

REVISIÓN

Microorganismos relacionados con un mayor riesgo de presentar la enfermedad de Parkinson

E. Fernández-Espejo ^{a,b}^a Laboratorio de Neurología Molecular, Universidad de Sevilla, Sevilla, España^b Red Andaluza de Investigación Clínica y Traslacional en Neurología (Neuro-RECA), Málaga, España

Recibido el 3 de junio de 2020; aceptado el 26 de agosto de 2020

Accesible en línea el 5 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Parkinson;
Neuroinflamación;
Neurodegeneración;
Microorganismo

Resumen La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico degenerativo que afecta a más de 7 millones de personas en todo el mundo. Se desconoce su etiología, aunque se acepta que existe una susceptibilidad genética a agentes ambientales. Estos agentes ambientales incluyen hongos, bacterias y virus. Tres microorganismos están directamente relacionados con un mayor riesgo estadístico de presentar enfermedad de Parkinson: el género de hongos *Malassezia*, la bacteria *Helicobacter pylori* y el virus de la hepatitis C. Estos microorganismos, si el huésped es vulnerable por susceptibilidad genética o debilidad inmunológica, pueden acceder al sistema nervioso, infectarlo y causar neuroinflamación crónica con neurodegeneración. Otros microorganismos se relacionan desde una vertiente epidemiológica con la enfermedad, destacando los virus *influenza* tipo A, de la encefalitis japonesa tipo B, de San Luis y del Nilo Occidental. Estos virus pueden afectar al sistema nervioso causando encefalitis, cuya consecuencia puede ser un parkinsonismo. En este artículo se hace una revisión de los mencionados agentes infecciosos y su papel en la enfermedad de Parkinson.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Parkinson's disease;
Neuroinflammation;
Neurodegeneration;
Microorganism

Microorganisms associated with increased risk of Parkinson's disease

Abstract Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder that affects more than 7 million people worldwide. Its aetiology is unknown, although the hypothesis of a genetic susceptibility to environmental agents is accepted. These environmental agents include fungi, bacteria, and viruses. Three microorganisms are directly associated with a significantly increased risk of

Correo electrónico: efespejo@us.es

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.08.020>

0213-4853/© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

developing Parkinson's disease: the fungal genus *Malassezia*, the bacterium *Helicobacter pylori*, and the hepatitis C virus. If the host is vulnerable due to genetic susceptibility or immune weakness, these microorganisms can access and infect the nervous system, causing chronic neuroinflammation with neurodegeneration. Other microorganisms show an epidemiological association with the disease, including the influenza type A, Japanese encephalitis type B, St Louis, and West Nile viruses. These viruses can affect the nervous system, causing encephalitis, which can result in parkinsonism. This article reviews the role of all these microorganisms in Parkinson's disease.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente, que afecta a más del 1% de personas mayores de 65 años. El principal cambio patológico de la EP es la degeneración y muerte de las neuronas dopaminérgicas en la *substantia nigra pars compacta*, una región clave del control motor en el sistema nervioso central (SNC). Este trastorno se diagnostica a través de la tríada clásica motora: bradicinesia, rigidez y temblor en reposo^{1,2}. Desde un punto de vista anatomopatológico, la EP se considera como una alfa-sinucleopatía, un trastorno que está relacionado con la anómala agregación intraneuronal de la proteína alfa-sinucleína (aSyn)³⁻⁶. La agregación de aSyn conduce a la formación de inclusiones de Lewy y, en consecuencia, a la muerte de células dopaminérgicas de sustancia negra⁵⁻⁷. La EP es un trastorno multifactorial, en el que están involucrados diversos factores como la neuroinflamación, el estrés oxidativo, infecciones y los genes. En esta revisión se trata sobre los factores infeccioso y neuroinflamatorio, de creciente importancia para explicar la patogénesis de la enfermedad, así como los agentes infecciosos involucrados en la enfermedad⁸⁻¹⁰.

La infección como factor de riesgo de enfermedad de Parkinson

Metaanálisis recientes indican que al menos 3 microorganismos están directamente relacionados con un mayor riesgo estadístico de presentar EP. Estos microorganismos son el género de hongos *Malassezia*, la bacteria *Helicobacter pylori* (HP) y el virus de la hepatitis C (VHC)^{11,12}. A nivel epidemiológico, otros microorganismos se relacionan con la aparición de EP, sobre todo virus causantes de encefalitis asociada a parkinsonismo. Entre estos destacan los virus *influenza* tipo A, de la encefalitis japonesa tipo B, de San Luis y del Nilo Occidental¹³.

Las infecciones causadas por los 3 principales microorganismos comentados son muy frecuentes en la población humana, pero solo un número muy limitado de individuos desarrollan EP. ¿Por qué? Es ampliamente aceptado que los microorganismos pueden promover la aparición de EP solo

en individuos altamente susceptibles y además deben ocurrir varias condiciones patológicas. En primer lugar, el microorganismo debe ser neurotrófico, o sea, capaz de invadir el SNC. En segundo lugar, el agente infeccioso debe causar muerte celular aguda y una fuerte respuesta defensiva en el cerebro, lo que conduce a una «tormenta de citocinas». En tercer lugar, una vez que la «tormenta de citocinas» desaparece, deben quedar secuelas perdurables que excedan al factor iniciador. En otras palabras, se desarrolla una neuroinflamación crónica debida a la activación persistente de la microglía y astrocitos, células defensivas del SNC, por lo general facilitada por un déficit inmunológico añadido¹⁴. Este déficit se caracteriza porque los linfocitos T CD4+ proliferan ante la presencia del patógeno pero su respuesta defensiva, basada en la liberación de citocinas, está debilitada¹⁴. Otros autores proponen la llamada hipótesis del «doble ataque»: el primer ataque sensibiliza el cerebro a un ataque posterior, probablemente ambiental, que activa la microglía y que no sería patógeno en ausencia de un sistema nervioso ya sensibilizado («*dual-hit hypothesis*»)¹⁵⁻¹⁷. Sea lo que fuere, un estudio exhaustivo sobre los mecanismos por los cuales las infecciones aumentan el riesgo de EP puede mejorar nuestra comprensión de la fisiopatología de la EP.

