



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

LA ENFERMEDAD DE REFSUM Y LA AFÉRESIS TERAPÉUTICA

REFSUM'S DISEASE AND THERAPEUTIC APHERESIS

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN HEMOTERAPIA Y BANCO DE SANGRE**

AUTOR

GLADYS STHEPHANY CABRERA FERNANDEZ

ASESOR

JUAN JOSÉ MONTAÑEZ MEJÍA

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR DEL TRABAJO ACADÉMICO

Licenciado Juan José Montañez Mejía

Tecnólogo Médico en Laboratorio Clínico

ORCID: 0000-0001-9893-8467

DEDICATORIA

A mi madre que ha sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos, valores y sobre todo enseñarme de Dios, lo cual me ha ayudado a seguir adelante en los momentos difíciles.

A mi padre que gracias a su esfuerzo me apoyó en la parte económica para poder ser profesional.

También dedico a mi hermano menor Jorge quién ha sido mi mayor motivación para nunca rendirme en los estudios y poder llegar a ser un ejemplo para él.

AGRADECIMIENTOS

Mi principal agradecimiento a Dios quién me ha guiado y me ha dado la fortaleza para seguir adelante.

A mi familia por su comprensión y estímulo constante, además su apoyo incondicional a lo largo de mis estudios.

Y a todas las personas que de una y otra forma me apoyaron en la realización de este trabajo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo es autofinanciado.

DECLARACIÓN DEL AUTOR

Yo, Gladys Sthephany Cabrera Fernandez, identificado con D.N.I. 46865260 , egresada del posgrado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (FMAH-UPCH), autor de la monografía titulada: La enfermedad de Refsum y la aféresis terapéutica.

Declaro que:

La presente monografía, presentada para la obtención del Título de Segunda Especialidad Profesional en Hemoterapia y Banco de Sangre es original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas “stricto sensu”; así como ilustraciones diversas, sacadas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa). Caso contrario, menciono de forma clara y exacta su origen o autor, tanto en el cuerpo del texto, figuras, cuadros, tablas u otros que tengan derechos de autor.

La monografía que pongo en consideración para evaluación no ha sido presentada anteriormente para obtener algún grado académico o título, ni ha sido publicada en sitio alguno. Soy consciente de que el hecho de no respetar los derechos de autor y hacer plagio, es objeto de sanciones universitarias y/o legales, por lo que asumo cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de irregularidades en la monografía.

Asimismo, me hago responsable ante la universidad o terceros, de cualquier irregularidad o daño que pudiera ocasionar, por el incumplimiento de lo declarado.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

La enfermedad de Refsum y la aféresis terapéutica

INFORME DE ORIGINALIDAD

11 %

INDICE DE SIMILITUD

10 %

FUENTES DE INTERNET

2 %

PUBLICACIONES

1 %

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	idoc.pub Fuente de Internet	1 %
2	Submitted to Universidad Autonoma de Chile Trabajo del estudiante	1 %
3	www.medicineonline.es Fuente de Internet	1 %
4	www.slideshare.net Fuente de Internet	1 %
5	www.mayoclinic.org Fuente de Internet	<1 %
6	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1 %
7	repositorio.umsa.bo Fuente de Internet	<1 %
8	www.elsevier.es Fuente de Internet	<1 %
9	everlight1234.blogspot.com Fuente de Internet	<1 %

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido	Pág.
Introducción	12
Justificación	14
Objetivo	15
Definición	15
Patogenia	16
Fisiopatología	16
Epidemiología	20
Síntomas y signos	21
Investigaciones de la enfermedad de Refsum y la aféresis terapéutica	25
Conclusiones	26
Referencias bibliográficas	27
Anexo N°1: Vía de oxidación del ácido fitánico	
Anexo N°2: La enfermedad de Refsum y pérdida auditiva.	

RESUMEN

La enfermedad de Refsum (ER) es una rara enfermedad genética descubierta en 1945 que afecta el metabolismo de los lípidos. Se caracteriza por la acumulación anormal de ácido fitánico en tejidos y plasma debido a mutaciones en genes específicos, principalmente PHYH. Este ácido graso de cadena ramificada proviene de alimentos como productos lácteos y grasa de rumiantes. La ER impacta ambos sexos por igual, generalmente comienza antes de los 20 años y presenta síntomas neurológicos, sensoriales, ictiosis, compromiso renal y cardíaco, y deformidades esqueléticas. La dieta baja en ácido fitánico es esencial para el manejo, ya que su acumulación puede causar daño. La enfermedad puede llevar a complicaciones neurológicas graves y pérdida de visión y audición si no se trata adecuadamente. **Objetivo:** Describir la enfermedad de Refsum y el avance terapéutico con la aféresis. **Conclusiones:** La aféresis terapéutica, como la plasmaféresis, se ha estudiado como tratamiento para la ER, esta técnica busca eliminar selectivamente el ácido fitánico del plasma. se plantea como una alternativa o complemento a las intervenciones dietéticas. La eficacia y seguridad de la aféresis en comparación con las terapias actuales deben evaluarse para determinar su papel en el manejo de la ER.

Palabras clave: Enfermedad de Refsum, ácido fitánico, aféresis terapéutica, lípidos, plasmaféresis.

