

Invest. Medicoquir 2021;13 (1)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

## PRESENTACIÓN DE CASO

### *Esclerosis Múltiple asociada a la Enfermedad de Parkinson.*

### *Multiple Sclerosis and Parkinson's disease*

Amado Diaz De La Fe,<sup>I</sup> Alejandro Armando Peláez Suárez,<sup>I</sup> Maria de los Angeles Robinson Agramonte,<sup>I</sup> Eilyn Carralero Ercilla<sup>I</sup>, Dayana Ugarte Moreno.<sup>II</sup>

I Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana Cuba

II Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana Cuba

## RESUMEN

**Introducción:** La asociación entre la Enfermedad de Parkinson y la Esclerosis Múltiple es infrecuente, la hipótesis para explicarla sigue sin estar clara, los expertos debaten si existe o una relación causal o casual en estos casos. Paciente de 53 años de edad diagnosticada con Enfermedad de Parkinson quien luego 10 años de evolución y con buena respuesta a la medicación dopaminérgicas, presenta un episodio ataxia la marcha, se le realiza RMN de Cráneo que muestra lesiones desmielinizante diseminadas, presentó buena respuesta a esteroides, se le diagnostico Esclerosis Múltiple. Se plantea en casos de parkinsonismo como manifestación de la EM, explicando por la presencia de una placa de desmielinización que afecta el circuito motor en la región de los ganglios basales (BG), apoyándose en su demostración imageneológica y/o en la respuesta farmacológica a esteroide. En caso que esto no ocurre se plantea una realacion coincidente, en el cual se debate si esto es únicamente casual o si existen mecanismos subyacentes como mecanismos

inflamatorios y el papel de la ,  $\alpha$ -sinucleína en ambas enfermedades. El paciente presentó coincidentemente EP y EM. Las evidencias actuales son insuficientes para respaldar o refutar la teoría de un mecanismo subyacente en la presentación coincidente entre ambas patologías.

**Palabras Clave:** Enfermedad de Parkinson, Esclerosis Múltiple,  $\alpha$ -sinucleína, inflamación.

**Abstract:**

We are presenting the case of a 53 year-old female patient diagnosed with Parkinson's disease in 2003 with good response to treatment during 10 years, but far ahead presented progressive gait instability. (2) Methods: clinically evaluated at the emergency room, including laboratory and MRI studies, the patient was diagnosed as having Multiple Sclerosis (MS). The anti-Parkinson disease drugs were substituted by IV methylprednisolone. (3) Results: patient's clinical evolution got better on gait stability, but Parkinsonism progressively got worse. Therefore, the diagnoses of both Multiple Sclerosis and Parkinson's disease were established for this patient and the anti-Parkinson treatment was reinstated in, with a favorable response. On consulted literary works, the most common association of Parkinsonism and MS is symptomatic; however, a coincidental relationship between PD and MS is also reported, as in this case. Previous investigations have suggested that both diseases could share common underlying mechanisms, although more evidence must be pointed out to give strong support to this view.

**Keywords:** Multiple Sclerosis; MRI; Parkinsonism; demyelinating disease

## **INTRODUCCION**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad Inflamatoria crónica del SNC que se caracteriza por áreas desmielinización multifocales (placas) con cicatrización posterior y degeneración neuroaxonal progresiva, se considera como autoinmune, iniciada por las células T que se dirigen a los autoantígenos en el SNC en individuos genéticamente susceptibles <sup>1</sup> Dependiendo de la ubicación de estas placas, las manifestaciones clínicas resultantes son

variables, las presentaciones típicas incluyen neuritis óptica unilateral, síndrome focal supratentorial, del tronco encefálico, síndrome cerebeloso, o mielopatía parcial <sup>2</sup> Sin embargo existen otras manifestaciones consideradas atípicas como: neuritis óptica bilateral, oftalmoplejía completa, mielopatía completa, encefalopatía, dolor de cabeza, deterioro de la conciencia, meningismo, fatiga aislada [2] e incluso trastornos del movimiento. <sup>3</sup>

