G2019S) mutation in LRRK2 is frequent in both early- and late-onset Parkinson's disease and originates from a common ancestor. *J Med Genet* 2005;42:e65.
4. Goldwurm S, Zini M, Di Fonzo A, et al. LRRK2 G2019S mutation and Parkinson's disease: a clinical, neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Italian sample. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12: 410–419.
5. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
6. Kachergus J, Mata IF, Hulihan M, et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am J Hum Genet* 2005; 76:672–680.
7. Lesage S, Ibanez P, Lohmann E, et al. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005;58:784–787.
8. Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2006; 354:424–425.
9. McInerney-Leo A, Hadley DW, Gwinn-Hardy K, Hardy J. Genetic testing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1–10.
10. McInerney-Leo A. Genetic testing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:908–909.