Neuroinflamación como proceso patológico en la enfermedad de Parkinson

La neuroinflamación crónica está adquiriendo cada vez más importancia como proceso patológico en la EP^{18,19}. Es conocido que hay una activación crónica de microglía y astrocitos que se manifiesta por un aumento de citocinas como interleucinas (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6), factor transformante alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ). Ello origina una mayor inflamación e infiltración linfocitaria y la llegada al SNC de macrófagos de la sangre^{20,21}. Aunque hay infiltración linfocitaria, hay déficit en la respuesta de linfocitos T CD4+ como se ha comentado, probablemente relacionada con hiperactividad de IFN- γ ¹⁴. La existencia de inflamación crónica se refleja analíticamente a nivel sanguíneo, pues los niveles séricos de proteína C reactiva, marcador clínico de inflamación, se encuentran elevados sea cual sea el grado de

evolución de la EP²². Además, niveles superiores a 0,69 mg/l de proteína C reactiva se correlacionan con un mayor deterioro motor y niveles muy elevados son de mal pronóstico vital^{23,24}. La infección del sistema nervioso y la neuroinflamación crónica causante de neurodegeneración secundaria están relacionadas, como se ha dicho, con diversos patógenos que se describen a continuación.

Hongos del género *Malassezia*

Malassezia prolifera en la piel e intestino de enfermos de párkinson

Los hongos del género *Malassezia* se encuentran naturalmente en las superficies de la piel de los seres humanos, sobre todo en los folículos pilosos. Siete especies de *Malassezia* se han identificado en la piel humana: *Malassezia globosa* (*M. globosa*), *Malassezia furfur*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia sympodialis*, *Malassezia Restricta* (*M. restricta*), *Malassezia obtusa* y *Malassezia japonica*. Los síntomas relacionados con la piel son muy comunes en la EP, pero hay poca literatura sobre la afectación de la piel o microorganismos residentes en la piel en la EP. Y merece recordar que el concepto de piel como «reflejo» de la EP se remonta a más de un siglo²⁵. Además, la importancia de la piel en la EP se puso de manifiesto hace ya más de 10 años con los estudios que demostraban la presencia de depósitos de aSyn en las terminales nerviosas autónomas cutáneas²⁶⁻²⁸.

Casi todos los enfermos de párkinson, sino todos, sufren de algún trastorno dermatológico como hiperhidrosis, foliculitis o dermatitis seborreica, que facilita el crecimiento del hongo. En concreto, la dermatitis seborreica afecta a más del 60% de los pacientes con EP, mientras que en la población general la prevalencia es del 3%^{29,30}. Hay autores que niegan una relación causal entre EP, inflamaciones cutáneas y *Malassezia*, y sugieren que es un factor de comorbilidad^{31,32}. De hecho, *Malassezia* es un patógeno oportunista y lipofílico, que prolifera si hay acumulación de sebo cutáneo, y la dermatitis seborreica o la foliculitis van acompañadas de una secreción excesiva de sebo cutáneo y alteración en su composición³³⁻³⁵.

Sin embargo, hay datos que sugieren una relación más directa, no oportunista, entre la EP y *Malassezia*. Así una de las causas de alteración de la composición del sebo en la piel es el envejecimiento, que es el principal factor de riesgo en la EP³⁶. Las inflamaciones cutáneas comentadas suelen aparecer antes del diagnóstico de EP. Además, *Malassezia* se relaciona con las formas genéticas de parkinsonismo porque los polimorfismos genéticos asociados con la EP (LRRK2, GBA, PINK1, SPG11, SNCA) aumentan la disponibilidad de lípidos dentro de las células humanas, sobre todo ácidos grasos saturados de cadena larga y gangliósidos, que proporcionan un ambiente propicio al crecimiento de *Malassezia*^{35,37}.

El género *Malassezia*, sobre todo *M. restricta*, se encuentra también presente en el intestino. Generalmente, es un microorganismo comensal que forma parte de la microbiota fisiológica del intestino, pero que prolifera y se hace patógeno si hay alteración de la misma. Esto ocurre en la disfunción gastrointestinal, que afecta a más del 80% de

los pacientes de párkinson, y en los procesos inflamatorios intestinales como colitis, que son también muy frecuentes en la población parkinsoniana³⁸. Al igual que sucede con las inflamaciones cutáneas, estas alteraciones intestinales suelen aparecer años antes del diagnóstico de la enfermedad. La inflamación entérica daña la barrera gastrointestinal y facilita la invasión transneuronal o hematogena de patógenos^{39,40}. Autores como Braak et al. postulan incluso que los procesos patológicos en la EP se originan en el tracto gastrointestinal y se extienden hacia el SNC a través del nervio vago⁴¹. En este contexto, merece la pena mencionar que la vagotomía se relaciona con un menor riesgo de presentar la EP^{42,43}.

La inflamación intestinal crónica se acompaña de una respuesta neuroinflamatoria potente en la pared intestinal, con producción de citocinas y anticuerpos tipo IgE contra *Malassezia*. Esto sucede de un modo más acentuado en personas con una determinada susceptibilidad genética, asociada a un polimorfismo en el gen *CARD9*, que sintetiza la proteína *CARD9* que es un factor antifúngico específico⁴⁴. Es muy interesante que el déficit de *CARD9* también facilita la invasión fúngica del sistema nervioso⁴⁵. En fin, no es descartable un papel patogénico de *Malassezia* de origen entérico en los pacientes de EP, sobre todo si se asocia una susceptibilidad por polimorfismo del gen *CARD9*.

