

# Experiencia diagnóstica y de atención integral de enfermedad de Refsum en el Hospital Pablo Tobón Uribe

## Diagnostic and comprehensive health care experience on Refsum disease at Hospital Pablo Tobón Uribe

Caterine Henao Roldán<sup>1</sup>, Óscar Yezid Flórez Gómez<sup>2</sup>, Lina María Cabrales Camacho<sup>3</sup>, Catalina Payán Gómez<sup>4</sup>, Olga Lucía Rincón Caballero<sup>5</sup>, Mónica María Hincapié Echavarría<sup>5</sup>, Beatriz Helena Aristizábal Bernal<sup>6</sup>.

### RESUMEN

---

**Objetivo:** Describir la experiencia clínica y de diagnóstico de la enfermedad de Refsum con base en las guías de atención por un grupo interdisciplinario de errores innatos del metabolismo.

**Tipo de estudio:** Reporte de caso.

**Métodos:** Se realizó revisión retrospectiva de la historia clínica y seguimiento al paciente remitido al Hospital Pablo Tobón Uribe, con sospecha clínica de error innato de metabolismo, con enfermedad de Refsum, a quien se le implementó guía de atención integral para esta patología.

**Conclusiones:** La utilización de la guía de atención clínica diagnóstica y terapéutica integral de errores innatos del metabolismo facilitó el abordaje temprano del paciente al igual que de apoyo para la familia, mejorando la calidad de vida.

**Palabras clave:** Errores innatos del metabolismo, enfermedad de Refsum, soporte nutricional, atención integral, guía de manejo.

### ABSTRACT

---

**Objective:** To describe the clinical and diagnostic experience regarding Refsum disease of an interdisciplinary group focusing on children diagnosed with innate errors of metabolism.

**Type of study:** Case report.

**Methods:** Retrospective and systematic review of medical records and follow -up of a patient who was referred to HPTU with clinical suspicion of inborn error of metabolism, Refsum disease, who was included in the implementation of a comprehensive health care guideline of this disease.

**Conclusions:** the use of a comprehensive diagnosis and therapeutic guideline of innate errors of metabolism approach facilitates early approach to the patient and give family support improving their quality of life.

**Key words:** Metabolism, Inborn errors, refsum disease, nutritional support, comprehensive health care, guideline.

---

<sup>1</sup> Nutricionista. Hospital Pablo Tobón Uribe

<sup>2</sup> Neurólogo Infantil. Hospital Pablo Tobón Uribe

<sup>3</sup> Pediatra Neonatóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe

<sup>4</sup> Psicóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe

<sup>5</sup> Bacterióloga. Hospital Pablo Tobón Uribe

<sup>6</sup> Bióloga molecular. Hospital Pablo Tobón Uribe

Correspondencia: Beatriz H. Aristizábal Bernal. Correo electrónico: baristizabal@hptu.org.co

Fecha de recibido: noviembre 28 de 2008

Fecha de aprobado: febrero 16 de 2009

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Refsum forma parte del grupo de las leucodistrofias, es un trastorno hereditario poco común, de carácter autosómico recesivo, en el que el ácido fitánico, un producto del metabolismo de las grasas, se acumula en los tejidos<sup>1-3</sup>. Dicha acumulación provoca lesiones de los nervios (polineuritis) y de la retina (retinitis pigmentaria)<sup>4-6</sup> sordera, ataxia, alteraciones óseas<sup>7</sup> y cutáneas<sup>8</sup>. También puede manifestarse con miocardiopatía, dilatada o hipertrófica<sup>3,4</sup>. La edad de aparición varía desde la infancia a la segunda década de la vida. Se produce por un defecto de la enzima alfa-hidroxilante que interviene en la metabolización del ácido fitánico de la dieta; por lo tanto, la primera decisión que se debe tomar es excluirlo de ésta. El diagnóstico y tratamiento temprano puede prevenir algunas de las manifestaciones sistémicas<sup>9,10</sup>.

Los errores innatos del metabolismo (EIM), son desórdenes bioquímicos causados por el defecto de una proteína involucrada en alguna vía metabólica y cuya falla ocasiona problemas sistémicos en el paciente. Hasta el momento se conocen más de 550 errores innatos en el metabolismo, la mayoría de ellos no son diagnosticados en el medio colombiano<sup>11</sup>. Su frecuencia es alrededor de 1 en 500 nacidos vivos y, aproximadamente, el 90% se hereda de manera autosómica recesiva o ligadas al sexo. El problema más común en el diagnóstico es la sintomatología inespecífica, el bajo índice de sospecha, la atribución a enfermedades perinatales más frecuentes y algunas enfermedades que pueden manifestarse de manera intermitente, generalmente desencadenadas por situaciones de estrés metabólico (infección, administración de proteínas, algunos fármacos, entre otros)<sup>12,13</sup>.