ABSTRACT

Refsum disease (RD) is a rare genetic disease discovered in 1945 that affects lipid metabolism. It is characterized by the abnormal accumulation of phytanic acid in tissues and plasma due to mutations in specific genes, mainly PHYH. This branched-chain fatty acid comes from foods such as dairy products and ruminant fat. RD impacts both sexes equally, generally begins before the age of 20 and presents neurological and sensory symptoms, ichthyosis, renal and cardiac involvement, and skeletal deformities. Diet low in phytanic acid is essential for management, as its accumulation can cause harm. The disease can lead to serious neurological complications and loss of vision and hearing if not treated properly. **Objective:** Describe Refsum's disease and the therapeutic progress with apheresis. **Conclusions:** Therapeutic apheresis, like plasmapheresis, has been studied as a treatment for RD; this technique seeks to selectively eliminate phytanic acid from plasma. It is proposed as an alternative or complement to dietary interventions. The efficacy and safety of apheresis compared to current therapies should be evaluated to determine its role in the management of RD. **Keywords:** Refsum disease, phytanic acid, therapeutic apheresis, lipids, plasmapheresis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Refsum (ER), descubierta en 1945, es una rara enfermedad genética que afecta principalmente al metabolismo de los lípidos (1). Este descubrimiento marcó un hito importante en el campo de la neurología, al identificar un trastorno metabólico hereditario con síntomas neurológicos específicos (2). Asimismo, en un artículo de 1974, los investigadores Anton-Lambrecht y Kahlke examinaron, en detalle, el patomecanismo de la ictiosis en la enfermedad de Refsum, y lograron identificar una conexión entre el trastorno de la queratinización en el síndrome de Refsum y la acumulación de ácido fitánico (3).

Por ello, esta enfermedad está caracterizada clínicamente por una serie de síntomas neurológicos y sensoriales, esta condición es causada por mutaciones en genes específicos que conducen a una acumulación anormal de ácido fitánico en los tejidos y plasma del cuerpo (1).

Este ácido fitánico es un tipo de ácido graso saturado con cadena ramificada que experimenta oxidación específica en los peroxisomas. Inicialmente, se convierte en ácido fitánico mediante alfa-oxidación y luego se somete a beta-oxidación. En humanos, el ácido fitánico proviene de fuentes alimenticias como los productos lácteos y la grasa de rumiantes. Se transporta a través de lipoproteínas circulantes y se almacena principalmente en los tejidos adiposos (4). El exceso de depósito de ácido fitánico en varios tejidos puede causar daño. Alimentos como la carne de animales rumiantes (res, cordero, cabra), almendras, cocos y cacahuets son ricos en ácido fitánico (5). Cabe señalar que la dieta típica occidental proporciona un promedio de 50 mg de este ácido (6). Esta enfermedad es extremadamente infrecuente y no muestra asociaciones específicas con grupos étnicos. Impacta a individuos de ambos sexos en proporciones iguales, y su transmisión genética sigue el patrón de herencia autosómica recesiva (6). Generalmente

inicia antes de los 20 años y se caracteriza por la presencia de ataxia, polineuropatía con hiperproteínoorraquia, sordera, retinitis pigmentosa, anosmia, epilepsia y, en algunos casos, deterioro cognitivo. Además, suele generar ictiosis, compromiso renal y cardíaco, así como deformidades esqueléticas (7). No obstante, no todos los pacientes presentan todas estas características, y en raras ocasiones, algunos desarrollan tubulopatía proximal (8).

La perspectiva de la enfermedad es desfavorable en ausencia de tratamiento adecuado. Esto subraya la importancia de la identificación temprana y precisa de la enfermedad, lo que permite la implementación oportuna de medidas terapéuticas efectivas. Una de las intervenciones más críticas en el manejo de esta enfermedad es la adopción de una dieta rigurosa con bajos niveles de ácido fitánico. La restricción dietética del ácido fitánico es esencial para evitar la progresión de la enfermedad y sus complicaciones asociadas. Entre estas, la pérdida de visión y audición son particularmente preocupantes, ya que pueden afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Además, la enfermedad puede llevar a complicaciones neurológicas graves si no se maneja adecuadamente. Estas complicaciones pueden incluir problemas de coordinación motora, deterioro cognitivo y, en casos severos, pueden llegar a ser potencialmente incapacitantes. Por lo tanto, el seguimiento regular y el manejo médico son vitales para los pacientes afectados por esta condición. Los profesionales de la salud deben estar alerta a los signos y síntomas iniciales de la enfermedad para realizar un diagnóstico temprano. Además, es crucial educar a los pacientes y sus familias sobre la importancia de adherirse a la dieta recomendada y entender cómo las elecciones dietéticas pueden influir directamente en el curso de la enfermedad (3).

De este modo, dado que la ER puede afectar múltiples sistemas del cuerpo, un enfoque multidisciplinario es crucial en el manejo de los pacientes. Esto puede incluir el cuidado por parte de especialistas en neurología, oftalmología, dermatología, cardiología y

otorrinolaringología. El pronóstico varía según la gravedad de los síntomas y la eficacia del tratamiento, pero el diagnóstico temprano y la gestión adecuada pueden mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes (9).

El conocimiento de la ER contribuyó significativamente a la comprensión de las enfermedades neurológicas hereditarias y abrió el camino para investigaciones posteriores en el campo de los trastornos metabólicos y genéticos. Aunque es una enfermedad rara, su estudio ha proporcionado información valiosa sobre el metabolismo de los lípidos y ha mejorado nuestra comprensión de cómo las mutaciones genéticas pueden afectar el sistema nervioso y otros sistemas del cuerpo, tal es el caso de la aféresis (2).

La plasmaféresis es un método efectivo para disminuir rápidamente la concentración de ácido fitánico en la enfermedad de Refsum, particularmente cuando se necesita una reducción veloz y drástica de este ácido nocivo. Esta técnica, actúa como un filtro minucioso, capturando y eliminando el ácido fitánico ligado a lipoproteínas. A pesar de su eficacia, la plasmaféresis tiene sus límites, ya que no consigue extirpar completamente el ácido fitánico atrincherado en los tejidos adiposos y neuronales. Su poder radica en detener el avance insidioso de la enfermedad, aunque no tiene la capacidad de revertir en su totalidad las complejidades neurológicas que ya se han establecido (12).

JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación sobre la aféresis terapéutica en la enfermedad por almacenamiento de ácido fitánico, también denominado como la enfermedad de Refsum, se justifica por la urgente necesidad de encontrar tratamientos más efectivos para una afección que compromete seriamente la salud y la calidad de vida de los pacientes, en ese sentido la plasmaféresis es una alternativa para disminuir rápidamente la concentración de ácido

fitánico en la enfermedad de Refsum, particularmente cuando se necesita una reducción veloz y drástica de este ácido nocivo.

OBJETIVO

Describir la enfermedad de Refsum y el avance terapéutico con la aféresis.

CUERPO

Definición de la ER

La ER, también reconocida como heredopatía táctica polineuritiformis, es un trastorno genético poco frecuente transmitido de manera autosómica recesiva (10). En consecuencia, las personas que padecen la ER enfrentan desafíos en el metabolismo del ácido fitánico, ya que la actividad deficiente de la fitanoil-CoA-hidroxilasa (PhyH), una enzima esencial ubicada en los peroxisomas, compromete el proceso inicial de alfa-hidroxilación del ácido fitánico. Esto conlleva a una acumulación anormal del ácido fitánico en el organismo, lo cual contribuye a los síntomas y manifestaciones clínicas asociadas con esta enfermedad. (11).

La ER se clasifica en dos subgrupos, distinguiéndose por diferencias en las enzimas afectadas, los metabolitos acumulados, la genética, las presentaciones clínicas y los enfoques terapéuticos. Conocida también como Neuropatía Motora y Sensorial Hereditaria IV o Heredopatía Táctica Polineuritiforme, la Enfermedad Clásica/Adulta Refsum desvela un enigma médico, mientras que la Enfermedad Infantil Refsum añade una capa adicional de misterio a este intrigante panorama médico (12).

Patogenia

La patogénesis de la ER se origina en mutaciones patogénicas en uno de los 12 genes PEX distintos, responsables de la biogénesis de los peroxisomas. Esta anomalía en la biogénesis peroxisomal provoca una alfa-oxidación ineficiente del ácido fitánico, un ácido graso de cadena ramificada que se encuentra en alimentos como carne, aceites de pescado y productos lácteos. El exceso de ácido fitánico depositado en los tejidos oculares es responsable de la pérdida de visión al provocar la muerte de las células ganglionares y los fotorreceptores, especialmente en los campos periféricos. Además de la afectación ocular, la ER puede generar consecuencias como ataxia debido a la degeneración cerebelosa, convulsiones e incluso riesgo de muerte debido a la fibrosis nerviosa y la acumulación de líquido en la vaina de mielina de los nervios esenciales (13).

Fisiopatología

La ER, que sigue un patrón de herencia autosómico recesivo, requiere que un individuo herede dos copias del gen mutado para desarrollar la enfermedad. Esto implica que ambos padres deben ser portadores de al menos una copia del gen mutado, aunque no necesariamente manifiesten síntomas de la enfermedad. La naturaleza recesiva de esta condición explica por qué la enfermedad no se presenta en todas las generaciones de una familia y puede aparecer de manera inesperada en un niño cuyos padres no muestran signos de la enfermedad (14).

La ER se produce mayormente por alteraciones en el gen PHYH. Este gen es responsable de la producción de la enzima fitanoil-CoA hidroxilasa, la cual desempeña un papel crucial en la alfa-oxidación de un ácido graso de cadena ramificada 3-metilo denominado ácido fitánico (15). Las alteraciones genéticas en PHYH abarcan aproximadamente el 90% de los casos. Estas mutaciones son identificadas a través del reconocimiento de un

complejo proteico bipartito que consta del receptor PEX7 y un correceptor. Los complejos receptores cargados se desplazan hacia los peroxisomas mediante un poro transitorio en la membrana peroxisomal, liberando posteriormente las proteínas de carga en el interior de los peroxisomas. El gen PHYH se encuentra localizado en el cromosoma 6 (p22-q24) y codifica el receptor de señal de direccionamiento peroxisomal tipo 2. Este receptor juega un papel crucial en la importación de enzimas al peroxisoma, siendo responsable de una minoría de casos de la ERA, aproximadamente el 10% (6).

Para los pacientes con mutaciones en el gen PHYH, los niveles de ácido fitánico en plasma son marcadamente elevados, superando los 200 $\mu\text{mol/L}$. Esta acumulación anormal es un indicativo claro de la enfermedad y contrasta significativamente con los niveles normales, que son inferiores a 10 $\mu\text{mol/L}$ (2).

Además de las mutaciones conocidas en el gen PHYH, la investigación ha revelado que mutaciones en el gen PEX7 también están asociadas con casos más raros de la enfermedad de Refsum. Este gen, PEX7, juega un papel crucial en el transporte de proteínas específicas al peroxisoma, un orgánulo esencial en las células que interviene en numerosos procesos metabólicos. Uno de los roles más significativos del peroxisoma es la degradación de ácidos grasos, un proceso vital para mantener el equilibrio metabólico del cuerpo. Las mutaciones en el gen PEX7 pueden dar lugar a formas atípicas de la enfermedad de Refsum. Estas variantes atípicas pueden manifestarse con un espectro de síntomas que difiere del tipo clásico de la enfermedad. Además, la severidad de la enfermedad puede variar considerablemente en los pacientes afectados por mutaciones en PEX7. Esto implica que el diagnóstico y el tratamiento de estas formas atípicas pueden requerir enfoques especializados y adaptados a las necesidades individuales de cada paciente. Es importante destacar que el entendimiento de estas mutaciones genéticas y su

impacto en la función del peroxisoma abre nuevas vías para la investigación biomédica (14).

En casos menos comunes, con mutaciones en el gen PEX7, se observan también niveles elevados de ácido fitánico en plasma, que exceden el umbral de 200 $\mu\text{mol/L}$, resaltando una anomalía metabólica similar a la observada con el gen PHYH (2).