Malassezia consume levodopa

Los hongos *Malassezia* producen melanina a partir de levodopa, molécula precursora de la dopamina y fármaco principal en el tratamiento de la EP⁴⁶. El hongo se puede definir como levodopa-trófico y crece más fácilmente si hay levodopa en el medio. La levodopa también facilita el crecimiento de la hifa del hongo, su forma más agresiva. Todos estos hechos plantean la posibilidad de que *Malassezia*, si invade el SNC, pudiera ser más invasivo en regiones ricas en levodopa, como las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra⁴⁷. Finalmente, el consumo de levodopa por los pacientes con párkinson podría facilitar el crecimiento de *Malassezia*, particularmente en la piel y en el intestino, aunque este hecho no ha sido demostrado⁴⁸.

Malassezia libera factores proinflamatorios y antigénicos

La inflamación producida por *Malassezia* se agrava y cronifica debido a la naturaleza de sus enzimas^{29,35}. El hongo consume lípidos celulares gracias a sus lipasas y fosfatasas, con el objeto de obtener ácidos grasos libres. Su combustible fundamental son los ácidos grasos saturados de cadena larga, que abundan en el sebo y la dieta humanos, y cuya concentración cambia con la edad, condiciones inmunológicas del sujeto y la neurodegeneración. Las lipasas y fosfatasas fúngicas pueden iniciar respuestas inflamatorias porque liberan ácido oleico y ácido araquidónico desde los lípidos sebáceos. Estos ácidos originan, además de ácidos grasos libres, citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-2, IL-5 e IL-6.

Otras enzimas fúngicas como la beta-glucuronidasa y la leucina-arilamidasa pueden actuar como antígenos en sujetos susceptibles y son capaces de modular la respuesta

Tabla 1 Enzimas más importantes del género *Malassezia*

Familia	Tipo de enzima
Lipasas	Lipasa Esterasa Lipasa-esterasa
Fosfatasa	Fosfatasa ácida Fosfatasa alcalina
Proteasas	Leucina arilamidasa
Glucosidasas	Beta-glucuronidasa

inmunitaria del huésped. Facilitan la inflamación y debilitan la respuesta linfocitaria en el tejido colonizado por el hongo^{29,49}. Las enzimas más destacadas del hongo se presentan en la [tabla 1](#). Finalmente, si *Malassezia* invadiera el SNC, la infección activaría la microglía y aumentarían los niveles tisulares de factores inflamatorios de origen microglial, como TNF- α , IFN- γ e IL.

***Malassezia* podría invadir el sistema nervioso**

Aunque la presencia de *Malassezia* en la sustancia negra no ha sido confirmada, el hongo se encuentra en el SNC de los pacientes con EP, como han demostrado Carrasco et al.⁵⁰. Estos autores del Centro «Severo Ochoa» de la Universidad Autónoma de Madrid los detectan en tejido mesencefálico, troncoencefálico y corteza motora, aunque no estudian núcleos nerviosos de un modo más detallado. Este estudio demuestra que solo *Malassezia*, en concreto *M. globosa* y *M. restricta*, así como *Cladosporium*, un hongo muy común, están presentes en el SNC de todos los pacientes estudiados.

Se sabe que la infección causada por *Malassezia* se relaciona con un mayor riesgo de EP^{35,50} y, aunque dicha infección podría ser una comorbilidad como se ha comentado, un papel directo de *Malassezia* no es descartable. Podría plantearse que el hongo, como microorganismo oportunista que es, puede aprovechar ciertas limitaciones del huésped para acceder al sistema nervioso, quizás por vía hematológica o a través de nervios periféricos, como el vago o el olfatorio. La infección oportunista tendría lugar si hay una predisposición genética, un sistema inmunitario debilitado, inflamación intestinal con microbiota alterada o barreras cutáneas o mucosas dañadas. Un esquema de las vías de invasión del hongo se presenta en la [figura 1](#). Generalmente, *Malassezia* es un organismo comensal que forma una parte natural de la piel humana y microbiota intestinal, pero puede adquirir capacidades patógenas si prolifera y se transforma en su forma hifal⁵¹. El modo como el hongo invade el sistema nervioso no se conoce actualmente⁵².

La bacteria *Helicobacter pylori*

La inflamación gástrica producida por *Helicobacter pylori* desregula la microbiota intestinal

La bacteria HP afecta a la mitad de la población, pero en los pacientes con EP el riesgo de estar infectado con HP es unas 3 veces mayor que en la población general⁵³, de modo que la prevalencia de infección en los pacientes se estima del 35 al 70%⁵⁴. Además, si se infecta una persona con HP, el riesgo de presentar EP es 1,5 a 2 veces mayor⁵⁵.

La inflamación gástrica causada por el HP origina, a su vez, inflamación entérica, que modifica la microbiota intestinal. La microbiota alterada produce factores inflamatorios, altera la respuesta inmunitaria del huésped y facilita la agregación de α Syn en el nervio vago, factores que se relacionan con la patogénesis de la EP⁵⁶⁻⁵⁸. Además, como se ha comentado con *Malassezia*, la inflamación entérica daña la barrera gastrointestinal y facilita la invasión transneuronal o hematológica de patógenos^{39,40}.

Todos estos hechos se enmarcan actualmente en la llamada «interacción anómala del eje intestino-cerebro» propia de la EP. Se sabe que hay factores genéticos que subyacen a esta anómala interacción intestino-cerebro y que hacen que el sujeto sea más susceptible a presentar EP. Entre estos factores genéticos se debe destacar la sobreexpresión del gen *CARD15*, que se asocia a colitis y enfermedad de Crohn⁵⁹, la excesiva metilación del gen *SNCA* que genera una α Syn anómala con mayor capacidad de agregación⁵⁷, o variaciones del gen *TREM2* (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells type 2*) que se relacionan con un mayor riesgo de presentar EP⁶⁰.