Estas enfermedades, aunque tienen una baja incidencia (1/15 000), son muy importantes desde el punto de vista de su magnitud como problema de salud, por su gravedad y constituyen la causa de muertes prematuras, severos trastornos neurológicos, retraso mental y pobre calidad de vida. Además de dependencia de otras personas, institucionalización, gastos de salud elevados y,

como consecuencia, cargas familiares, sociales y económicas muy notables.

El análisis bioquímico constituye la base del diagnóstico de estas enfermedades, pero el punto de partida de cualquier investigación es la hipótesis diagnóstica formulada sobre la base de los signos y síntomas clínicos de alarma. El clínico ha de saber reconocerlas y tomar la decisión de cuáles son los pacientes que serán remitidos al laboratorio de Genética bioquímica<sup>14</sup>.

Las investigaciones bioquímicas tienen una complejidad creciente y la colaboración interdisciplinaria entre neurólogos, pediatras, neonatólogos, nutricionistas, genetistas, psicólogos, bioquímicos especializados y biólogos moleculares, es necesaria para conseguir buenos resultados diagnósticos.

El tratamiento precoz de los EIM va encaminado a evitar, en lo posible, las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad y la instauración de secuelas irreversibles, puesto que dicho tratamiento intenta mantener, al mismo tiempo, un crecimiento y desarrollo satisfactorios en el niño. Todavía hoy el tratamiento plantea grandes problemas, pues restaurar la normalidad total es, aún, una ilusión en los EIM<sup>15</sup>.

En general, podemos decir que la eficacia del tratamiento es mayor si se mejora el conocimiento de estas entidades, no obstante, conseguir una buena regulación metabólica puede ser arduo porque requiere dedicación en unidades de alto grado de especialización y colaboración de los equipos interdisciplinarios.

En nuestro país existen grupos conformados por Neurología o Genética con apoyo de laboratorios especializados en diagnóstico genético, bioquímico y molecular de estas entidades; sin embargo, no se encuentra grupo interdisciplinario para el manejo integral de las mismas.

Nuestro objetivos generales son, en primera instancia, constituir al Hospital Pablo Tobón Uribe, centro de remisión regional para diagnóstico y

tratamiento de población infantil con estas patologías, para que realice diagnóstico precoz de errores innatos del metabolismo, concientizar al personal médico que labora en unidades de Cuidado Intensivo Neonatal sobre la necesidad del diagnóstico precoz de estas entidades, brindar asesoría genética y psicológica a padres, mejorar calidad de vida de estos niños y evitar el rápido deterioro que ocasionan las entidades porque estas enfermedades no son curables.

A continuación, se hará una descripción de un caso de enfermedad de Refsum que ha sido manejado por el grupo de manera integral y su evolución en el tiempo.

### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 20 meses de edad, con cuadro clínico que inicia a los 4 meses de edad, caracterizado por alteración en el desarrollo psicomotor y posterior, pérdida de habilidades adquiridas, a los 15 meses de edad no hay sostén cefálico, no giros, se relaciona de manera inadecuada con el medio, no presenta succión; a los 17 meses de edad presentó crisis focales clónicas de 5-10 minutos de duración, con periodo postictal, se solicitó electroencefalograma y se inició manejo con carbamazepina, con pobre control de crisis, lo que implicó terapia conjugada con levetiracetam con control de sintomatología.

Los resultados paraclínicos mostraron en los potenciales auditivos neuropatía auditiva, hipoacusia neurosensorial. En la resonancia magnética cerebral se encontró enfermedad dismielinizante. El electroencefalograma mostró trazado de sueño anormal por ausencia de patrones electrofisiológicos esperados para la edad, correspondiente a patrón encefalopático. El tamizaje metabólico en orina y ácido láctico fueron normales. En la ecografía abdominal superior el hígado fue prominente para la edad.

Al examen neurológico el paciente se presenta despierto, se relaciona con el medio y el examinador realiza seguimiento visual y auditivo, tiene simetría facial, sin alteraciones

en los pares, hipotonía generalizada central, sin defensas laterales ni paracaídas, presenta hepatomegalia de 6 cm por debajo del reborde intercostal derecho.