Se han descrito alguna variedad de trastornos del movimiento en el 1,6% de los pacientes con EM,<sup>4</sup> donde el temblor es el más frecuente, mientras el hemibalismo, la coreoatetosis, la distonía paroxística y el mioclono ocurren con menos frecuencia, aún más raro se reporta parkinsonismo.<sup>5</sup> Este último es un síndrome caracterizado por una combinación de seis características cardinales: 1) temblor en reposo, 2) bradicinesia, 3) rigidez, 4) pérdida del reflejo postural, 5) postura flexionada y 6) congelación (bloqueos motores); el diagnóstico clínico definitivo requiere que al menos dos de estas características estén presentes, y una de ellas es la bradicinesia o temblor de reposo.<sup>6</sup>

La causa más común de parkinsonismo idiopático es la enfermedad de Parkinson (EP), un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central (SNC), con los hallazgos patológicos específicos de despigmentación de la sustancia negra mesencefálica (SN) debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas cargadas de melanina, y la presencia de inclusiones citoplasmáticas neuronales conocidos como cuerpos de Lewy.<sup>6</sup>

La asociación entre la EM y síndrome parkinsoniano es infrecuente,<sup>3-5,8, 9</sup> la hipótesis para explicarla sigue sin estar clara, y los expertos debaten si existe una relación causal o casual en estos casos.

Aquí, describimos a un paciente atendido en Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), quien desarrolló EM muchos años después del diagnóstico de EP, además se revisa información científica actualizada que exponen las posibles causas para esta inusual presentación de dos enfermedades neurológicas aparentemente muy diferentes en una misma persona.

## **DESARROLLO**

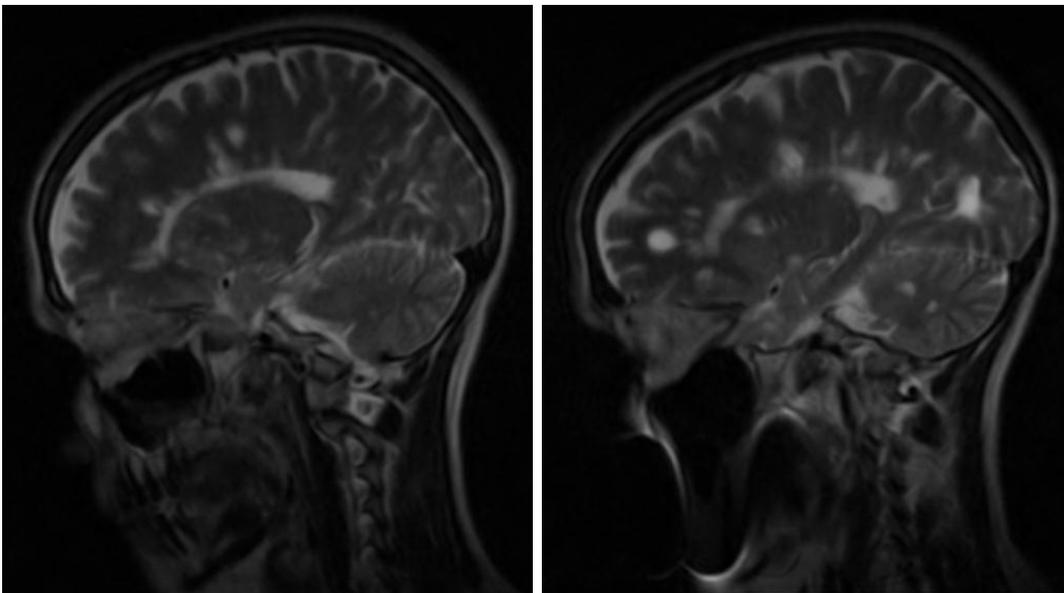
### **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Paciente cubana de 37 años fue evaluada por presentar torpeza motora de un año de evolución, principalmente en la extremidad superior derecha con dificultades para escribir y para realizar algunas actividades diarias en el hogar, además de referir fatiga. Al año de inicio de los síntomas, desarrolló temblor en reposo en la mano derecha. Como antecedentes familiares presentaba de Enfermedad de Parkinson en dos familiares lejanos y sin otros antecedentes personal de enfermedades, exposición a tóxicos, traumas, uso de medicamentos ni infecciones del SNC. Al examen físico en ese momento presentaba hipomimia facial, sacadas hipométricas de los ojos, marcha con pasos cortos, bradicinesia en su hemicuerpo derecho, rigidez con signo de rueda dentada y temblor en reposo en su mano derecha. Se realizaron pruebas de laboratorio: hemoquímica completa, serología para VDRL, VIH, ceruloplasmina, cobre en sangre y orina, todas resultaron negativas; además se realizó resonancia magnética de cráneo que también resultó normal. La paciente fue diagnosticado como enfermedad de Parkinson idiopática de acuerdo con los criterios del Banco de Cerebros de Londres,<sup>8</sup> se comenzó tratamiento con Levodopa/Carbidopa 250 mg diario y Seleginina 10 mg diario, el cual se fue ajustando evolutivamente, evidenciando una buena respuesta terapéutica durante 11 años, a pesar de una lenta progresión de los síntomas motores.