***Helicobacter pylori* reduce la eficacia de la levodopa**

Los pacientes con EP que muestran positividad a HP presentan respuestas motoras disminuidas a la levodopa⁶¹⁻⁶³, pues la bacteria reduce la eficacia del fármaco. La erradicación de HP, de hecho, eleva los niveles de levodopa plasmáticos en los pacientes y mejora su respuesta motora⁶⁴⁻⁶⁶. La interacción de la bacteria con el fármaco parece ser que se realiza a 3 niveles. Primero, el HP cambia el pH gástrico, como es bien conocido, y ello repercute en una menor absorción de levodopa⁶⁷. Segundo, la bacteria consume levodopa, al menos *in vitro*, lo cual disminuiría la biodisponibilidad del fármaco⁶⁸. Finalmente, atrapa al fármaco por medio de adhesinas de la membrana bacteriana e induce inflamación entérica, lo que en conjunto disminuye la reabsorción intestinal de levodopa^{67,68}.

***Helicobacter pylori* produce factores neurotóxicos y antigénicos**

Otra posibilidad que ayude a explicar el mayor riesgo de EP asociado a la infección con HP es la producción de toxinas y antígenos con acción deletérea sobre neuronas. Así, el HP libera toxinas como VacA (*vacuolating cytotoxin*) y CagA (*cytotoxin-associated gene encoding CagA*), que muestran un efecto neurotóxico sobre neuronas dopaminérgicas. De hecho, todos los pacientes con EP y positividad a HP expresan CagA en los inmunoblots séricos, lo que indica que esta sustancia podría afectar al sistema nervioso⁶⁹. El HP posee una enzima, la colesterol-glucosiltransferasa, que glucosila el colesterol de membrana dando 3 derivados glucosilados. Estos derivados poseen acción neurotóxica sobre neuronas dopaminérgicas y muestran actividad proagregante de la α Syn en el nervio vago del estómago⁷⁰⁻⁷². A este respecto, recuérdese la ya comentada hipótesis de Braak sobre que los procesos patológicos en la EP se extienden hacia el SNC a través del nervio vago⁴¹.

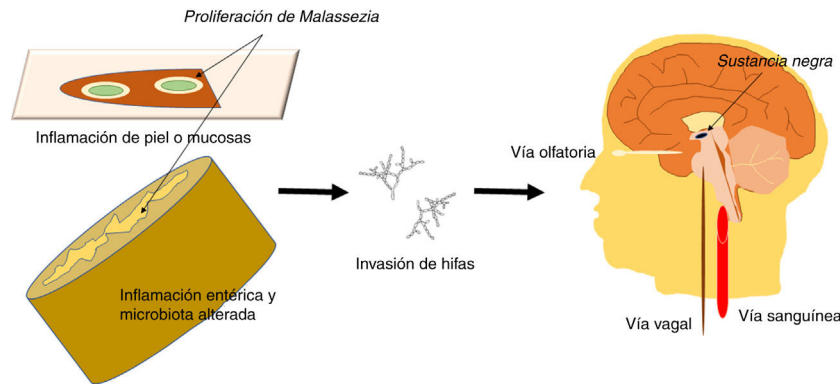


Figura 1 Esquema que muestra las vías potenciales de invasión del sistema nervioso central por *Malassezia*. Estos hongos son microorganismos oportunistas que aprovechan limitaciones del huésped para acceder al sistema nervioso, dañar las neuronas y causar neuroinflamación. La infección oportunista tendría lugar si hay una susceptibilidad genética, sistema inmunitario debilitado, inflamación intestinal con microbiota alterada y barreras cutáneas o mucosas dañadas. La forma más invasiva del hongo es la hifa, que podría acceder al SNC por vía transneuronal a través del nervio olfatorio o del nervio vago, o por vía hematológica. Podría alcanzar la sustancia negra donde anidaría, pues el hongo consume levodopa y tendría predilección por regiones ricas en levodopa, como las neuronas dopaminérgicas nigricas.

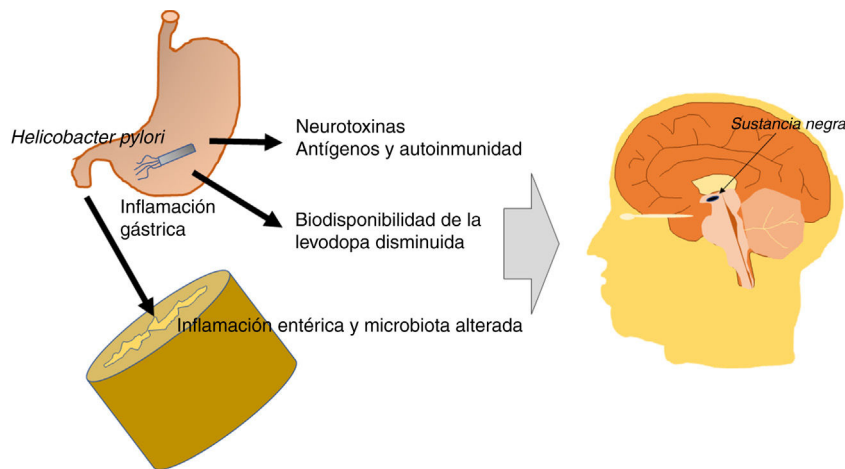


Figura 2 Esquema que muestra los posibles mecanismos de acción patogénica de la bacteria *Helicobacter pylori* en la enfermedad de Parkinson. La bacteria *Helicobacter pylori* produce factores neurotóxicos y antígenos con acción deletérea sobre neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. También induce inflamación gástrica e intestinal, que modifica la microbiota del intestino haciéndola patógena. Finalmente, la biodisponibilidad y la eficacia terapéutica de la levodopa están disminuidas en los pacientes infectados con *Helicobacter pylori*.