En resumen, se trata de un paciente con enfermedad dismielinizante, neuropatía auditiva, retardo del desarrollo, epilepsia, pruebas de tamizaje metabólico inicial normal, se sospecha enfermedad de Refsum. Por tal razón se inicia tratamiento con restricción alimentaria.

La base principal del tratamiento nutricional consiste en una dieta restringida en ácido fitánico y pristánico ya que los humanos no pueden sintetizar ácido fitánico por sí mismos, en su mayoría, es de origen exógeno y una reducción dietaria reduce los niveles en plasma y tisulares. La dieta lleva al mejoramiento de la neuropatía periférica y de los síntomas cerebelosos, lo que previene de una nueva descompensación.

Es suficiente bajar la ingesta a 10-20 mg/ día (el promedio diario de ingesta es 50-100 mg/ día). La principal ruta de eliminación del ácido fitánico es la  $\alpha$  oxidación, que está afectada en la enfermedad de Refsum; en los humanos hay una segunda ruta llamada oxidación upsilón, que no está afectada en los pacientes con Refsum. La eficiencia de esta ruta es más baja que la  $\alpha$  oxidación, pero es suficiente con una dieta apropiada para metabolizar el poco ácido fitánico que se administre.

En la enfermedad de Refsum se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Bajar la ingesta de ácido fitánico a 10-20 mg/ día.
- Proveer suficientes calorías para prevenir pérdida de peso y subsecuente movilización de ácido fitánico de la grasa. Así mismo, se debe evitar el ayuno.
- Garantizar una ingesta adecuada de proteína y de vitaminas.
- Restricción dietaria de ácidos grasos de cadena larga, particularmente hexacosanoico (C26:0) conocido como ácido cerótico (cera de abejas).
- Evitar alimentos altos en ácido fitánico:

- Carne y leche de los animales rumiantes (vaca- cabra- caballo): pues convierten fitol a ácido fitánico.
  - Productos lácteos (mantequilla, queso).
  - Pescado (tuna, merluza, bacalao).
  - Cordero, oveja, carnero.
  - Yema de huevo.
  - Pan blanco.
  - Arroz blanco.
- Evitar frutas y verduras verdes cocidas. Esta práctica se ha basado en que contienen clorofila. Sin embargo, la clorofila de estos alimentos contiene fitol y sólo el 2% del fitol se transforma en ácido fitánico y el otro 98% se elimina. Pero esto es complejo en los vegetales cocidos, pues cocinarlos puede disolver parte de la clorofila y esto aumenta el contenido de fitol, que puede ser absorbido por el cuerpo.
- Evitar aceite de soya, maíz y productos basados en maíz (ej: hojuelas de maíz). Parece ser seguro aceite de girasol.

Por esto, el tratamiento instaurado para este paciente fue:

1. Dieta normo calórica- normo proteica (95 kcal/ kg y 2 g de proteína/ kg). Sin embargo, en el primer control tuvo una velocidad de crecimiento superior a la esperada (47 g/día, esperado: 10 g/ día) probablemente por una sobreestimación del gasto calórico (poca actividad por su condición neurológica). Se bajaron aportes a 80 kcal/ kg (recomendación/edad 95- 100).
2. Restricción de fitánico 10-20 mg/ día.

En la práctica, es difícil estimar la cantidad de ácido fitánico de los alimentos pues la cantidad exacta de ácido fitánico depende de un gran número de factores como: estación, tipo de alimento, entre otros. De allí se recomendó no brindar:

- Carne de res, pescado, mantequilla, queso, leche de vaca-cabra, verduras y frutas verdes cocidas, pan de maíz.
- Miel de abejas.
- Aceite de soya, de maíz.

Además, se facilitó una lista de alimentos: pollo, leche de soya, verduras y frutas verdes crudas, aceite de girasol. Se permitirá pan blanco, arroz y huevo, pues tienen poco fitánico en 100 g.

Como el paciente iba a alimentarse por vía enteral se dio un esquema de nutrición mixta:

- Se eligió una fórmula que tuviera como base la proteína de soya NURSOY® (la proteína es aislada de soya, la grasa es aceite de coco, y de soya que tiene poco fitánico).
- Se complementó con jugos y sopas permitidas para la enfermedad.

El paciente evoluciona con control de crisis con levetiracetam, mejoró la relación con el medio y el examinador presentó cambios en la parte motora.

## RESULTADOS

La enfermedad de Refsum es genéticamente heterogénea, tiene dos genes, PHYH (conocido como PAHX) y PEX7, identificados como causales de la enfermedad<sup>16,17</sup>.