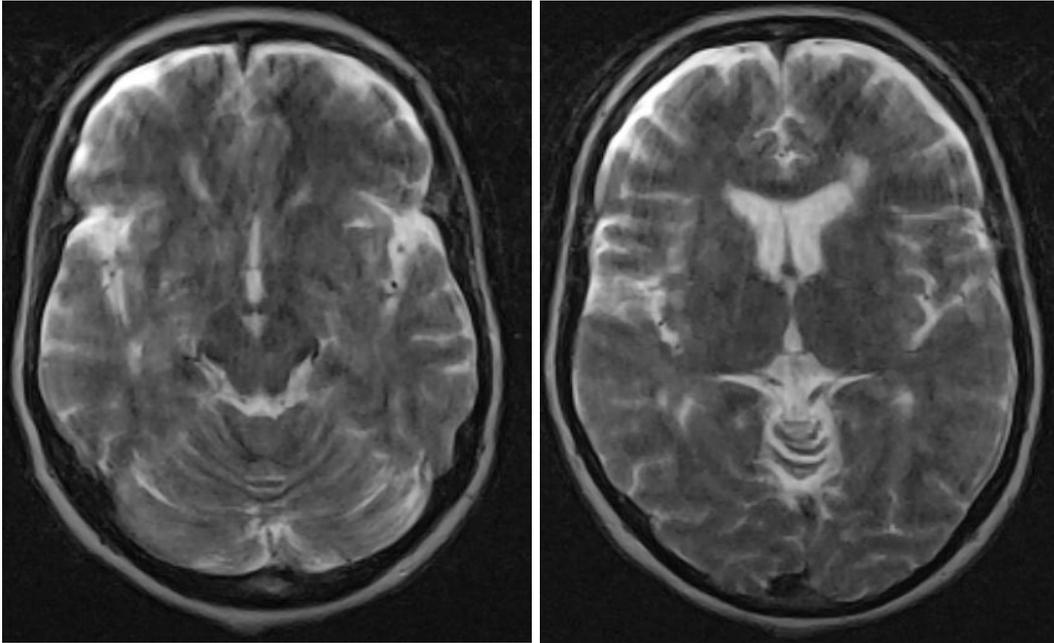
A sus 48 años de edad, sufrió un episodio inestabilidad de la marcha, fue transferida a una sala de emergencias de otro centro donde se le realizó un estudio de resonancia magnética en el cual se identificaron lesiones hiperintensas subcorticales, periventriculares e infratentoriales y sin alteración en los ganglios basales (Fig. 1) se diagnóstico de Esclerosis Múltiple y se desestimó la Enfermedad de Parkinson, por lo cual tratada con metilprednisolona 1 gramo diario durante 5 días, además se eliminó el tratamiento previo. Diecisiete días después del egreso, evaluamos a la paciente en consulta, se observó una recuperación total de la inestabilidad, aunque con

empeoramiento progresivo de otros síntomas, encontrándose en estado de gran rigidez y bradicinesia. Se comenzó nuevamente tratamiento antiparkinsoniano con 1000 mg / día de Levodopa / Carbidopa, y se indicó análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y potenciales evocados se realizaron para apoyar el diagnóstico de EM. Reevaluamos a la paciente una semana más tarde presentaba una mejoría notable del cuadro motor. Además los resultado de los estudios mostraban bandas oligoclonales de IgG en LCR, los potenciales evocados visuales mostraban disfunción bilateral de la vía visual, con mayor deterioro en el lado derecho; los potenciales evocados somatosensoriales mostraron daño de la vía somatosensorial lemniscal medial dorsal en los niveles cortical y subcortical y las respuestas evocadas auditivas del tronco encefálico revelaron disfunción de la vía auditiva a nivel de puente. Sobre la base de todos estos elementos, características clínicas y resultados de las pruebas auxiliares, se realizaron los diagnósticos de Esclerosis Múltiple y Enfermedad de Parkinson.

