

SÍNDROME DE ZELLWEGER: EL PROTAGONISTA DE LOS DESÓRDENES PEROXISOMALES

Zellweger Syndrome: The Protagonist of Peroxisomal Disorders

 Gabriela Vaca ⁽¹⁾
ua.gabrielavaca@uniandes.edu.ec

 Pinza Lozano Camilo Eduardo ⁽²⁾
camilo.pinza@esPOCH.edu.ec

 Evelyn Salomé Tello Verdezoto ⁽²⁾
evelyn.tello@esPOCH.edu.ec

 Paula Antonella De la Cruz Cruz ⁽²⁾
paula.delacruz@esPOCH.edu.ec

 Irvin Tubon ⁽²⁾ *
Irvin.tubon@esPOCH.edu.ec

⁽¹⁾ Carrera de Odontología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Km 1 1/5 vía a baños, código postal 180166, Ambato, Ecuador.

⁽²⁾ Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

Autor de correspondencia:

Irvin Tubon, Ecuador, E-mail: irvin.tubon@esPOCH.edu.ec Tel: 0997592473

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Zellweger (SZ) es un trastorno genético raro que afecta la biogénesis de los peroxisomas. Su incidencia es de 1 en 50,000 a 100,000 nacimientos mundialmente, sus efectos incluyen disfunción hepática y daño neurológico severo. **Objetivo:** Analizar las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y los tratamientos actuales del SZ, basándose en estudios recientes. **Métodos:** Búsqueda en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y DynaMed con un total de 416 artículos identificados inicialmente. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 30 estudios relevantes para la redacción de esta revisión. **Resultados:** La fisiopatología del SZ se relaciona con la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga, factor que provoca daño en la membrana neuronal y desmielinización, además de daños renales, e hígado. Los pacientes con SZ se clasifican en tres estratos: neonatal-infantil, infantil y adolescente-adulto. El SZ muestra una gama de manifestaciones clínicas que cambian según la edad: ictericia y defectos faciales en neonatos; desfase en el desarrollo y pérdida auditiva en la infancia; finalmente señales avanzadas en adultos. El diagnóstico se enfoca en la identificación del diagnóstico clínico y en análisis genético de mutaciones en genes PEX. Proteínas que resultan fundamentales para la formación y función de los peroxisomas. Actualmente no existe remisión completa, pero tratamientos como el ácido docosahexaenoico y el ácido cólico han mostrado mejorar síntomas. **Conclusión:** La investigación continua es esencial para el conocimiento del síndrome con el objetivo de mejorar el diagnóstico y tratamiento sintomático.

Palabras claves: Etiología, genética, patología, proteína PEX, peroxisomas, síndrome de Zellweger (SZ).

ABSTRACT

Introduction: Zellweger syndrome (ZS) is a rare genetic disorder that affects peroxisome biogenesis. Its incidence is 1 in 50,000 to 100,000 births worldwide; its effects include liver dysfunction and severe neurological damage. **Objective:** To analyze the clinical manifestations, diagnosis, and contemporary treatments of ZS based on recent studies. **Methods:** A search of PubMed, ScienceDirect and DynaMed databases was preformed, yielding and total of 416 articles initially identified. After applying inclusion and exclusion criteria, 30 relevant studies were selected for this review. **Results:** The pathophysiology of ZS is related to the accumulation of very long-chain fatty acids, a factor that causes neuronal membrane injury, demyelination, and renal and hepatic damage. Patients with ZS are classified into three categories: neonatal-infant, infant and adolescent-adult. ZS presents with a spectrum of clinical manifestations that vary according to age: jaundice and facial abnormalities in neonates; developmental delay and hearing loss in infancy; and progressive symptoms in adults. Diagnosis is use as a basis clinical identification and genetic analysis of mutations in PEX genes. PEX proteins are crucial for biogenesis and function of peroxisomes, which underlines the importance of identifying genetic alterations. Currently, there is no cure, but treatments such a docosahexaenoic acid cholic acid have shown improvement of symptoms. **Conclusions:** Further research is essential to our understanding of the syndrome, with a view to improving diagnosis and symptomatic treatment.

Keywords: Etiology, genetics, pathology, PEX protein, peroxisomes, Zellweger syndrome (SZ).

1. Introducción

El síndrome de Zellweger (SZ), llamado desde ahora en adelante SZ, forma parte de un grupo heterogéneo de trastornos genéticos autosómicos recesivos. Trastornos caracterizados por una alteración en la biogénesis de los peroxisomas, que corresponden a orgánulos encargados de la metabolización de ácidos grasos y peróxido de hidrógeno. Este trastorno tiene su origen en mutaciones en genes PEX, responsables de la formación de peroxisomas (1).