En cuanto a la concentración plasmática de ácido pristánico, tanto en la enfermedad de Refsum asociada con PHYH como con PEX7, los niveles se mantienen por debajo de los 2 $\mu\text{mol/L}$, lo cual es consistente con lo esperado para esta condición y se mantiene por debajo del límite superior normal de 3,0 $\mu\text{mol/L}$. La relación entre el ácido fitánico y el ácido pristánico es otro marcador distintivo, presentando un aumento en ambos tipos de la enfermedad de Refsum, lo que denota una disfunción en el metabolismo de estos ácidos, a diferencia de lo que se considera normal. Otro marcador diferencial es la concentración plasmática de ácido pipercolico, que puede estar ligeramente elevada en aproximadamente el 20% de los pacientes con mutaciones en el gen PHYH, mientras que se mantiene en rangos normales para aquellos con mutaciones en PEX7 y en individuos sin la enfermedad. Respecto a la concentración de plasmalógenos en eritrocitos, se observa un nivel normal en aquellos con mutaciones en el gen PHYH. Sin embargo, en pacientes con mutaciones en PEX7, esta concentración puede verse disminuida hasta la normalidad, destacándose de los niveles constantemente normales observados en individuos sin la enfermedad. Por último, los niveles de di- y ácido trihidroxicolestanoico permanecen en rangos normales tanto en la enfermedad de Refsum con las mutaciones de PHYH y PEX7, como en individuos sin la enfermedad, no proporcionando un marcador diferencial para la enfermedad (2).

Además del EX7, los genes clave identificados en el estudio de la enfermedad de Refsum, incluyendo SLC27A2, AGXT, GNPAT, CRAT, HSD17B4, AMACR, CAT, SCP2, PEX13, PEX10, PEX1, y PEX2, desempeñan roles fundamentales en la patogénesis de esta compleja afección. Cada uno de estos genes contribuye de manera significativa a diversos procesos metabólicos y biológicos críticos, cuya alteración está en el corazón de los síntomas y características de la enfermedad de Refsum. El gen SLC27A2, por ejemplo, está involucrado en el transporte de ácidos grasos, mientras que AGXT juega un papel en el metabolismo del glicoxilato y dicarboxilato. GNPAT y CRAT son cruciales en el metabolismo de los lípidos y la modificación de ácidos grasos. Por otro lado, HSD17B4 y AMACR están implicados en la oxidación de ácidos grasos, un proceso vital alterado en la enfermedad de Refsum. CAT, conocido por codificar la enzima catalasa, es esencial para proteger las células contra el estrés oxidativo. SCP2, importante en el metabolismo lipídico, también juega un papel crucial. La serie de genes PEX, que incluye PEX13, PEX10, PEX1, y PEX2, son componentes integrales del sistema de biogénesis peroxisomal. Estos genes son responsables de la formación y funcionamiento correctos de los peroxisomas, orgánulos celulares que desempeñan roles clave en el metabolismo de los lípidos, incluyendo la beta-oxidación de ácidos grasos y la degradación de ácido fitánico, cuya acumulación es característica de la enfermedad de Refsum (16).

En el caso de la enfermedad infantil de Refsum, se distingue notablemente de su contraparte adulta, la en términos de su compleja fisiopatología. Mientras que se asocia principalmente con una deficiencia de la enzima PAHX y la consiguiente acumulación de ácido fitánico, presenta un panorama más diverso. En esta variante infantil, se observan múltiples deficiencias enzimáticas en la clase PEX, lo que conlleva la acumulación simultánea de una variedad de sustratos, incluyendo los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), ácido di y trihidroxicolestanoico, ácido pipecólico y, por supuesto, ácido

fitánico. Además, esta acumulación se acompaña de niveles disminuidos de plasmalógenos en tejidos neurales y eritrocitos. Curiosamente, se ha observado que los niveles de ácido fitánico pueden normalizarse con el tiempo en esta variante infantil. Se cree que el aumento de ácido fitánico y posiblemente otros intermediarios lipófilos, al intercalarse en las membranas celulares, especialmente en la retina, juegan un papel crucial en el desarrollo de las manifestaciones distroficas de esta enfermedad. La combinación de la deficiencia en la beta-oxidación de los VLCFA y la alfa-oxidación del ácido fitánico, junto con la reducida síntesis de plasmalógenos, resulta en una serie de síntomas que guardan similitudes con los observados en la Refsum clásica, dibujando un panorama clínico intrincado y desafiante para los profesionales de la salud (12).

Epidemiología

La incidencia de la enfermedad de ER es considerada baja en comparación con otras patologías, y hasta la fecha, no se han podido establecer estimaciones precisas sobre su prevalencia a nivel global. Este trastorno es relativamente raro y, debido a su naturaleza, presenta una serie de desafíos en el ámbito médico. Uno de los problemas más significativos asociados con la ER es la presentación clínica que, en muchos casos, tiende a ser poco específica. Esta falta de especificidad en los síntomas a menudo conduce a demoras en el diagnóstico, un aspecto que ha sido destacado en diversos estudios (13).

A pesar de la baja incidencia general de la ER, algunos estudios han señalado una prevalencia ligeramente mayor de esta enfermedad en regiones específicas, particularmente en los países escandinavos y del norte de Europa. Esta observación sugiere que puede haber factores geográficos, genéticos o ambientales que contribuyan a una mayor susceptibilidad a la enfermedad en estas poblaciones. Sin embargo, es importante señalar que casos de ER han sido reportados en diversas partes del mundo, lo

que indica que, a pesar de las concentraciones más altas en ciertas regiones, la enfermedad no está limitada geográficamente y puede afectar a individuos en diferentes entornos y contextos (9).

