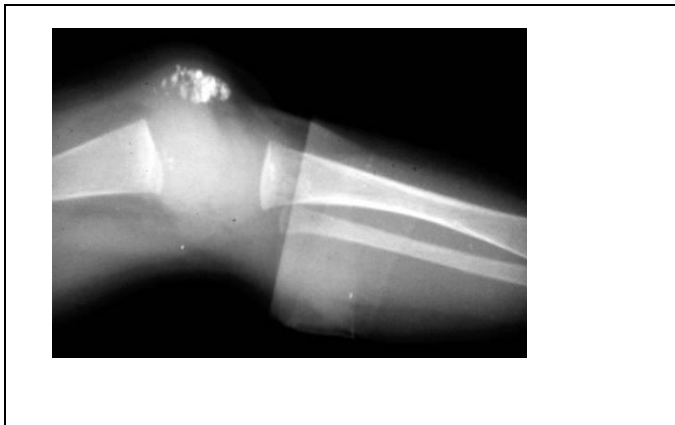
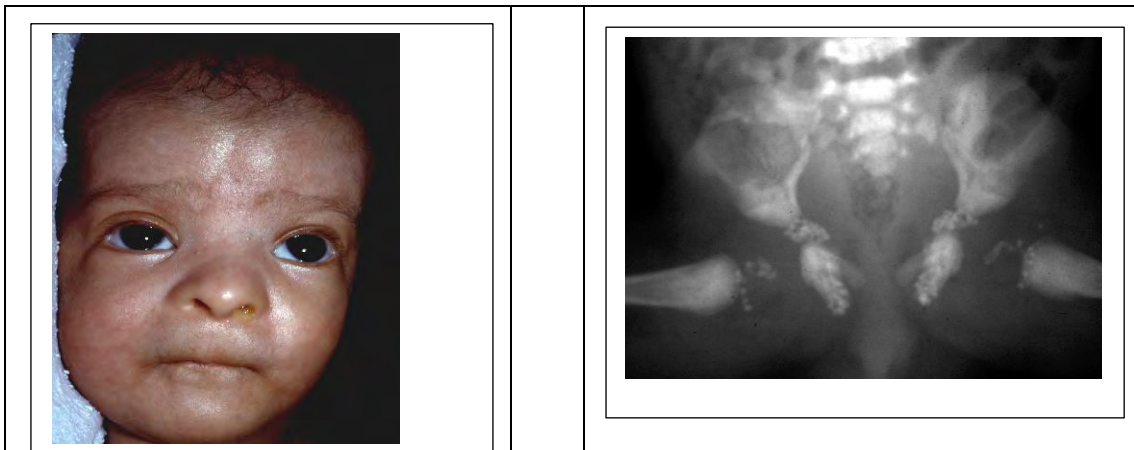


Caso Clínico

Dr. Gerardo Cabrera-Meza¹

Baylor College of Medicine, Texas Children Hospital

Niño que nace de término con retardo en su crecimiento intrauterino. Al examen físico se encuentra hepatomegalia, hipotonía, fontanela anterior grande y suturas craneales muy abiertas, con cara redonda, orejas displásicas de implantación baja, hipertelorismo y párpados edematosos. Fallece a los dos meses de hacer el diagnóstico por crisis respiratoria e insuficiencia hepática.



¿Cuál es su diagnóstico?

- *Adenoleucodistrofia neonatal*
- *Condrodisplasia puntata*
- *Enfermedad infantil de Refsum*
- *Síndrome LOWE*
- *Síndrome ZELLWEGUER*

¹ Pediatra, Neonatólogo, Profesor Asociado de Pediatría, Sección de Neonatología

Casos Clínicos

- Adrenoleucodistrofia neonatal (NALD): es un trastorno hereditario que afecta a las glándulas suprarrenales, la materia blanca del cerebro y los testículos. Los síntomas más comunes de este trastorno son: convulsiones, hiperactividad, estrabismo, parálisis, pérdida de la audición y debilidad muscular
- Condrodisplasia puntata: grupo heterogéneo de displasias esqueléticas caracterizadas por una apariencia radiográfica de mineralización punteada de la epífisis durante la infancia temprana.
- Enfermedad infantil de Refsum (IRD): es una enfermedad degenerativa que pertenece al tipo de leucodistrofia peroxisomal. Se asemeja al síndrome de Zellweger y se manifiesta por la retinitis pigmentosa y neuropatía periférica. La esperanza de vida puede llegar a los 20 años. Es extremadamente rara que afecta a una de cada 20 millones de personas.
- Síndrome LOWE: se caracteriza por una triada, cataratas congénitas, retraso mental y disfunción renal.
- Síndrome ZELLWEGER: Es una enfermedad genética poco frecuente que se caracteriza por la presencia baja o nula de la producción de peroxisomas, lo cual afecta al desarrollo cerebral y al crecimiento de la vaina de mielina que actúa como aislante en los nervios del cerebro. Además produce alteraciones en los tejidos encargados de la depuración y desintoxicación del cuerpo, tales como el hígado y los riñones.