La incidencia global se estima entre 1 caso por cada 50.000 a 100.000 nacidos vivos, con diferenciaciones geográficas que proponen la influencia de factores genéticos o ambientales. Un desafío central del SZ es su diagnóstico temprano, debido a la heterogeneidad de los síntomas, que van desde disfunción hepática hasta anomalías faciales. Esto dificulta la identificación precisa en etapas iniciales, afectando negativamente la calidad de vida de los pacientes (2).

Aunque no existe un tratamiento curativo se están investigando terapias paliativas como el ácido docosahexaenoico (DHA), el aceite de Lorenzo (trioleato de glicerol y trierucato de glicerol), el alcohol batílico y el ácido cólico (AC). Asimismo, el creciente desarrollo de investigación y técnicas génicas proveen nuevas perspectivas para perfeccionar el diagnóstico y examinar terapias más específicas (3).

De este modo, la actual revisión sobre el SZ tiene como objetivo generar conocimiento relevante, capacitando a los profesionales de la salud en una detección más eficaz, hecho que facilitará intervenciones tempranas y efectivas.

2. Metodos

Esta investigación se realizó como una revisión narrativa con síntesis cualitativa. El proceso de búsqueda y selección de la información se lo realizó conforme a los lineamientos PRISMA 2020 (4), garantizando transparencia y minimizando sesgos (tabla 1). El análisis de los datos fue cualitativo, centrado en la evidencia disponible sobre el síndrome de Zellweger.

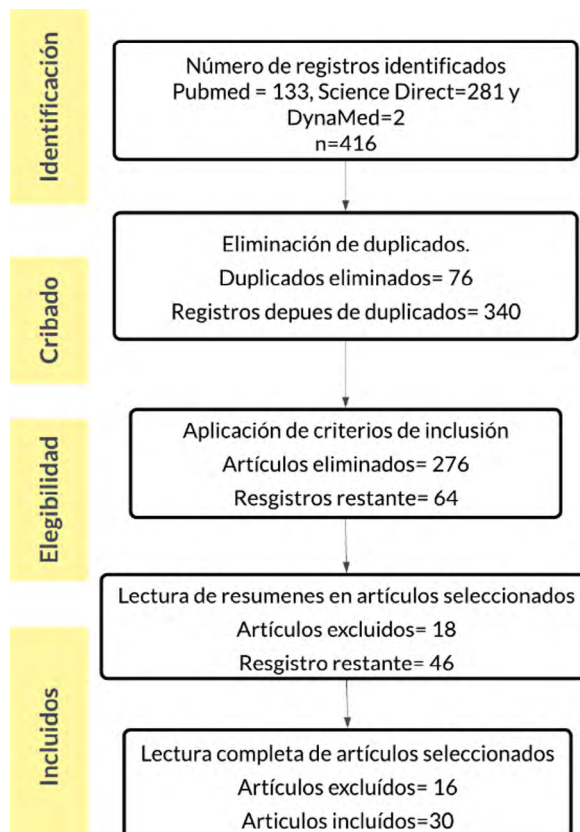
Tabla 1: Parámetros de metodología PRISMA.

Selección	Ítem
Criterios de elegibilidad	Criterios de inclusión y exclusión
Fuentes de información	Pub Med, Science Direct y DynaMed.

Cadenas de búsqueda

(Zellweger syndrome) AND (Definition)
 (Zellweger syndrome) AND (Genes) OR (PEX)
 (Zellweger syndrome) AND (Etiology OR Etiological)
 (Zellweger syndrome) AND (Epidemiology OR Epidemiological)
 (Zellweger syndrome) AND (Diagnosis or Diagnostic) AND (Treatment)
 (Zellweger syndrome) AND (Peroxisome) OR (disorder)
 (Zellweger Spectrum Disorder) AND (Symptoms)
 (Zellweger) AND (diagnostic) OR (protocol) AND (tratamiento) AND (Zellweger)

Figura 1: Esquema de filtrado y selección de artículos.



