

Progeria

Rosa Andrea Pardo V.¹, Silvia Castillo T.²

Resume

La progeria o síndrome de Hutchinson-Gilford es un síndrome poco frecuente. Consiste en la aparición de signos de envejecimiento en niños entre su primer y segundo año de vida. La mayoría de los casos de progeria son esporádicos, lo cual plantea la posibilidad de un patrón de herencia autosómico dominante por mutación de novo. El diagnóstico diferencial de esta entidad debe plantearse con cualquiera de los otros síndromes progeroides descritos en la literatura. Se presenta una revisión actualizada sobre el tema haciendo énfasis en la aproximación diagnóstica del cuadro.

(**Palabras clave:** progeria, síndrome de Hutchinson-Gilford, herencia, síndromes progeroides.)

Hutchinson-Gilford syndrome

The Hutchinson-Gilford syndrome or progeria is an uncommon disease. Its clinical manifestations are evident by the first or second year of life and are characterized by a general appearance of premature aging. Most cases are sporadic and an autosomal dominant inheritance has been suggested arising by a de novo mutation. It should be considered in the differential diagnosis of premature aging, along with other syndromes described in the literature. We present a review of progeria with special emphasis on diagnostic methods.

(**Key words:** progeria, Hutchinson-Gilford syndrome, inheritance, progeroid syndromes.)

INTRODUCCIÓN

La progeria o síndrome de Hutchinson-Gilford es una enfermedad poco frecuente, descrita por primera vez por Hutchinson en 1886. El nombre del síndrome deriva de la palabra griega *geras*, que significa viejo, y fue acuñado por Gilford en 1904, dadas las características del cuadro clínico¹.

Son niños sin retardo mental, con talla baja, en los cuales aparecen signos de envejecimiento prematuro. La sobrevida de estos pacientes es corta, su muerte ocurre en la adolescencia, la mayoría de las veces por enfermedades cardiovasculares².

Existen numerosos síndromes u otras condiciones denominadas progeroides, ya

que se manifiestan en diversa magnitud con signos de envejecimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la progeria clásica ha sido estimada en 1/8 000 000 de recién nacidos vivos³. No se ha evidenciado preferencia por ningún sexo en particular, pero se han comunicado muchos más pacientes de raza blanca (97% de los pacientes afectados).

Se estima que la mayoría de los casos corresponden a mutaciones autosómicas dominantes esporádicas, aunque algunos investigadores han propuesto para el cuadro patrones de herencia autosómica recesiva, dada la aparición de casos en hijos de parejas con antecedentes de consanguinidad; sin embargo, su baja incidencia parece no apoyar esta hipótesis.

Por otra parte, resulta difícil confirmar un patrón autosómico dominante si se considera que la mayoría de los pacientes fallecen

1. Becaría Genética Clínica. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Sección de Genética, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
2. Jefe Sección de Genética, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

en edades tempranas, sin haberse reproducido.

No se ha mapeado aún el gen responsable de la aparición de la enfermedad⁴, pero se ha sugerido un gen candidato que se ubica en el brazo largo del cromosoma 1, pues en los estudios citogenéticos de un par de gemelos monocigóticos con progeria se detectó una inversión en esta localización⁵.

Se han realizado múltiples estudios en la búsqueda de la etiopatogenia de la enfermedad. Dentro de ellos se ha encontrado un aumento de la fracción de enzimas sensibles al calor, tanto en cultivos de fibroblastos así como en análisis de glóbulos rojos, pero aún no existe una correlación fisiopatológica entre este hallazgo y la clínica de la progeria⁶⁻⁸.

Otros autores incluso han propuesto que un déficit en el metabolismo de la vitamina E podría ser el responsable de la alteración y recomiendan el uso de este antioxidante dentro del tratamiento de la enfermedad; no obstante la evidencia actual no ha corroborado esta hipótesis⁹.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con progeria son niños sanos al nacer, quienes en el transcurso del primer a segundo año presentan rasgos de envejecimiento precoz y progresivo¹⁰. Se describe que inicialmente aparecen placas esclerodérmicas en la piel de la cadera y región superior de las extremidades inferiores, zonas que cada vez son de mayor tamaño y que comprometen casi todo el cuerpo, respetando fundamentalmente los genitales y algunas áreas de los miembros inferiores. Al tiempo disminuye la producción de sudor por parte de las glándulas sudoríparas y empiezan a hacerse evidentes la hipotricosis y la alopecia. Como parte de los signos más tardíos se encuentran la hiperpigmentación de la piel de áreas expuestas a la luz solar, así como la hipoplasia de las uñas².