A)



B)



**Figure 1. (A, B)** RM (0,25T) Secuencia T2. **(A)**. Vista. **(B)**. Vista axial

## DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la bibliografía científica utilizando PubMed y Lilacs para explicar la relación entre el síndrome parkinsoniano y EM, se encontraron un total 47 casos reportados desde 1970 hasta enero 2020.<sup>3-5, 9-12</sup> Dos informes de ellos argumentaron como causa del síndrome parkinsoniano una Atrofia Multisistémica, lo cual no se aborda en este informe. Se encontró que existe un debate entre diversos autores para explicar esta asociación, algunos proponen una relación causal o mientras otros defienden que esta relación es solo casual.

**Una relación causal sintomática** se plantea en casos de parkinsonismo como manifestación de la EM, explicando por la presencia de una placa de desmielinización que afecta el circuito motor en la región de los ganglios basales (BG), que puede ser respaldada o no por estudios de resonancia magnética, este circuito incluye sustancia negra, neostriatum, núcleo subtalámico, globo pálido y núcleo motor del tálamo (principalmente núcleos ventral anterior y ventrolateral). Muchos autores plantean esta teoría<sup>13-24</sup> en pacientes con parkinsonismo de inicio rápido con placas desmielinizantes ubicadas estratégicamente, que muestran una excelente respuesta a la terapia

con corticosteroides, con particular relevancia para los signos extrapiramidales. Es decir el síndrome parkinsoniano sería una expresión clínica atípica de un brote de esclerosis múltiple, lo cual es extremadamente infrecuente.

Esta teoría se basa en la evidencia de que la EM es una enfermedad de "todo el cerebro" con una amplia participación de la materia blanca y gris, y no solo una enfermedad de "materia blanca", <sup>25</sup> debido a la existencia de fibras mielinizadas sustancia gris cortical y subcortical que se afecta especialmente las fases crónicas de la enfermedad.<sup>4</sup> La presencia de fibras mielinizadas observadas en la materia gris subcortical podría explicar la implicación de la GB o las vías nigro-estriatales en la EM. Sin embargo, el escaso contraste entre las áreas desmielinizantes y el tejido normal, así como la baja densidad de mielina en la materia gris, impide la observación de estas lesiones mediante RMN de bajo campo.<sup>4</sup> Esto explica una relación sintomática con la ausencia de lesiones en la neuroimagen de los ganglios basales de un paciente con EM con un inicio rápido de parkinsonismo que remite con la terapia con corticosteroides.

En otros casos, tanto en pacientes con una EP que posteriormente desarrollan EM, o en caso contrario pacientes con EM desarrolle posteriormente EP, es más difícil explicar una relación causa-efecto. Varios autores, <sup>13,14,26-30</sup> consideran en estos casos la posibilidad de una **asociación coincidente**, ante características clínicas siguiente: parkinsonismo de inicio insidioso con una buena respuesta al tratamiento dopaminérgico y la persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento con corticosteroides. En algunos casos, la presencia de discinesia inducida por levodopa es apoya el diagnóstico. <sup>27, 30</sup>

Teniendo en cuentas que el caso aquí prestado cumple con estas características clínicas fue clasificado como se explicó anteriormente como una asociación coincidente de estas dos enfermedades neurológicas. Sin embargo, esto es aún más infrecuente que la asociación causal, y otro detalle particular del caso es la secuencia en la que aparecieron dichas patologías, ya que en la mayoría de los reportes la EM precede a la EP, mientras solo en dos casos <sup>22,</sup> <sup>29</sup> sucedió al contrario como en el presente caso.

El núcleo del debate ante la coincidencia de ambas enfermedades, es demuestran si esta relación es puramente casual o si existe algún mecanismo común en su que explique su concurrencia.