Estudio metabólico:

C26:0 0.120 UG/ml (0.23± 0.09 Normal).  
C26:1 0.080 (0.18± 0.09).  
Ácido fitánico: 1.86 (0.48± 0.43).  
Ácido pristánico: 0.150 (0.06± 0.06).  
C22:0 20.97 ± 6.27.  
C24:0 17.59 ±5.36.  
C22: LN9 0.43 (1.36 ± 0.79).  
C24/C22: 1.066 (0.84 ±0.10).  
C26/C22: 0.011 (3.93± 1.50).

## DISCUSIÓN

Las condiciones de la enfermedad de Refsum muestran heterogeneidad genética en el locus del cromosoma 10 y en el cromosoma 6. El ácido fitánico se acumula en el pigmento del epitelio retinal y en otros tejidos, que causa muerte celular por la desregulación del calcio, la formación de radicales libres y la apoptosis. El ácido fitánico se eleva en otras enfermedades peroxisomales;

sin embargo, puede ser distinguido por análisis moleculares y por el fenotipo clínico<sup>18</sup>. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Refsum afecta ojos, sistema nervioso, óseo y piel. Muchos pacientes notan ceguera nocturna antes de la aparición de otros síntomas, las cataratas también se pueden presentar en el 50% de los casos. Luego, se puede presentar una polineuropatía sensorial y motora de mezcla simétrica, que es progresiva y crónica. Muchos pacientes presentan pérdida auditiva coclear, daño en la sensibilidad olfatoria. Los signos cerebelares tienden a desarrollarse tardíamente. Las anomalías óseas se pueden presentar en un tercio de los pacientes y tienden a ser de naturaleza bilateral y simétrica<sup>19</sup>.

El tratamiento para la enfermedad de Refsum está enfocado en la disminución del ácido fitánico en suero, también puede ser usado la plasmaféresis para detener el progreso de la neuropatía y el evento de arritmias agudas o debilidad extrema<sup>20-22</sup>.

Los EIM en casos que no se diagnostican, son causa de muerte prematura y los diagnosticados de una gran complejidad terapéutica, y sólo en un pequeño grupo el tratamiento puede estabilizar o controlar la enfermedad. Sus repercusiones sobre el desarrollo físico y psíquico son importantes, en general, con deficiencias sobre el crecimiento, deficiencia mental presente en la mayoría de los EIM no tratados y deficiencias sensoriales. Lo que conlleva una deficiente calidad de vida por la alta morbilidad con hospitalizaciones repetidas por las discapacidades e, incluso, por la necesidad de institucionalización. Generan, además, importantes gastos sanitarios que implican carga económica familiar y social muy representativa<sup>23</sup>.

Cuando se establece el diagnóstico de EIM se debe iniciar la terapia correspondiente a través de un seguimiento sistemático y estricto por un grupo interdisciplinario para el manejo integral de estas entidades. Se deben conseguir las fórmulas específicas para cada enfermedad, mediante la importación con la ley de los medicamentos huérfanos (ley específica para Colombia).

La actuación preventiva la podemos concretar en dos grandes líneas: la primera, como prevención primaria para evitar la aparición de nuevos casos, mediante los programas de escrutinio poblacional posibles sólo en procesos aislados; la segunda, como prevención secundaria de los déficits e, incluso, de la muerte que implican los casos de diagnóstico tardío, a través de la actuación diagnóstico-terapéutica. El diagnóstico bioquímico del producto genético alterado, mediante determinaciones enzimáticas, o las determinaciones de niveles de metabolitos de las rutas afectas y/o diagnóstico genético proporcionará información sobre la herencia de la enfermedad para realizar el consejo genético.

Dentro de los planes específicos de actuación del grupo está el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con EIM. Para ello, se decidió realizar: orientación diagnóstica ante manifestaciones sugestivas de EIM asesorando sobre muestra idóneas y técnica de recolección y posterior diagnóstico completo (clínico, bioquímico, genético) de cada caso con guías clínicas validadas, el diseño y desarrollo de protocolos de actuación y de tratamiento por entidades y, luego, individualizados para cada paciente. El seguimiento evolutivo clínico del paciente específicamente de crecimiento, nutricionales y valoración neurológica, protocolizados para cada entidad, completando la actuación de Atención Primaria. Realizar la valoración y orientación psicológicas al paciente y a la familia (consejo genético).

## AGRADECIMIENTOS

El trabajo fue financiado por el Hospital Pablo Tobón Uribe.