El HP produce proteínas fucosiladas que tienen capacidad antigénica, pues se parecen a glucoconjugados de membrana de las neuronas⁷³. Esta acción antigénica puede generar autoanticuerpos que reaccionen con las neuronas dopaminérgicas del sistema nervioso o causen una tormenta de citocinas a nivel cerebral, que agrava la neurodegeneración, como ya se ha comentado^{71,74}. Hay que añadir que la bacteria no se ha localizado en sustancia negra de los enfermos ni tejido cerebral, e incluso en sangre⁷⁴.

En resumen, los efectos del HP son indirectos o sobre la biodisponibilidad de levodopa. Por una parte, produce factores neurotóxicos y antígenos con acción deletérea sobre neuronas dopaminérgicas, e induce inflamación gástrica e intestinal que modifica la microbiota del intestino, haciéndola patógena. Todo ello repercute negativamente en sujetos susceptibles genéticamente de presentar EP. Por otro

lado, la eficacia terapéutica de la levodopa está disminuida en los pacientes infectados con HP. Un esquema de los posibles mecanismos de acción del HP en la EP se presenta en la [figura 2](#).

Virus de la hepatitis C

El VHC aumenta el riesgo de presentar EP entre 1,5 y 2 veces⁷⁵⁻⁷⁸ y dicho riesgo elevado desaparece tras una terapia antiviral efectiva^{79,80}. Parece ser que hay individuos especialmente susceptibles, donde el VHC puede atravesar la barrera hematoencefálica, producir una tormenta de citocinas cerebral con neuroinflamación y dañar las neuronas de dopamina de la sustancia negra⁷⁵. En estos individuos

hay un perfil receptorial específico para el VHC, que incluye las proteínas de membrana CD81, claudina-1, LDLR y occludina. Estos receptores se expresan sobre todo en las células endoteliales de la microvasculatura cerebral y permiten la entrada masiva del virus en el cerebro humano^{75,81}.

Virus relacionados epidemiológicamente con la enfermedad de Parkinson

Virus influenza tipo A

Muchos subtipos de virus influenza tipo A son neurotrópicos y, además de los cuadros respiratorios, pueden originar complicaciones en el SNC^{82,83}, dando lugar a encefalitis y neuroinflamación que pueden ocasionar neurodegeneración a largo plazo^{83,84}. Originan parkinsonismo postencefalítico, como se puso de manifiesto por la mayor incidencia de EP tras pandemias gripales como la de 1918, causada por la cepa H1N1, que causó más de 30 millones de muertes^{85,86}. Además, las personas que nacieron alrededor de 1918 tenían un riesgo 2-3 veces mayor de presentar EP que los nacidos con posterioridad a 1924^{87,88}. Experimentalmente, se sabe que los virus influenza A H1N1 infectan las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y activan mecanismos celulares patológicos que subyacen a la EP, como disfunción mitocondrial, estrés de retículo endoplásmico y deficiencia autofágica^{89,90}.

Otros subtipos de virus influenza A, como H5N3, H3N2 y H7N7, algunos causantes de pandemias de gripe como la de 1968 de la cepa H3N2, que causó un millón de fallecimientos, producen tormentas de citocinas a nivel cerebral y daño dopaminérgico, como se demuestra a nivel experimental⁹¹⁻⁹⁴. Aunque no producen un cuadro encefalítico, la neuroinflamación crónica originada por la tormenta de citocinas podría causar parkinsonismo a largo plazo, como ya se ha comentado¹². A este respecto, los virus SARS-CoV (*acute respiratory syndrome coronaviruses*), como el SARS-CoV-2, causante de la actual pandemia del 2019, inducen una fuerte tormenta de citocinas en el cerebro humano y alteran la función mitocondrial y la autofagia celular⁹⁵⁻⁹⁷. Todo ello se podría traducir en un mayor riesgo de presentar EP, hecho que solo se dilucidará en un futuro.

Otros virus causantes de parkinsonismo postencefalítico

Como se ha comentado, otros virus causantes de encefalitis se asocian a parkinsonismo. Entre estos destacan los virus de la encefalitis japonesa tipo B, de San Luis y del Nilo Occidental¹³. Estos virus son capaces de producir encefalitis cuya consecuencia puede ser un parkinsonismo atípico, que muestra la clásica sintomatología de la EP, pero que a veces no responde a levodopa y no se asocia a la presencia de cuerpos de Lewy⁹⁸⁻¹⁰².

Conclusiones

Se desconoce la etiología de la EP, pero se acepta que existe una susceptibilidad genética a agentes ambientales. Entre estos agentes ambientales destacan hongos, bacterias y virus. Tres microorganismos están directamente relacionados con un mayor riesgo estadístico de presentar EP: el género de hongos *Malassezia*, la bacteria HP y el VHC. Estos microorganismos, si el huésped es vulnerable por susceptibilidad genética o debilidad inmunológica, pueden acceder al sistema nervioso, infectarlo y causar neuroinflamación crónica con neurodegeneración. Otros microorganismos se relacionan desde una vertiente epidemiológica con la enfermedad, destacando los virus *influenza* tipo A, de la encefalitis japonesa tipo B, de San Luis y del Nilo Occidental. Estos virus pueden afectar al sistema nervioso causando encefalitis, cuya consecuencia puede ser un parkinsonismo.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

El autor declara que no hay conflictos de intereses.