Aunado a ello, la gran mayoría de los casos documentados de la enfermedad de Refsum se han reportado en el Reino Unido y Noruega, países donde existe una mayor concienciación sobre esta condición. Hasta la fecha, no se ha establecido ninguna correlación entre la enfermedad y grupos raciales específicos, y afecta por igual a hombres y mujeres. En cuanto a su manifestación, la enfermedad de Refsum clásica tiende a aparecer más adelante en la vida, a diferencia de la forma infantil de Refsum, que se manifiesta precozmente. Mientras que esta última se hace evidente en los primeros años de vida de un niño, la enfermedad de Refsum clásica suele ser diagnosticada en la edad adulta temprana, aunque los síntomas pueden comenzar a manifestarse en la infancia, entre los 2 y los 7 años de edad. Este retraso en el diagnóstico se debe a la progresión más lenta de los síntomas en comparación con la forma infantil, que presenta una evolución más rápida y temprana (12).

Síntomas y signos de la ER

Entre los síntomas más prominentes de la ER, se ha observado una disminución en la nitidez visual. Este deterioro de la agudeza visual puede tener un impacto significativo en la vida diaria de los afectados, dificultando actividades como la lectura y la conducción. Junto a esto, se reporta una reducción en la visión nocturna, lo que puede afectar la habilidad de las personas para ver en condiciones de baja luminosidad, como durante la noche o en interiores oscuros. Este síntoma en particular puede ser especialmente peligroso, ya que aumenta el riesgo de accidentes. Además, se ha observado una pérdida progresiva del campo visual periférico a partir de finales de los cuarenta años. Esta

pérdida de visión periférica puede llevar a una visión "en túnel", limitando severamente el campo de visión de una persona y afectando su capacidad para navegar por su entorno. En paralelo, se ha notado una pérdida leve de la audición desde los cinco años de edad, que tiende a incrementarse con el paso del tiempo. Esta disminución auditiva puede afectar la comunicación y la interacción social, así como la capacidad para percibir señales de advertencia en el entorno. Otro síntoma que se ha identificado es la anosmia, es decir, la pérdida del sentido del olfato, que generalmente comienza a partir de los treinta y tantos años. Esta condición no solo disminuye la capacidad de disfrutar de los alimentos y las bebidas, sino que también puede representar un riesgo para la seguridad, como la incapacidad de detectar humo o fugas de gas (17).

Adicionalmente, se han encontrado características distintivas en pacientes con ER, como el acortamiento congénito de los dedos de manos y pies. Este síntoma puede afectar la destreza y la habilidad para realizar tareas manuales. La obesidad también es una característica observada en algunos casos, lo que puede aumentar el riesgo de otras afecciones de salud, como enfermedades cardíacas y diabetes. Además, se ha reportado la presencia de artritis con un inicio temprano y una rápida progresión. La artritis puede causar dolor, hinchazón y rigidez en las articulaciones, limitando la movilidad y afectando la calidad de vida. (17).

A pesar de que los pacientes experimentan predominantemente manifestaciones neurológicas, como ataxia, polineuropatía periférica y retinitis pigmentosa, que se desarrollan en la infancia, la ER también se asocia con miocardiopatía, acompañada de arritmia, cambios electrocardiográficos, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca y riesgo de muerte súbita (18). Por lo general, la retinosis pigmentaria se manifiesta antes de que se realice el diagnóstico bioquímico, a veces transcurriendo varios años, momento en el cual el daño en la retina ya es significativo. Los pacientes que presentan este síndrome

experimentan síntomas y manifestaciones clínicas durante la última etapa de la infancia o al comienzo de la edad adulta (6).

En referencia a esta enfermedad, el ácido fitánico ha sido identificado como uno de los posibles biomarcadores asociados con enfermedades cardíacas. Se ha observado que provoca bradicardia y afecta la conducción del impulso intraventricular y del nódulo AV en el sistema cardíaco de ratones. Estudios indican que el ácido fitánico interfiere con la energía celular y la homeostasis redox en las mitocondrias del corazón de ratas. Otra investigación sugiere que perturba los procesos bioenergéticos mitocondriales y la homeostasis del Ca^{2+} , dando lugar a una cardiomiopatía en células cardíacas (H9C2). Además, se ha observado un aumento en la expresión de la acil-CoA oxidasa 2 en los riñones. Se ha identificado que el ácido fitánico altera el microbiota intestinal a través de la oxidación en el riñón, contribuyendo así a la hipertensión en los pacientes (19).

Por último, las manifestaciones oftalmológicas características de ciertas enfermedades oculares son múltiples y variadas, destacando entre ellas la atrofia del iris. Este fenómeno se refiere a la degeneración progresiva del iris, que puede afectar significativamente la función visual del ojo. Además, la presencia de cataratas es otro signo importante; estas opacidades en el cristalino del ojo pueden llevar a una disminución progresiva de la visión si no se tratan adecuadamente. Otra manifestación relevante es la constricción pupilar, un cambio en el tamaño de la pupila que puede afectar la cantidad de luz que entra en el ojo y, por tanto, la visión. Esta constricción puede ir acompañada de una disminución de la respuesta pupilar ante agentes midriáticos, que son medicamentos utilizados para dilatar la pupila durante los exámenes oculares. En condiciones normales, la pupila se dilataría en respuesta a estos agentes, pero en ciertas enfermedades oculares, esta respuesta puede estar atenuada o ausente. Además, se observa una modificación en la reacción de la pupila a la luz. Normalmente, la pupila se ajusta rápidamente en tamaño en respuesta a los

cambios en la intensidad de la luz para proteger la retina y optimizar la visión. Sin embargo, en algunas condiciones patológicas, esta reacción puede verse alterada, lo que puede llevar a dificultades con la visión en diferentes condiciones de iluminación. (3).