El contenido del presente artículo es responsabilidad de los autores.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan expresamente que durante la realización del presente trabajo no existió conflicto de interés que pudiera afectar los resultados obtenidos.

## REFERENCIAS

1. Tapia Ceballos L. Síndrome metabólico en la infancia. *Ann Pediatr.*2007;66(2):159-166.
2. Braverman N, Eichler F. Peroxisomal disorders and neurological disease. In: Squire LR, editor. *Encyclopedia of neuroscience*. San Diego: Academic Press;2009. p. 579-588.
3. Finsterer J, Regelsberger G, Voigtländer T. Refsum disease due to the splice-site mutation c.135-2A>G before exon 3 of the PHYH gene, diagnosed eight years after detection of retinitis pigmentosa. *J Neurosci.*2008;266(1-2):82-186.
4. Merckenschlager A, Matzen P, Gräfe G. Neuroorthopädie und neuropädiatrie. In: Matzen P. *Kinderorthopädie*. Munchen: Urban and Fischer Verlag; 2007. p. 515-579.
5. Audo I, Robson AG, Holder GE, Moore AT. The Negative ERG: clinical phenotypes and disease mechanisms of inner retinal dysfunction *Surv Ophthalmol.*2008;53(1):16-40.
6. Rapin I, Gravel J. Auditory neuropathy: physiologic and pathologic evidence calls for more diagnostic specificity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*2003;67(7):707-728.
7. Elshorbagy AK, Gjesdal CG, Nurk E, Tell GS, Ueland PM, Nygård O, et al. Cysteine, homocysteine and bone mineral density: A role for body composition?. *Bone.*2009;44(1):1-5.
8. Levy SD, Goldsmith. LA The peeling skin syndrome. *J Am Acad Dermatol.*1982;7(5):606-613.
9. Llevadot J, Vaca FB, González Sastre F. Determinación y utilización de la concentración plasmática de homocisteína en la práctica clínica- *Med Clín.*2005; 124(14):544-553.
10. Sharrard M, Pollitt R. Metabolic screening in children: newborn screening for metabolic diseases past, present and future. *Paediatr Child Health.*2007;17(7):273-278.
11. Fernández L. Errores innatos del metabolismo: aspectos preventivos. *Vox Pediátrica.*1999; 7(1):49-55.
12. Thompson JD, Glass M. Genomics and population screening: example of newborn screening. In: Willard H, Shapiro G, editors. *Genomic and personalized medicine*. San Diego: Academic Press;2009. p. 470-480.
13. Vockley J. Newborn screening: after the thrill is gone. *Mol Genet Metab.* 2007;92(1-2):6-12.
14. Campeau PM, Scriver CR, Mitchell JJ. A 25-year longitudinal analysis of treatment efficacy in inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab.* 2008;95(1-2):11-16.
15. Trahms C. Inborn errors of metabolism ,In: Coulston AM, Rock CL, Monsen ER, editors. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*. Seattle, WA: University of Washington; 2001. p. 209-225.
16. Liu Y, Björkman J, Urquhart A, Wanders RJA, Crane DI, Gould SJ. PEX13 Is Mutated in Complementation Group 13 of the Peroxisome-Biogenesis Disorders. *Am J Hum Genet.*1999;65(3):621-634.
17. Weller S, Cajigas I, Morrell J, Obie C, Steel G, Gould SJ, Valle D. Alternative splicing suggests extended function of PEX26 in peroxisome biogenesis .*Am J Hum Genet.*2005;76(6):987-1007.
18. Watkins PA, Mihalik SJ, Skjeldal OH. Mitochondrial oxidation of phytanic acid in human and monkey liver: implication that refsum's disease is not a peroxisomal disorder.*Biochem Biophys Res Commun.* 1990;167(2):580-586.
19. James L, Andrew M. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Pediátrica.* 2006; 95: 6-14.
20. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: core curriculum. *Am J Kidney Dis.* 2008;52( 6):1180-1196.
21. Maurer M, Burri S, de Marchi S, Hullin R, Martinelli M, Mohacsi P et al. Plasma homocysteine and cardiovascular risk in heart failure with and without cardiorenal syndrome. *Int J Cardiol.*2009 Jan 30 [Epub ahead of print]
22. Foussas SG, Zairis MN, Makrygiannis SS, Manousakis SJ, Patsourakos NG, Adamopoulou EN et al. The impact of circulating total homocysteine levels on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes *Int J Cardiol.* 2008;124(3):312-318.
23. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem*2008;19( 8):491-504.