Agradecimientos

El autor agradece la inestimable ayuda y amistad de Fernando Rodríguez de Fonseca (Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, IBIMA), Antonio Córdoba Fernández y Ángel Martín de Pablos (Universidad de Sevilla).

Bibliografía

1. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archiv Neurology*. 1999;56:33–9.
2. Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2002;Suppl 3:23–30.
3. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Cairns NJ, Lantos PL, Goedert M. Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett*. 1998;251:205–8.
4. Jellinger KA. Neuropathological spectrum of synucleinopathies. *Mov Disord*. 2003;18(Suppl 6):S2–12.
5. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Peirce JB, Bachalakuri J, Dalsing-Hernandez JE, et al. Reduced striatal tyrosine-hydroxylase in incidental Lewy body disease. *Acta Neuropathol*. 2018;15:445–51.
6. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White CL, et al., Arizona Parkinson's Disease Consortium. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2010;119:689–702.
7. Ghebrehmedhin E, del Tredici K, Langston JW, Braak H. Diminished tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the cardiac

- conduction system and myocardium in Parkinson's disease: An anatomical study. *Acta Neuropathol.* 2009;118:777–84.
8. Liu B, Gao HM, Hong JS. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries: Role of neuroinflammation. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1065–73.
 9. Mattson MP. Infectious agents and age-related neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2004;3:105–20.
 10. Vlainjac H, Dzoljic E, Maksimovic J, Marinkovic J, Sipetic S, Kostic V. Infections as a risk factor for Parkinson's disease: A case-control study. *Int J Neurosci.* 2013;123:329–32.
 11. Wang H, Liu X, Tan C, Zhou W, Jiang J, Peng W, et al. Bacterial, viral, and fungal infection-related risk of Parkinson's disease: Meta-analysis of cohort and case-control studies. *Brain Behav.* 2020;10:e01549.
 12. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology.* 2012;142:634–43.
 13. Jang H, Boltz DA, Webster RG, Smeyne RJ. Viral parkinsonism. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792:714–21.
 14. Dutta A, Miaw SC, Yu JS, Chen SC, Lin CY, Lin YC, et al. Altered T-bet dominance in IFN- γ -decoupled CD4+ T cells with attenuated cytokine storm and preserved memory in influenza. *J Immunol.* 2013;190:4205–14.
 15. Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. *Lancet.* 1983;2(8365-66):1457–9.
 16. Langston JW, Forno LS, Tetrad J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol.* 1999;46:598–605.
 17. Loubopoulos A, Ertürk A, Hellal F. Microglia in action: How aging and injury can change the brain's guardians. *Front Cell Neurosci.* 2015;23:54.
 18. Chao Y, Wong SC, Tan EK. Evidence of inflammatory system involvement in Parkinson's disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:308654.
 19. Troncoso-Escudero P, Parra A, Nassif M, Vidal RL. Outside in: unraveling the role of neuroinflammation in the progression of Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2018;9:860.
 20. Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett.* 1994;165(1-2):208–10.
 21. Booth HDE, Hirst WD, Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's disease pathogenesis. *Trends Neurosci.* 2017;40:358–70.
 22. Song IU, Kim JS, Chung SW, Lee KS. Is there an association between the level of high-sensitivity C-reactive protein and idiopathic Parkinson's disease? A comparison of Parkinson's disease patients, disease controls and healthy individuals. *Eur Neurol.* 2009;62:99–104.
 23. Sawada H, Oeda T, Umemura A, Tomita S, Kohsaka M, Park K, et al. Baseline C-Reactive protein levels and life prognosis in Parkinson disease. *PLoS One.* 2015;10:e0134118.
 24. Umemura A, Oeda T, Yamamoto K, Tomita S, Kohsaka M, Park K. Baseline plasma C-reactive protein concentrations and motor prognosis in Parkinson disease. *PLoS One.* 2015;10:e0136722.
 25. Gower WR. A manual of diseases of the nervous system. London: Churchill; 1893.
 26. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, et al. Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67:945–53.
 27. Wang N, Gibbons CH, Lafo J, Freeman R. α -Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology.* 2013;81:1604–10.
 28. Doppler K, Ebert S, Uçeyler N, Trenwalder C, Ebentheuer J, Volkmann J, et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: A window into brain pathology. *Acta Neuropathol.* 2014;128:99–109.
 29. Arsenijevic VSA, Milobratovic D, Barac AM, Vekic B, Marinkovic J, Kostic VS. A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: The presence and density of Malassezia yeasts, their different species and enzymes production. *BMC Dermatol.* 2014;14:5.
 30. Ravn AH, Thyssen JP, Egeberg A. Skin disorders in Parkinson's disease: Potential biomarkers and risk factors. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2017;10:87–92.
 31. Mastrolonardo M, Diaferio A, Logroscino G. Seborrheic dermatitis, increased sebum excretion, and Parkinson's disease: A survey of (im)possible links. *Med Hypotheses.* 2003;60:907–11.
 32. Skorvanek M, Bhatia KP. The skin and Parkinson's disease: Review of clinical diagnostic, and therapeutic issues. *Mov Disord Clin Pract.* 2016;4:21–31.
 33. Burton JL, Cartlidge M, Cartlidge NE, Shuster S. Sebum excretion in parkinsonism. *Br J Dermatol.* 1973;88:263–6.
 34. Naldi L, Rebora A. Clinical practice seborrheic dermatitis. *N Engl J Med.* 2009;360:387–96.
 35. Laurence M, Benito-León J, Calon F. Malassezia and Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2019;10:758.
 36. Zouboulis CC, Elewa R, Ottaviani M, Fluhr J, Picardo M, Bernois A, et al. Age influences the skin reaction pattern to mechanical stress and its repair level through skin care products. *Mech Ageing Dev.* 2018;170:98–105.
 37. Alecu I, Bennett SAL. Dysregulated lipid metabolism and its role in α -synucleinopathy in Parkinson's disease. *Front Neurosci.* 2019;13:328.
 38. Minguez-Castellanos A, Rowe DB. Lesions associated with autonomic dysfunction: Gastrointestinal disorders. En: Halliday GM, Barker RA, Rowe DB, editores. Non-dopamine lesions in Parkinson's disease. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 103–22.
 39. Brudek T. Inflammatory bowel diseases and Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(S2):S331–44.
 40. Houser MC, Chang J, Factor SA, Molho ES, Zabetian CP, Hill-Burns EM. Stool immune profiles evince gastrointestinal inflammation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33:793–804.
 41. Braak H, de Vos RA, Bohl J, del Tredici K. Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett.* 2006;396:67–72.
 42. Liu B, Fang F, Pedersen NL, Tillander A, Ludvigsson JF, Ekborn A, et al. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology.* 2017;88:1996–2002.
 43. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2015;78:522–9.
 44. Limon JJ, Tang J, Li D, Wolf AJ, Michelsen KS, Funari V, et al. Malassezia is associated with Crohn's disease and exacerbates colitis in mouse models. *Cell Host Microbe.* 2019;25:377–88.
 45. Drummond RA, Collar AL, Swamydas M, Rodriguez C, Lim JK, Mendez LM, et al. CARD9-dependent neutrophil recruitment protects against fungal invasion of the central nervous system. *PLoS Pathog.* 2015;11:e01005293.
 46. Youngchim S, Nosanchuk JD, Pornsuwan S, Kajiwarra S, Vanittanakom N. The role of L-DOPA on melanization and mycelial production in Malassezia furfur. *PLoS ONE.* 2013;8:e63764.
 47. Mons N, Tison F, Geffard M. Identification of L-dopa-dopamine and L-dopa cell bodies in the rat mesencephalic dopaminergic cell systems. *Synapse.* 1989;4:99–105.
 48. Burton JL, Shuster S. Effect of L-dopa on seborrhoea of parkinsonism. *Lancet.* 1970;2:19–20.
 49. Ashbee HR. Recent developments in the immunology and biology of Malassezia species. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006;47:14–23.