Independientemente de que la patogenia de ambas enfermedades no se comprende completamente, algunas investigaciones aportan elemento que apoyan la teoría de un posible mecanismo común. Por un lado, en la EP las principales características neuropatológicas son la destrucción de la vía dopaminérgica en los ganglios basales, y especialmente en la sustancia negra mesencefálica, y la presencia de cuerpos de Lewy en el citoplasma celular caracterizados por agregados  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -syn),<sup>31</sup> se cree que estas protofibrillas oligoméricas son tóxicas y median la interrupción sináptica y la muerte neuronal<sup>9</sup> por lo que se considera un elemento clave en la patogénesis. Por otro lado, en la EM caracterizada por la desmielinización y la neurodegeneración, donde se sabe que intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales,<sup>32</sup> los linfocitos T juegan un papel importante en el inicio de la enfermedad.<sup>1</sup> En la sangre periférica de pacientes con EM, los linfocitos T activados se infiltran en el SNC, causando desmielinización focal y daño axonal en la sustancia blanca, con pérdida neuronal y sináptica en la materia gris.<sup>31</sup> Basado en el conocimiento del importante papel de  $\alpha$ -syn en la patogénesis de la EP y de la inflamación mediada por linfocitos T en la EM, varios autores han propuesto mecanismos subyacentes para la relación coincidente, como se describe a continuación.

La posible participación de  $\alpha$ -syn en la patogénesis de la neurodegeneración de la EM se ha documentado en dependencia de los periodos evolutivos de la enfermedad. Durante las recaídas se han encontrado niveles significativamente más altos de  $\alpha$ -syn en LCR que pacientes con Parkinson y sujetos sanos,<sup>33</sup> también en lesiones activas en tejidos de necropsia.<sup>34</sup> Mientras en periodos de estabilidad de la enfermedad, estudios recientes muestran que los niveles de  $\alpha$ -syn disminuyen en LCR,<sup>35</sup> y se encuentra ausente en lesiones crónicas inactivas en de tejido de pacientes postmorten.<sup>34</sup> Además una investigación reciente muestra una deficiencia  $\alpha$ -syn endógena en la encefalomiелitis autoinmune experimental temprana (modelo experimental en roedor de MS) aumentar la respuesta inmune mediada por células Th1.<sup>36</sup> Toda

esto sugiere la  $\alpha$ -syn como un indicador de pérdida sináptica y en un contexto más general como un marcador de neurodegeneración.

Con respecto al papel de la inflamación en la patogénesis de la EP, otros estudios han demostrado cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, infiltración de células inmunes periféricas a través de esta barrera, similar a que ocurre en la EM.<sup>37</sup> Además, un fuerte inhibidor de la señalización del factor nuclear proinflamatorio kB (NF-kB) conocido como A20 se ha convertido en un jugador clave entre los mecanismos reguladores de la inflamación. La expresión de A20 se reduce en la sangre total de pacientes con EM y EP y esta desregulación podría contribuir a la persistencia de la inflamación en estos trastornos.<sup>38</sup> Los estudios post mortem del tejido cerebral con EP mostraron un aumento de 10 veces con respecto al grupo de control de las células T CD4 + y CD8 + en las proximidades de las neuronas dopaminérgicas dentro de la sustancia negra de la pars compacta.<sup>39</sup>

Además de los comentarios anteriores, algunos autores también han sugerido que  $\alpha$ -syn podría ser el primer objetivo de un posible ataque autoinmune, seguido de la activación sostenida de células dendríticas y microglia, y el reclutamiento de células inmunes en la EP.<sup>40</sup>

## **CONCLUSIONES**

Nuestro paciente presenta coincidentemente Enfermedad de Parkinson y Esclerosis múltiple, siendo esta una asociación muy infrecuente. Las evidencias actuales son insuficientes para respaldar o refutar la teoría de un mecanismo subyacente en la presentación coincidente de estas patologías.

## **ÉTICA.**

Antes de la presentación y discusión del caso reportado, el sujeto dio su consentimiento informado por escrito para el estudio, que es parte de un proyecto institucional principal de CIREN dirigido a "Investigación clínica y de intervención en la enfermedad desmielinizante" que fue aprobado por el Comité de Ética de CIREN en 2018 (código de identificación del Comité de Ética: 34/2018).