En relación al a la enfermedad infantil de Refsum, un trastorno alarmante y complejo, puede empezar a manifestarse tan pronto como a los seis meses de edad, marcando el inicio de una lucha contra síntomas devastadores. En esta etapa temprana, los niños pueden experimentar un retraso significativo en su desarrollo, un signo preocupante que a menudo precede a una serie de complicaciones. Entre ellas, el deterioro visual, causado por la degeneración tapeto-retiniana, emerge como una señal clara y angustiante de la enfermedad. La condición se caracteriza por un espectro de manifestaciones neurológicas que incluyen hipotonía, ataxia cerebelosa afectando la manera de caminar y neuropatía periférica. A esto se suman síntomas severos como retraso mental, sordera neurosensorial y anosmia, componiendo un panorama desafiante tanto para los pacientes como para sus familias. A pesar de que el deterioro neurológico progresa más lentamente en comparación con trastornos como el síndrome de Zellweger o la adrenoleucodistrofia neonatal, sigue siendo una fuente significativa de preocupación. Aunque algunos pacientes pueden caminar, la ataxia suele ser una constante en sus vidas, desafiando su movilidad y autonomía. A medida que los niños con enfermedad infantil de Refsum crecen, muchos de ellos logran sobrevivir hasta la adolescencia, enfrentándose a desafíos continuos y a la aparición de síntomas adicionales. Entre ellos, el dismorfismo craneofacial y, en casos menos frecuentes, complicaciones como hepatomegalia con cirrosis, eventos de sangrado esporádicos y problemas gastrointestinales severos, como vómitos, diarrea y malabsorción. Estos síntomas subrayan la naturaleza potencialmente fatal de la enfermedad. Sin embargo, algunos pacientes presentan un fenotipo menos grave de la enfermedad, lo que les permite sobrevivir hasta la edad adulta. Esta variante

más leve se asocia a menudo con la mutación G843D, ofreciendo un resquicio de luz en un camino a menudo oscuro y desafiante (12).

Investigaciones y aplicaciones de la aféresis en la ER

En un estudio realizado en España por Arias (7), se utiliza la aféresis para el tratamiento de la ER, específicamente la plasmaféresis. La frecuencia y la necesidad de la plasmaféresis varían dependiendo de la gravedad de los síntomas del paciente y de sus niveles de ácido fitánico. En algunos casos, puede ser necesario realizar varias sesiones de plasmaféresis para mantener los niveles de ácido fitánico bajo control. Cada sesión de plasmaféresis requiere un monitoreo cuidadoso por parte de profesionales de la salud para asegurar su efectividad y prevenir posibles complicaciones asociadas con el procedimiento, como desequilibrios electrolíticos o reacciones alérgicas. Además, el tratamiento mediante plasmaféresis debe ser complementado con un seguimiento regular y una evaluación continua de los niveles de ácido fitánico en el cuerpo. Esto es crucial para determinar la frecuencia óptima de las sesiones de plasmaféresis y para ajustar otros aspectos del plan de tratamiento, incluyendo la dieta. Dado que la plasmaféresis es un procedimiento que puede ser demandante para el paciente, también es importante considerar el impacto emocional y físico del tratamiento y proporcionar apoyo adecuado durante este proceso (12).

El impacto de la plasmaféresis en el cuerpo es notable: Primero se desvanece la ictiosis, luego se alivia la neuropatía sensorial, y finalmente, la ataxia empieza a ceder. Incluso los patrones anormales del electrocardiograma pueden mostrar signos de mejora. Otros síntomas más esquivos, como la aminoaciduria y las complicaciones renales y gastrointestinales, también pueden disminuir bajo el efecto benéfico de la TPE. No obstante, esta técnica tiene sus limitaciones y puede no influir en la retinitis pigmentosa,

la pérdida auditiva o la anosmia. La plasmaféresis no actúa en solitario; se combina hábilmente con dietas especializadas en pacientes, tanto jóvenes como adultos, tejiendo una red de seguridad en su lucha contra esta enfermedad. La decisión de recurrir a la plasmaféresis es un juicio clínico crítico, generalmente reservado para aquellos casos en los que los síntomas se intensifican rápidamente, sobre todo tras un período de lipólisis acelerada. A través de este tratamiento, las concentraciones plasmáticas de ácido fitánico pueden experimentar una caída dramática, de entre un 50% y un 70%, logrando niveles cercanos a los ideales de 100 $\mu\text{mol/L}$. Así, la plasmaféresis se destaca como una estrategia fundamental y potencialmente transformadora en el manejo de la enfermedad de Refsum (12).

CONCLUSIONES

1. La ER es una rara enfermedad genética que afecta al metabolismo de los lípidos, causada por mutaciones en genes específicos y caracterizada por la acumulación anormal de ácido fitánico en los tejidos y plasma del cuerpo.
2. La plasmaféresis es un método que permite disminuir prontamente la concentración de ácido fitánico, particularmente cuando se necesita una reducción veloz y drástica de este ácido nocivo, su poder radica en detener el avance insidioso de la enfermedad, aunque no tiene la capacidad de revertir en su totalidad las complejidades neurológicas que ya se han establecido.
3. A pesar de su eficacia, la plasmaféresis tiene sus límites, ya que no consigue eliminar completamente el ácido fitánico adherido en los tejidos adiposos y neuronales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wegrzyn A, Herzog K, Gerding A, Kwiatkowski M, Wolters J, Dolga A, et al. Fibroblast-specific genome-scale modelling predicts an imbalance in amino acid metabolism in Refsum disease. *FEBS J* [Internet]. el 31 de diciembre de 2020 [citado el 14 de diciembre de 2023];287(23):5096–113. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.15292>
2. Waterham H, Wanders R. Enfermedad de Refsum en adultos. En: Adam P, Feldman J, Mirzaa G, editores. *GeneReviews* [Internet]. 2021 [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1353/>
3. Weinstein I, Fries F, Hartmann M, Abdin A, Seitz B. Ausgeprägte Bandkeratopathie bei Refsum-Syndrom. *Die Ophthalmologie* [Internet]. el 9 de julio de 2022 [citado el 14 de diciembre de 2023];119(7):741–3. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00347-021-01428-y>
4. Dubot P, Astudillo L, Touati G, Baruteau J, Broué P, Roche S, et al. Pregnancy outcome in Refsum disease: Affected fetuses and children born to an affected mother. *JIMD Rep* [Internet]. el 14 de marzo de 2019 [citado el 14 de diciembre de 2023];46(1):11–5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmd2.12020>
5. Li J, Kim J, Nausheen F. Phytanic Acid Intake and Lifestyle Modifications on Quality of Life in Individuals with Adult Refsum Disease: A Retrospective Survey Analysis. *Nutrients* [Internet]. el 30 de mayo de 2023 [citado el 14 de diciembre de 2023];15(11):2551. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/11/2551>
6. Ramos R, López J, Izquierdo N. Adult Refsum Disease in Puerto Rico: A Case Report. *Cureus* [Internet]. el 17 de septiembre de 2023 [citado el 14 de diciembre de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10581862/>