50. Pisa D, Alonso R, Carrasco L. Parkinson's disease: A comprehensive analysis of fungi and bacteria in brain tissue. *Int J Biol Sci.* 2020;16:1135–52.
51. Góralska K, Blaszowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection.* 2018;46:443–59.
52. Deigendesch N, Costa Nunez J, Stenzel W. Parasitic and fungal infections. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:245–62.
53. Charlett A, Dobbs RJ, Dobbs SM, Weller C, Brady P, Peterson DW. Parkinsonism: Siblings share *Helicobacter pylori* seropositivity and facets of syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1999;99:26–35.
54. Çamcı G, Oğuz S. Association between Parkinson's disease and *Helicobacter Pylori*. *J Clin Neurol.* 2016;12:147–50.
55. Shen X, Yang H, Wu Y, Zhang D, Jiang H. Meta-analysis: Association of *Helicobacter pylori* infection with Parkinson's diseases. *Helicobacter.* 2017;22, 5.
56. Dobbs RJ, Charlett A, Dobbs SM, Weller C, Ibrahim A, Iguodala MAO, et al. Leukocyte-subset counts in idiopathic parkinsonism provide clues to a pathogenic pathway involving small intestinal bacterial overgrowth. A surveillance study. *Gut Pathog.* 2012;4:12.
57. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21:10609–20.
58. Noto JM, Peek RM Jr. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer. *PLoS Pathog.* 2017;13:e1006573.
59. Bialecka M, Kurzawski M, Kłodowska-Duda G, Opala G, Juzwiak S, Kurzawski G, et al. CARD15 variants in patients with sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Res.* 2007;57:473–6.
60. Rayaprolu S, Mullen B, Baker M, Lynch T, Finger E, Seeley WW, et al. TREM2 in neurodegeneration: Evidence for association of the p.R47H variant with frontotemporal dementia and Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2013;8:19.
61. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Sancesario G, Lunardi G, Fedele E, Giacomini P, et al. Reduced L-dopa absorption and increased clinical fluctuations in *Helicobacter pylori*-infected Parkinson's disease patients. *Neurol Sci.* 2001;22:89–91.
62. Lee WY, Yoon WT, Shin HY, Jeon SH, Rhee PL. *Helicobacter pylori* infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:1696–700.
63. Mridula KR, Borgohain R, Chandrasekhar Reddy V, Bandaru VCh, Suryaprabha T. Association of *Helicobacter pylori* with Parkinson's disease. *J Clin Neurol.* 2017;13:181–6.
64. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Galante A, Sancesario G, Lunardi G, Fedele E, et al. *Helicobacter pylori*-induced reduction of acute levodopa absorption in Parkinson's disease patients. *Ann Neurol.* 2001;50:686–7.
65. Pierantozzi M, Pietroiusti A, Brusa L, Galati S, Stefani A, Lunardi G, et al. *Helicobacter pylori* eradication and L-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology.* 2006;66:1824–9.
66. Dobbs SM, Charlett A, Dobbs RJ, Weller C, Iguodala O, Smee C, et al. Antimicrobial surveillance in idiopathic parkinsonism: Indication-specific improvement in hypokinesia following *Helicobacter pylori* eradication and non-specific effect of antimicrobials for other indications in worsening rigidity. *Helicobacter.* 2013;18:187–96.
67. Lahner E, Annibale B, delle Fave G. Systematic review: *Helicobacter pylori* infection and impaired drug absorption. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:379–86.
68. Lyte M. Microbial endocrinology as a basis for improved L-DOPA bioavailability in Parkinson's patients treated for *Helicobacter pylori*. *Med Hypotheses.* 2010;74:895–7.
69. Weller C, Charlett A, Oxlade NL, Dobbs SM, Dobbs RJ, Peterson DW, et al. Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism Part 3: Predicted probability and gradients of severity of idiopathic parkinsonism based on *H. pylori* antibody profile. *Helicobacter.* 2005;10:288–97.
70. Hirai Y, Haque M, Yoshida T, Yokota K, Yasuda T, Oguma K. Unique cholesteryl glucosides in *Helicobacter pylori*: Composition and structural analysis. *J Bacteriol.* 1995;177:5327–33.
71. Hawkes CH, del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: A dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007;33:599–614.
72. Ly PT, Pelech S, Shaw CA. Cholesteryl glucoside stimulates activation of protein kinase B/Akt in the motor neuron-derived NSC34 cell line. *Neurobiol Lipids.* 2008;7:620081.
73. Hildebrandt E, McGee DJ. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide modification Lewis antigen expression, and gastric colonization are cholesterol-dependent. *BMC Microbiol.* 2009;9:258.
74. McGee DJ, Lu XH, Disbrow EA. Stomaching the possibility of a pathogenic role for *Helicobacter pylori* in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2018;8:367–74.
75. Alam Q, Alam MZ, Mushtaq G, Damanhouri GA, Rasool M, Kamal MA, et al. Inflammatory process in Parkinson disease: Role for cytokines. *Current Pharmaceutical Design.* 2016;22:541–8.
76. Boyd JT, Wangenstein KJ, Krawitt EL, Hamill RW, Kao CH, Tsai HH, et al. virus infection as a risk factor for Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology.* 2016;87:342.
77. Kim JM, et al. Association between hepatitis C virus infection and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31:1584–5.
78. Wijarnpreecha K, Chesdachai S, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. Hepatitis C, virus infection and risk of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:9–13.
79. Su TH, Yang HC, Tseng TC, Chou SW, Lin CH, Liu CH, et al. Antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C is associated with a reduced risk of parkinsonism. *Mov Disord.* 2019;34:1882–90.
80. Lin WY, Lin MS, Weng YH, Yeh TH, Lin YS, Fong PY, et al. Association of antiviral therapy with risk of Parkinson disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *JAMA Neurology.* 2019;76:1019.
81. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology.* 2012;142:634–43.
82. Hayase Y, Tobita K. Influenza virus and neurological diseases. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;51:181–4.
83. Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, Packard MM, Patel M, Montague JL, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children during the 2003-2004 season. *Clin Infect Dis.* 2006;43:132–40.
84. Kobasa D, Jones SM, Shinya K, Kash JC, Copps J, Ebihara H, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature.* 2007;445:319–23.
85. Maurizi CP. Why was the 1918 influenza pandemic so lethal? The possible role of a neurovirulent neuraminidase. *Med Hypotheses.* 1985;16:1–5.
86. Ravenholt RT, Foege WH. 1918 influenza, encephalitis lethargica, parkinsonism. *Lancet.* 1982;2:860–4.
87. Martyn CN, Osmond C. Parkinson's disease and the environment in early life. *J Neurol Sci.* 1995;132:201–6.
88. Martyn CN. Infection in childhood and neurological diseases in adult life. *Br Med Bull.* 1997;53:24–39.
89. Takahashi M, Yamada T, Nakajima S, Nakajima K, Yamamoto T, Okada H. The substantia nigra is a major target for neurovirulent influenza A virus. *J Exp Med.* 1995;181:2161–9.
90. Marreiros R, Müller-Schiffmann A, Trossbach SV, Prikulis I, Hänsch S, Weidtkamp-Peters S, et al. Disruption of cellular proteostasis by H1N1 influenza A virus causes α -synuclein aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117:6741–51.
91. Matsuda K, Park CH, Sunden Y, Kimura T, Ochiai K, Kida H, et al. The vagus nerve is one route of transneural invasion for