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Friese, M.A.; Schattling, B.; Fugger, L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 10, 225.
2. Thompson, A.J.; Banwell, B.L.; Barkhof, F.; Carroll, W.M.; Coetzee, T.; Comi, G.; Correale, J.; Fazekas, F.; Filippi, M.; Freedman, M.S. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the mcdonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018, 17, 162-173.
3. Mehanna, R.; Jankovic, J. Movement disorders in multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Journal of the neurological sciences* 2013, 328, 1-8.
4. Etemadifar, M.; Afshar, F.; Nasr, Z.; Kheradmand, M. Parkinsonism associated with multiple sclerosis: A report of eight new cases and a review on the literature. *Iranian journal of neurology* 2014, 13, 88.
5. Moccia, M.; Erro, R.; Montella, S.; Carotenuto, A.; Pappatà, S.; Orefice, G. Diagnostic challenges of parkinsonism occurring in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica* 2015, 115, 513-515.
6. Daroff, R.B.; Jankovic, J.; Mazziotta, J.C.; Pomeroy, S.L. *Bradley's neurology in clinical practice seven edition ed.*; Elsevier Health Sciences: 2016.
7. Andersen, A.D.; Binzer, M.; Stenager, E.; Gramsbergen, J.B. Cerebrospinal fluid biomarkers for Parkinson's disease: A systematic review *Acta Neurologica Scandinavica* 2016, 135, 34-56.
8. Gibb, W.; Lees, A. The relevance of the lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1988, 51, 745-752.

9. Bougea, A.; Kapaki, E.; Paraskevas, G.P.; Kilidireas, K.; Andreadou, E. Multiple sclerosis and Parkinson's disease: The two faces of neurodegeneration. Report of the first Greek case and review of the literature. *Neurological Sciences* 2015, 36, 2281-2285.
10. Tan, F.U. Parkinsonism and multiple sclerosis, what is behind? *Neurological Sciences* 2018, 39, 2213-2216.
11. Chuang, C.; Kocen, R.; Quinn, N.; Daniel, S. Case with both multiple system atrophy and primary progressive multiple sclerosis with discussion of the difficulty in their differential diagnosis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2001, 16, 355-358.
12. Finke, C.; Siebert, E.; Plotkin, M.; Wenning, G.K.; Reuter, U. Multiple system atrophy masking multiple sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery* 2010, 112, 59-61.
13. Damasio, J.; Ramos, C.; Valdemar, L.; da Silva, A.M.; Magalhães, M. A coincidental case of young-onset Parkinson disease and multiple sclerosis. *The neurologist* 2011, 17, 286-288.
14. Shaygannejad, V.; Shirmardi, M.; Dehghani, L.; Maghzi, H. Co-occurrence of multiple sclerosis and parkinson disease. *Advanced biomedical research* 2016, 5.
15. Vieregge, P.; Klostermann, W.; Brackmann, H. Parkinsonism in multiple sclerosis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 1992, 7, 380-382.

16. Maranhao-Filho, P.; Moraes Filho, L.; Câmara, L.; Salema, C. Fulminant form of multiple sclerosis simulating brain tumor: A case with parkinsonian features and pathologic study. *Arquivos de neuro-psychiatry* 1995, 53, 503-508.
17. Folgar, S.; Gatto, E.M.; Raina, G.; Micheli, F. Parkinsonism as a manifestation of multiple sclerosis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2003, 18, 108-110.
18. Mao, C.C.; Gancher, S.T.; Herndon, R.M. Movement disorders in multiple sclerosis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 1988, 3, 109-116.
19. Burn, D.; Cartlidge, N. A case of Parkinsonism associated with multiple sclerosis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 1996, 11, 460-461.
20. Federlein, J.; Postert, T.; Allgeier, A.; Hoffmann, V.; Pöhlau, D.; Przuntek, H. Remitting parkinsonism as a symptom of multiple sclerosis and the associated magnetic resonance imaging findings. *Movement disorders* 1997, 12, 1090-1091.
21. Wittstock, M.; Zettl, U.; Grossmann, A.; Benecke, R.; Dressler, D. Multiple sclerosis presenting with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2001, 7, S104.
22. Nociti, V.; Bentivoglio, A.R.; Frisullo, G.; Fasano, A.; Soleti, F.; Iorio, R.; Loria, G.; Patanella, A.K.; Marti, A.; Tartaglione, T. Movement disorders in multiple sclerosis: Causal or coincidental association? *Multiple Sclerosis Journal* 2008, 14, 1284-1287.