7. Arias M. Claves para afrontar el reto diagnóstico de las heredoataxias recesivas. *Neurología* [Internet]. mayo de 2019 [citado el 14 de diciembre de 2023];34(4):248–58. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-claves-afrontar-el-reto-diagnostico-S0213485316301086>
8. Torra R. Nefropatías por Trastorno Metabólico-Hereditario con Afectación Renal. En: Lorenzo V, López J, editores. *Nefrología al día* [Internet]. 2023 [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatias-por-trastorno-metabolico-hereditario-con-308>
9. Panteliadis C, Hagel C. Refsum Disease (Heredopathia Atactica Polyneuritiformis). En: *Neurocutaneous Disorders* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [citado el 14 de diciembre de 2023]. p. 445–50. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-87893-1_44
10. Hundsberger F, Escher P, Schaller A, Valmaggia C, Todorova M. The Value of a Combined Ophthalmogenetic Approach in Differentiating a Presumed Case of Isolated Retinitis Pigmentosa from Refsum Disease. *Klin Monbl Augenheilkd* [Internet]. el 25 de abril de 2023 [citado el 14 de diciembre de 2023];240(04):549–52. Disponible en: <https://europepmc.org/article/MED/37164435>
11. Slanina A, Coman A, Anton D, Popa E, Barbacariu C, Novac O, et al. PEX6 Mutation in a Child with Infantile Refsum Disease—A Case Report and Literature Review. *Children* [Internet]. el 9 de marzo de 2023 [citado el 14 de diciembre de 2023];10(3):530. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9067/10/3/530>
12. Rahul O. Enfermedad de Refsum. En: StatPearls Publishing [Internet]. 2023 [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560618/>

13. Elghawy O, Zhang A, Duong R, Wilson W, Shildkrot E. Ophthalmic Diagnosis and Novel Management of Infantile Refsum Disease with Combination Docosahexaenoic Acid and Cholic Acid. *Case Rep Ophthalmol Med* [Internet]. el 9 de octubre de 2021 [citado el 14 de diciembre de 2023];2021:1–5. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/criopm/2021/1345937/>
14. Richterich R, Rosin S, Rossi E. Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). *Hum Genet.* 2019;1(4):333–6.
15. Benson M, MacDonald I, Sheehan M, Jain S. Improved electroretinographic responses following dietary intervention in a patient with Refsum disease. *JIMD Rep* [Internet]. el 12 de septiembre de 2020 [citado el 14 de diciembre de 2023];55(1):32–7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmd2.12147>
16. Sharma R, Bhullar A, Bansal P, Kaur G, Gupta V. Bioinformatics Analysis Identifies Potential Hub Genes, Therapeutic Agents and Crucial Pathways in the Pathogenesis of Refsum Disease. *Medinformatics* [Internet]. el 20 de noviembre de 2023 [citado el 14 de diciembre de 2023]; Disponible en: <https://ojs.bonviewpress.com/index.php/MEDIN/article/view/1516>
17. Tang V, Egense A, Yiu G, Meyers E, Moshiri A, Shankar S. Retinal dystrophies: A look beyond the eyes. *Am J Ophthalmol Case Rep* [Internet]. septiembre de 2022 [citado el 14 de diciembre de 2023];27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451993622003590?via%3Dihub>
18. Zemni cak  , Roginski A, Ribeiro R, Bender J, Marschner R, Wajner S, et al. Disruption of mitochondrial bioenergetics and calcium homeostasis by phytanic acid in the heart: Potential relevance for the cardiomyopathy in Refsum disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* [Internet]. abril de 2023 [citado el 14 de diciembre de 2023];1864(2):148961. Disponible en:

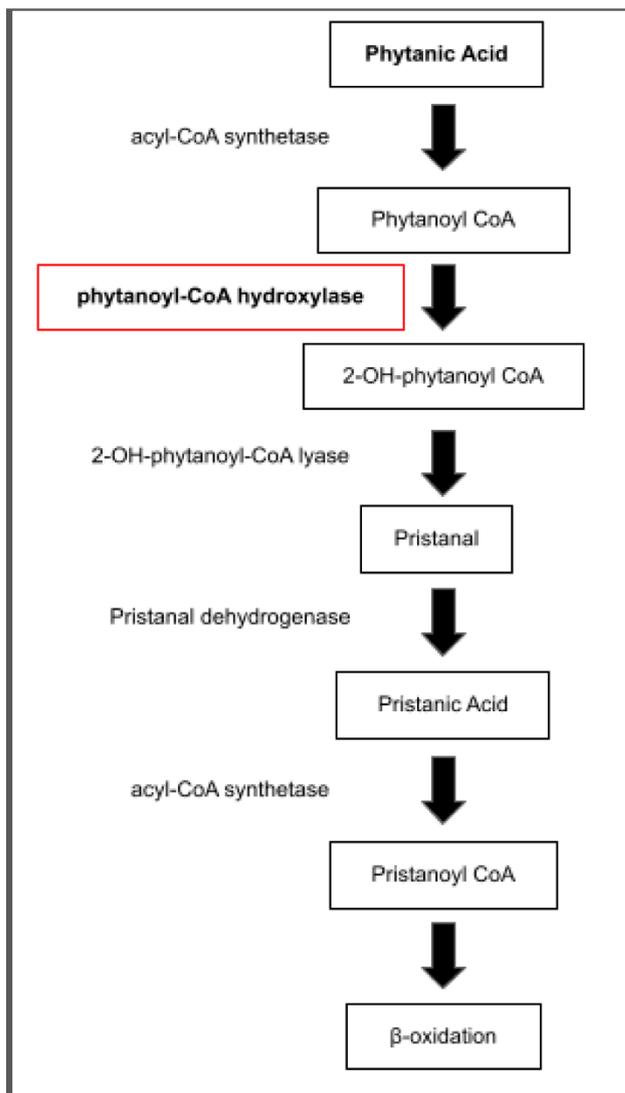
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0005272823000075?via%3Dihub>

19. Torequl M, Shimul Md, Paulo J, Paulo F, Beatriz A, Douglas H. Phytanic acid, an inconclusive phytol metabolite: A review. *Curr Res Toxicol* [Internet]. 2023 [citado el 14 de diciembre de 2023];5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666027X2300018X>
20. Horoi M, Kampouridis S, Sennaroglu L, Thill M. Cochlear Implantation in Refsum Disease with Facial Nerve Enlargement. *Otology & Neurotology* [Internet]. enero de 2019 [citado el 14 de diciembre de 2023];40(1):e58–9. Disponible en: https://journals.lww.com/otology-neurotology/fulltext/2019/01000/cochlear_implantation_in_refsum_disease_with.30.aspx

x

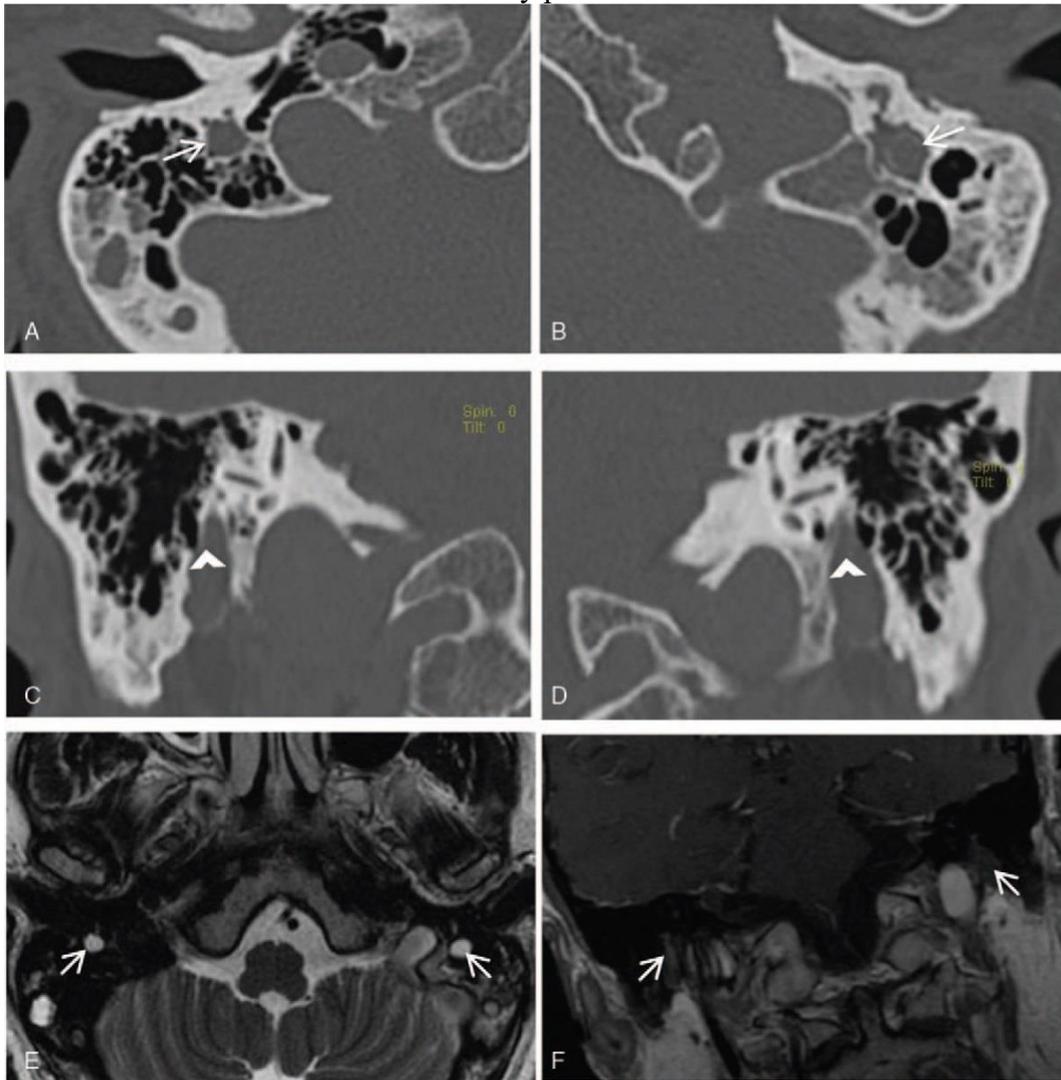
ANEXOS

Anexo N°1: Vía de oxidación del ácido fitánico



Nota: Li et al. (5).

Anexo N°2: La enfermedad de Refsum y pérdida auditiva.



Nota: Horoi et al. (20)