- intranasally inoculated influenza A virus in mice. *Vet Pathol.* 2004;41:101–7.
92. Matsuda K, Shibata T, Sakoda Y, Kida H, Kimura T, Ochiai K, et al. In vitro demonstration of neural transmission of avian influenza A virus. *J Gen Virol.* 2005;86(Pt 4):1131–9.
 93. Jang H, Boltz D, McClaren J, Pani AK, Smeyne M, Korff A, et al. Inflammatory effects of highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in the CNS of mice. *J Neurosci.* 2012;32:1545–59.
 94. Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, Gerhauser I, Baumgärtner W, Geffers R, et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function. *J Neurosci.* 2018;38:3060–80.
 95. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1089–96.
 96. Shi CS, Qi HY, Boularan C, Huang NN, Abu-Asab M, Shelhamer JH, et al. SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *J Immunol.* 2014;193:3080–9.
 97. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología.* 2020;35:245–51.
 98. Ishii T, Matsushita M, Hamada S. Characteristic residual neuropathological features of Japanese B encephalitis. *Acta Neuropathol.* 1977;38:181–6.
 99. Pranzatelli MR, Mott SH, Pavlakis SG, Conry JA, Tate ED. Clinical spectrum of secondary parkinsonism in childhood: A reversible disorder. *Pediatr Neurol.* 1994;10:131–40.
 100. Cerna F, Mehrad B, Luby JP, Burns D, Fleckenstein JL. St. Louis encephalitis and the substantia nigra: MR imaging evaluation. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:1281–3.
 101. Solomon T, Winter PM. Neurovirulence and host factors in flavivirus encephalitis—evidence from clinical epidemiology. *Arch Virol Suppl.* 2004;18:161–70.
 102. Diagana M, Preux PM, Dumas M. Japanese encephalitis revisited. *J Neurol Sci.* 2007;262(1-2):165–70.