Las manifestaciones clínicas de la progeria se clasifican en criterios mayores y signos que usualmente están presentes.

Los criterios mayores incluyen facies de pájaro, alopecia, venas de la calota prominentes, ojos grandes, micrognatia, dentición anormal y retardada, tórax en apariencia de pera "acampanado", clavículas cortas, pier-

nas arqueadas como al "montar a caballo" (secundaria a una extensión incompleta de caderas y rodillas), extremidades superiores delgadas, con articulaciones prominentes, talla baja, peso bajo para la talla, maduración sexual incompleta y disminución de la grasa subcutánea.

Los signos que usualmente están presentes son piel esclerodérmica, alopecia generalizada, alopecia de pestañas y cejas, orejas prominentes con ausencia de lóbulos, nariz ganchuda, labios delgados con cianosis perioral, paladar alto, fontanela anterior permeable, voz de tono alto y uñas distróficas¹¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la progeria es fundamentalmente clínico y se plantea en niños que presentan los signos iniciales de enfermedad entre el primer y segundo año de vida y que manifiestan todos los criterios mayores.

No existe en la actualidad ningún examen concluyente que certifique el diagnóstico de progeria⁵. No obstante el hallazgo más constante en estos pacientes ha sido el aumento en la excreción de ácido hialurónico en la orina, evento que no se ha podido relacionar con trastornos endocrinos ni evento dismetabólico alguno. Se desconoce el rol de este hallazgo en la etiopatogenia de la enfermedad².

Por otro lado, si bien no son diagnósticos, existen ciertos signos radiológicos e histopatológicos que se han descrito en la progeria.

Entre las alteraciones radiológicas se encuentran las siguientes: en cara y cráneo fontanelas permeables, huesos wormianos con fracturas, hipoplasia malar y mandibular, con dientes apiñados; en el tórax hipoplasia clavicular, costillas ahusadas; en los huesos largos identaciones, corticales delgadas, metáfisis anchas, coxa valga, coxa plana, genu valgum; en las falanges acroosteolisis progresiva de las falanges distales; y otros signos como osteoporosis, escoliosis, cuerpos vertebrales en forma de boca de pescado, luxación de cadera, falta de unión de fracturas y pérdida de tejidos blandos¹²⁻¹⁴.

Las características histopatológicas incluyen alteraciones de la piel como áreas de

piel normal que alterna con zonas de esclerodermia, en las cuales la epidermis presenta un aumento de melanina de la capa basal, la dermis es delgada y presenta zonas de desorganización de fibras colágenas y áreas de hialinización. A nivel del tejido subcutáneo se evidencia pérdida de tejido graso. En el hueso hay múltiples anomalías, tipo: osteolisis, osteoporosis, displasia esquelética, necrosis avascular de la cabeza femoral, luxación de cadera y fracturas sin resolución.

A nivel cardiovascular se encuentran placas ateromatosas, las cuales están presentes en todos los vasos, pero son más prominentes en las arterias coronarias, la aorta y las mesentéricas. Otro hallazgo son las calcificaciones de las válvulas aórtica y mitral, así como signos de fibrosis, isquemia e infarto del miocardio.

Los hallazgos histopatológicos en el riñón son cariomegalia de células glomerulares con hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. En las glándulas endocrinas se ha detectado atrofia de tiroides y detención de la espermatogénesis en algunos pacientes.

Algunos autores han referido además la presencia de acumulación de un pigmento, la lipofusina en diferentes tejidos, con distribución similar a la encontrada en pacientes con envejecimiento normal; sin embargo, estos hallazgos no han sido uniformes dentro de los casos descritos posteriormente^{15, 16}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe plantearse con los síndromes progeroides^{5, 11}, los cuales presentan signos de envejecimiento prematuro, hiperpigmentación de la piel, disminución de la grasa subcutánea, alopecia, hipogonadismo y en ocasiones trastornos inmunitarios. Dentro de los síndromes progeroides se encuentran:

- a) Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch: catalogado como "progeria neonatal", pues el fenotipo de este cuadro se manifiesta desde el nacimiento. Usualmente existe el antecedente de retardo de crecimiento intrauterino y oligoamnios, su expectativa de vida en promedio es de 7 meses y es considerada un trastorno autosómico recesivo.
- b) Síndrome de Werner: también conocido como "progeria de los adultos", por presentar sus primeras manifestaciones entre los 15 y 30 años de vida. Es un cuadro autosómico recesivo.
- c) Síndrome de Mulvill-Smith: en el cual existe retardo de crecimiento intrauterino, talla baja, microcefalia, hipodontia, hipospadias, criptorquidia, múltiples nevus, braquidactilia, sordera neurosensorial, retraso mental y déficit de IgG. La mayoría de los casos han sido esporádicos.
- d) Síndrome de Cockayne: sus características clínicas se presentan en la segunda década de la vida, con fotosensibilidad cutánea, defectos oculares y apariencia de baja estatura, orejas grandes, extremidades largas, pies y manos grandes.

