

Introducción

Síndrome de Hutchinson-Gilford Progeria (SHGP) es un síndrome congénito raro, de herencia autosómica dominante, producto de mutación heterocigota dominante de *novo* en el gen LMNA en la mayoría de casos. Descrita en 1886 por Johanthan Hutchinson, quien informó el caso de una paciente de 3,5 años de edad con el fenotipo usual de la enfermedad: alopecia total, lipodistrofia, articulaciones rígidas, aspecto senil y cabeza desproporcionadamente grande. En 1897, Hastings Gilford realizó una descripción detallada del síndrome después de seguir un paciente durante cuatro años hasta su muerte a la edad de 17, incluido la autopsia. En 1904, este trastorno fue nombrado progeria y en 1972, DeBusk definió la forma en que se conoce hoy en día: HGPS. Este es el reporte de una paciente de 15 años con alopecia total, rasgos dismórficos, bajo peso y talla, aspecto senil e insuficiencia cardíaca congestiva se presenta a continuación. Secuenciación LMNA detectó una mutación que confirma HGPS.

Presentación del Caso

Adolescente femenina de 15 años de edad, con apariencia senil, alopecia total, bajo peso y talla para la edad e insuficiencia cardíaca congestiva. Hija de padres sanos, no consanguíneos y sin antecedentes familiares de enfermedades genéticas. En el momento de la concepción la madre tenía 20 años y el padre tenía 26 años. El embarazo fue normal y a término, recién nacido sano de acuerdo a sus padres. Desarrollo psicomotor normal hasta que llegó a la edad de dos años; edad a la cuál inicia la caída de pelo, y falla para progresar en peso y talla a pesar de recibir una nutrición adecuada, además describe su piel con apariencia de cartón corrugado. Su desarrollo cognitivo es normal y llegó a séptimo grado con buenas calificaciones, antes de interrumpir sus estudios por deterioro de su condición clínica, dado por insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia mitral grave e insuficiencia aórtica, dependiente de oxígeno suplementario, desnutrición severa y nutrición por gastrostomía. Actualmente se encuentra en seguimiento por cuidados paliativos.

Se realizó un análisis gen LMNA en el cual se detectó una mutación heterocigótica en el exón 11 del gen LMNA c.1824C > T (p.Gly608Gly), lo que confirma el diagnóstico de HGPS clásico.

Conclusiones

Síndrome de Hutchinson - Gilford Progeria (SHGP) es un síndrome congénito raro, caracterizado por un envejecimiento prematuro, en donde la mayoría de pacientes no superar la edad reproductiva. Este es primer caso reportado en Colombia en donde se logra confirmar la mutación genética. Nuestra paciente hasta el momento ha superado la expectativa de vida descrita a pesar del gran compromiso cardiovascular que presenta. Es importante que estas familias reciben asesoría genética ya que se ha demostrado cierto riesgo en hermanos.

Discusión

HGPS es una enfermedad congénita rara, con un patrón de herencia autosómico dominante principalmente. Sin embargo, la mayoría de los pacientes afectados con HGPS tienen mutaciones heterocigotas dominantes de *novo* en el gen LMNA como en la paciente, y la mayoría de pacientes no llegan a edad reproductiva. Las principales características clínicas de HGPS incluyen lipodistrofia, bajo peso y talla para la edad, esclerodermia, disminución de arcos de movimiento, osteolisis y rasgos faciales seniles. Estos pacientes tienen apariencia normal al nacer, y los síntomas se hacen evidentes después del primer año de vida, y la edad mediana de diagnóstico es de 2,9 años. Tienen una esperanza de vida aproximada de 13,4 años y la aterosclerosis es la principal responsable de una muerte temprana secundaria a infarto de miocardio y, con menor frecuencia, los accidentes cerebrovasculares. La incidencia es de 1 por cada 8 millones de recién nacidos en Estados Unidos y 1 por cada 4 millones de recién nacidos en los Países Bajos. En 2003, Eriksson y colaboradores reportaron una mutación de *novo* en la lamina A, como causante del HGPS, principalmente por el cambio de una C (citosina) por T (timina) en el codón 608 del exón 11 del gen LMNA. Los pacientes con HGPS clásico tienen la mutación p.G608G (c.1824C <T) en el exón 11, incluyendo al paciente del presente caso, causando una mutación silenciosa, que activa un sitio de empalme críptico que elimina 150 nucleótidos, hasta el codón de inicio del exón 12, esto hace que no se produzca el paso final del procesamiento postraduccional de prelamina y hay una farnesilación permanentemente de la lamina, induciendo la formación de una proteína aberrante llamada progerina lo cual causa el fenotipo característico de esta enfermedad.

Aunque en este momento no existe un tratamiento aprobado, ensayos clínicos con inhibidores de la farnesilación de proteínas (lonafarnib) se están llevando a cabo actualmente. Desde el 2009 Gordon y colaboradores tienen un ensayo clínico en curso, actualmente en fase II, que agregó dos medicamentos al lonafarnib para evitar la formación de progerina mediante la inhibición de la farnesilación postraduccional de pre-progerina. Estos son pravastatina, una estatina que inhibe la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa) y el zoledronato, bisfosfonato que inhibe la sintasa farnesyl-pirofosfato. Los autores demostraron mejoras significativas en la ganancia de peso corporal, la estructura ósea, sistema cardiovascular y un aumento en la supervivencia media de 1,6 años, con efectos secundarios menores, lo cual proporciona la primera evidencia que un tratamiento puede influir en la supervivencia para esta enfermedad fatal; sin embargo, es importante destacar que estos no son curativos.

Figura 1.



Figura 2.



Figura 1. Paciente a la edad de 14 años . (A) Vista frontal: Alopecia, enoftalmos , ausencia de grasa subcutánea, esclerodermia y rasgos faciales seniles. (B) Tórax y abdomen: Ausencia de grasa subcutánea, esclerodermia y reja costal en "rosario". (C): Mano derecha: artrosis y fibrosis articular. (D) Las extremidades inferiores: Desnutrición severa y prominente articulación de las rodillas.

Figura 2. Paciente a la edad de 1 mes, 6 meses, 5 años, 6 años, 7 años y 13 años.

Referencias

- Gordon LB, et al. Progeria Clinical Trials Collaborative. Impact of farnesylation inhibitors on survival in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Circulation*. 2014 Jul 1;130(1):27-34.
- Eriksson M, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*. 2003;423:293-8.
- Hennekam RC. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: review of the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2006 Dec 1;140(23):2603-24.
- Verstraeten VL, et al. Compound heterozygosity for mutations in LMNA causes a progeria syndrome without prelamin A accumulation. *Hum Mol Genet*. 2006 Aug 15;15(16):2509-22.