Diagnóstico

Síndrome Zellweger

(Síndrome cerebrohepatorenal)

**MIM 214100 – Genes *PEX1*, *PEX2*, *PEX3*, *PEX5*, *PEX6*, *PEX12*, *PEX14*, *PEX26*;
Loci 7q21-q22, 22q11.21, 8q21.1, 6q23-q24, 12p13.3, 6p21.1, 1p36.2**

Causa

De herencia autosómica recesiva, con heterogeneidad genética. Se produce por mutaciones en los genes PEX que codifican peroxinas necesarias para la biosíntesis de peroxisomas y transporte de proteínas peroxisomales. Estas mutaciones generan deficiencia del éter-glicolípido, acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga, ácido pipercolico e intermediarios de los ácidos biliares, sobretodo en hígado y riñones. Se pueden observar niveles elevados de hierro.

Manifestaciones clínicas

- **Las características más comunes** incluyen bajo peso al nacer (usualmente, pero no siempre, por debajo de 3,000 g), crecimiento postnatal retardado e hipotonía severa.
- **Características faciales típicas** incluyen facies redondeada e inexpresiva, fontanelas grandes y occipusio plano, frente alta, hipoplasia de las crestas supra orbitales, hendiduras palpebrales hacia arriba, orificios nasales orientados hacia adelante, paladar ojival, micrognatia, pabellones auriculares displásicos de implantación baja.
- **Otras características frecuentes** incluyen convulsiones, paquimicrogiria, heteroplasias, quistes subependimarios, agenesia del cuerpo calloso. Cataratas congénitas, nistagmo y glaucoma. Malformaciones cardíacas, criptorquidea en el varón e hipertrofia del clítoris en la mujer.
- **Alteraciones óseas**, calcificaciones punteadas en epífisis de huesos largos, acetábulo y rótulas, camptodactilia con desviación cubital de los dedos, contracturas y pies equinovarus.

Casos Clínicos

- **Otras alteraciones** incluyen albuminuria y quistes corticales renales, hepatomegalia con cambios cirróticos, disgenesia adrenal, niveles elevados de hierro y academia pipecólica.

Diagnóstico

- La resonancia magnética cerebral y, en algunas ocasiones, la tomografía axial computarizada, permiten establecer un diagnóstico presuntivo de AGCML. El diagnóstico bioquímico o molecular permite localizar portadores o casos prenatales, además de la identificación de familiares asintomáticos.
- El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante el cultivo de amniocitos, en el que se detecta acumulación de AGCML y déficit de acetil-CoA-dihidroxi-acetona-fosfato-acetiltransferasas. Al centrifugar estos amniocitos se observa el sobrenadante de la enzima catalasa, el cual precipita en los individuos normales.

Tratamiento

No existe un tratamiento curativo para la enfermedad de Zellweger, solo un tratamiento paliativo que consiste en un suministro de ácidos grasos omega 3, que mejora las alteraciones neurológicas, frenando el retraso psicomotor y el deterioro visual y auditivo.

Recurrencia

No se conoce con exactitud el riesgo de recurrencia.

Consejería

- El pronóstico es grave y la muerte suele ocurrir en los primeros seis meses de vida por complicaciones, los que sobreviven tienen retraso severo.
- Es muy importante prevenir las infecciones para evitar complicaciones como la neumonía y la dificultad respiratoria, problemas hepáticos y renales.

Frecuencia

Aproximadamente en 1:25,000 a 1:100,000 nacidos vivos.

Referencias bibliográficas

1. **Ben Turkia H**, Yangui M, Azzouz H. , et al. A novel mutation in PEX 26 gene in Zellweger syndrome: a case report. *Tunis Med.* 2011 Mar;89(3):288-91.
2. **Erdem G**, Oran O, Kotiloglu E, et al. Intestinal lymphangiectasia in a patient with Zellewer cerebrohepatorenal síndrome. *Am J Med Genet* 1995; 58:152-46.
3. **Brosius U**, Gärtner J. Cellular and molecular aspects of Zellweger syndrome and other peroxisome biogenesis disorders. *Cell Mol Life Sci.* 2002 Jun; 59(6):1058-69.
4. **Ebberink MS**, Kofster J, Wanders RJ, et al. Spectrum of PEX6 mutations in Zellweger syndrome spectrum patients. *Hum Mutat.* 2010 Jan; 31(1):E1058-70.
5. **Ebberink MS**, Mooijer PA, Gootjes J, et al. Genetic classification and mutational spectrum of more than 600 patients with a Zellweger syndrome spectrum disorder. *Hum Mutat.* 2011 Jan; 32(1):59-69.
6. **Krause C**, Rosewich H, Gärtner J. Rational diagnostic strategy for Zellweger syndrome spectrum patients. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jun; 17(6):741-8.

Casos Clínicos

7. **Steinberg SJ**, Chen L, Wei L, et al. The PEX Gene Screen: molecular diagnosis of peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger syndrome spectrum. *Mol Genet Metab.* 2004 Nov; 83(3):252-63.
8. **Steinberg SJ**, Dodt G, Raymond GV, et al. Peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2006 Dec; 1763(12):1733-48.