PRONÓSTICO

La expectativa de vida para los pacientes con progeria es de 13 años, con rangos entre 7 y 27 años, aunque ha sido descrito un paciente que falleció a los 45 años por un infarto del miocardio¹⁷.

Dentro de las causas de morbilidad en este cuadro se encuentran dificultades en el desarrollo, eventos cerebrovasculares, vértigo, cefaleas, necrosis avascular de la cabeza femoral y luxación de cadera.

Pese a los adelantos médicos y tecnológicos en cirugía cardiovascular (cateterismos, bypass), no se ha logrado mejorar la supervivencia de estos pacientes, dada su alta tendencia a reformatar las placas ateromatosas¹⁸.

La principal causa de muerte (75%) son los trastornos cardiovasculares dentro de los cuales se encuentran: el infarto de miocardio y la falla cardíaca congestiva. Otras causas de muerte son: desnutrición, inanición, convulsiones y trauma craneoencefálico^{2, 18}.

Es importante en estos pacientes, dado que no existe compromiso mental y además porque presentan cambios corporales y fisiopatológicos dramáticos, el apoyo psicológico así como de una adecuada red sociofamiliar.

REFERENCIAS

1. Gifford H: Ateleiosis and progeria. Brit Med J 1904; 2: 914-8.
2. Badame A: Progeria. Arch Dermatol 1989; 125: 540-4.

3. *Viegas J, Souza P, Salzamno F*: Progeria in twins. *J Med Genet* 1974; 11: 384-6.
4. *O'Brien M, Jesen S, Weiss A*: Hutchinson-Gilford progeria: faithful DNA maintenance, inheritance and allelic transcription of beta (1-4) galactosyltransferase. *Mech Ageing Dev* 1998; 101: 43-56.
5. *McKusick V*: Progeria. Online Mendelian Inheritance in Man, NIH, USA: 2001.
6. *Goldstein S, Moerma E*: Decreased sensitivity of old and progeric human fibroblasts to a preparation of factors with insulinlike activity. *New Engl J Med* 1975; 292: 1305-9.
7. *Goldstein S, Moerma E*: Heat-labile enzymes in skin fibroblasts from subjects with progeria. *Am J Med Genet* 1978; 30: 167-73.
8. *Harley C, Goldstein S, Posner I, Guyda H*: Heat-labile enzymes in circulating erythrocytes of a progeria family. *Clin Invest* 1981; 68: 988-94.
9. *Ayres S*: Progeria: A posible therapeutic approach. *JAMA* 1974; 227: 1381-82.
10. *Le D, Hoeffel C, Nguyen Q, Nguyen H*: Gilford progeria. A case report. *Ann Med Interne* 1999; 150: 512-8.
11. *Buyse M*: Birth defects encyclopedia, Dover: Blackwell Scientific Publications, 1990.
12. *Margolin F, Steinbach H*: Progeria: Hutchinson-Gilford. *Am J Roentgenol* 1968; 103: 173-8.
13. *Moen C*: Orthopaedic aspects of progeria. *J Bone And Joint Surg* 1982; 64-A: 542-6.
14. *Jansen T, Romiti R*: Progeria infantum (Hutchinson-Gilford syndrome) associated scleroderma-like and acro-osteolysis: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 282-5.
15. *Reichel W, García-Bunuel R*: Pathologic findings in progeria: myocardial fibrosis and lipofuscin pigment. *Am J Clin Pathol* 1970; 53: 243-53.
16. *Gabr M, Hashem N, Hashem M*: Progeria, a pathologic study. *J Pediatr* 1960; 57: 70-7.
17. *Ogihara T, Hata T, Tanaka K, Fukuchi K, Tabuchi Y, Kumahara Y*: Hutchinson-Gilford progeria syndrome in a 45-year-old-man. *Am J Med* 1986; 81: 135-8.
18. *Abdenur J, Brown W, Friedman S, Smith M, Lifshitz F*: Response to nutritional and growth hormone treatment in progeria. *Metabolism* 1997; 46: 851-6.

AVISO A LOS AUTORES

Se comunica que los Becados de Pediatría y profesionales de la salud pueden suscribirse a la Revista Chilena de Pediatría por un valor anual de \$ 36.000, previa acreditación de su condición.