23. Delgado, S.; Baez, S.; Singer, C.; Sengun, C.; Sheremata, W.A.; Papapetropoulos, S. Parkinsonism/dystonia syndrome secondary to multiple sclerosis with antibasal ganglia antibodies. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2009, 24, 309-311.
24. Saidha, S.; Mok, T.; Butler, M.; Fanning, N.; Harrington, H. Multiple sclerosis exceptionally presenting as Parkinsonism responds to intravenous methylprednisolone. *Journal of Clinical Neuroscience* 2010, 17, 654-655.
25. Shneyder, N.; Harris, M.K.; Minagar, A. Movement disorders in patients with multiple sclerosis. In *Handbook of clinical neurology*, Elsevier: 2011; Vol. 100, pp 307-314.
26. Kreisler, A.; Stankoff, B.; Ribeiro, M.J.o.; Agid, Y.; Lubetzki, C.; Fontaine, B. Unexpected aggravation of Parkinson's disease by a mesencephalic multiple sclerosis lesion. *Journal of neurology* 2004, 251, 1526-1527.
27. Valkovic, P.; Krastev, G.; Mako, M.; Leitner, P.; Gasser, T. A unique case of coincidence of early onset Parkinson's disease and multiple sclerosis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2007, 22, 2278-2281.
28. Barun, B.; Brinar, V.V.; Zadro, I.; Lusiv, I.; Radovic, D.; Habek, M. Parkinsonism and multiple sclerosis: Is there association? *Clinical neurology and neurosurgery* 2008, 110, 958-961.
29. Ozturk, V.; Idiman, E.; Sengun, I.S.; Yuksel, Z. Multiple sclerosis and Parkinsonism: A case report. *Functional neurology* 2002, 17, 145-152.

30. Tranchant, C.; Bhatia, K.; Marsden, C. Movement disorders in multiple sclerosis. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 1995, 10, 418-423.
31. Itoh, Y.; Voskuhl, R.R. Cell specificity dictates similarities in gene expression in multiple sclerosis, parkinson's disease, and alzheimer's disease. *PloS one* 2017, 12, e0181349.
32. Sawcer, S.; Hellenthal, G.; Pirinen, M.; Spencer, C.; Patsopoulos, N.; Moutsianas, L.; Dilthey, A.; Su, Z.; Freeman, C.; Hunt, S. International multiple sclerosis genetics , wellcome trust case control c. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011, 476, 214-219.
33. Wang, H.; Wang, K.; Xu, W.; Wang, C.; Qiu, W.; Zhong, X.; Dai, Y.; Wu, A.; Hu, X. Cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein levels are elevated in multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients during relapse. *Journal of neurochemistry* 2012, 122, 19-23.
34. Lu J. Q., Fan Y., Mitha A. P., Bell R., Metz L., Moore G. R. and Yong V. W. (2009) Association of alpha-synuclein immunoreactivity with inflammatory activity in multiple sclerosis lesions. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 68, 179–189
35. Antonelou RC, Emmanouilidou E, Gasparinatos G et al. (2015) Decreased levels of alpha—synuclein in cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J. Neurochem*

36. Etle, B.; Kuhbandner, K.; Jörg, S.; Hoffmann, A.; Winkler, J.r.; Linker, R.A. A-synuclein deficiency promotes neuroinflammation by increasing th1 cell-mediated immune responses. *Journal of neuroinflammation* 2016, 13, 201.
37. Chung, Y.-C.; Ko, H.-W.; Bok, E.-G.; Park, E.-S.; Huh, S.-H.; Nam, J.-H.; Jin, B.-K. The role of neuroinflammation on the pathogenesis of parkinsons disease. *BMB reports* 2010, 43, 225-232.
38. Perga, S.; Martire, S.; Montarolo, F.; Navone, N.D.; Calvo, A.; Fuda, G.; Marchet, A.; Leotta, D.; Chia, A.; Bertolotto, A. A20 in multiple sclerosis and parkinson's disease: Clue to a common dysregulation of anti-inflammatory pathways? *Neurotoxicity research* 2017, 32, 1-7.
39. Brochard, V.; Combadiere, B.; Prigent, A.; Laouar, Y.; Perrin, A.; Beray-Berthat, V.; Bonduelle, O.; Alvarez-Fischer, D.; Callebert, J.; Launay, J.M.; Duyckaerts, C.; Flavell, R.A.; Hirsch, E.C.; Hunot, S.; Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *The Journal of clinical investigation* 2008
40. Jiang, T.; Li, G.; Xu, J.; Gao, S.; Chen, X. The Challenge of the Pathogenesis of Parkinson's disease: Is Autoimmunity the Culprit? *Frontiers in immunology*, 2018.

**Recibido:** 12 de agosto de 2020

**Aceptado:** 21 de octubre de 2020

Amado Díaz De La Fe. Centro de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba,  
Correo: [amado@neuro.ciren.cu](mailto:amado@neuro.ciren.cu)