3. Resultados

A partir de los criterios de inclusión y exclusión aplicados, se identificaron importantes patrones clínicos, genéticos, bioquímicos y pronósticos en los trastornos del espectro de Zellweger y reveló una notable heterogeneidad fenotípica claramente relacionada con el tipo de mutación en los genes PEX, la edad de aparición y la magnitud de las modificaciones metabólicas peroxisomales. Estudios relacionados han indicado de manera consistente que las mutaciones en PEX1, PEX6 y PEX26 son las variantes genéticas más comunes observadas, y sus concentraciones están asociadas con niveles más altos de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), ácido fitánico, pristano y ácidos biliares intermedios; asociados con las características clínicas distintivas

como lo son: hipotonía neonatal, convulsiones, disfunción hepática, cambios neurosensoriales y anomalías estructurales cerebrales. Que a su vez reflejan el efecto sistémico de la disfunción peroxisomal y explican la alta tasa de mortalidad que se observa en los casos de mayor edad; en conjunto, estos hallazgos refuerzan la importancia de un enfoque diagnóstico integral que tenga en cuenta las necesidades clínicas, los biomarcadores bioquímicos y tratamientos avanzados, así como las decisiones terapéuticas tempranas que se centran en el tratamiento sintomático y metabólico.

A partir de estos hallazgos, a continuación, se desarrolla la discusión teórica y clínica del síndrome, abordando de manera estructurada su definición, etiología, epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.

»» 4. Discusión

Definición

Los trastornos del espectro de Zellweger son un grupo diverso de enfermedades genéticas autosómicas recesivas, caracterizadas por anomalías en la biogénesis de los peroxisomas (4). Este espectro incluye fenotipos que varían en severidad, desde formas graves como el SZ hasta presentaciones más leves como la adrenoleucodistrofia neonatal y la enfermedad de Refsum infantil. Todos estos trastornos comparten defectos en los genes PEX, responsables de la formación y funcionalidad de los peroxisomas, esenciales para diversas vías metabólicas críticas (2)

El SZ, conocido también como síndrome cerebro-hepato-renal, es la categoría principal de los trastornos de la biogénesis de los peroxisomas. Al momento de existir una deficiencia en el funcionamiento de los peroxisomas, los ácidos grasos y el peróxido de hidrógeno se acumulan en el organismo generando los síntomas característicos asociados a esta patología (5).

Etiología

El SZ se origina a partir de mutaciones en las peroxinas codificadas por los genes PEX (7). Existen alrededor de 30 genes PEX distintos, cada uno encargado de codificar diferentes peroxinas. Se ha observado que mutaciones en al menos 13 de estos genes están asociadas con desórdenes de la biogénesis de peroxisomas.

El defecto en el ensamblaje de estas peroxinas anula las funciones metabólicas de los peroxisomas, causando así anomalías bioquímicas características (11). Los hallazgos han proporcionado una comprensión profunda de la base genética del SZ, priorizando la diversidad de genes involucrados en la patogénesis, hecho que contribuye a investigaciones y terapias orientadas en el abordaje de este trastorno peroxisomal.

Epidemiología

El SZ se manifiesta comúnmente en la primera infancia donde afecta a 1 de cada 50000 o 100000 nacidos vivos con un índice de mortalidad del 70%. Aunque esta cifra puede variar en distintas regiones geográficas. En particular se observa una incidencia más elevada en la región de Quebec (Canadá), alcanzando 1 en 12,000 nacidos vivos, mientras que en Japón la prevalencia es considerablemente más baja, con 1 en 500,000. Estas variaciones regionales sugieren posibles factores genéticos o ambientales que podrían influir en la aparición del trastorno (2).

Fisiopatología

Los peroxisomas desempeñan un papel crucial en la β -oxidación de VLCFA (de 22 o más carbonos), facilitando la generación del ácido DHA, un ácido graso poliinsaturado esencial para la salud cerebral (12).

Los pacientes con la presentación clásica muestran niveles plasmáticos elevados de VLCFA, ácido pipécólico e intermediarios de ácidos biliares C27 junto con eterfosfolípidos eritrocitarios disminuidos (plasmalógenos) (13). También, se denota un aumento en los ácidos grasos C26 y C22 en diversos tejidos como plasma, fibroblastos y amniocitos. Además, se evidencia cantidades elevadas de ácido fitánico y ácido pristánico en el suero, junto con altos niveles de ácido pipemídico sérico. La mayor concentración total de ácidos biliares sugiere un defecto en las vías metabólicas anabólicas peroxisomales, mismas que incluyen la síntesis de fosfolípidos de éter, ácidos biliares, entre otros (14).

Por otra parte, la disminución en la biosíntesis de esteroides y la acumulación de VLCFA en las células de la glándula suprarrenal resultan en niveles bajos de adrenocorticotrópica (ACTH) y otras hormonas esteroides. La disminución en la degradación del peróxido de hidrógeno, combinada con la acumulación anormal de VLCFA, desencadena daño en la membrana neuronal y desmielinización. Por ende, el trastorno se manifiesta en notables

anomalías, que afectan principalmente el riñón, hígado y cerebro que se define como "síndrome cerebro-hepatorrenal"(15)

La comprensión detallada de la fisiopatología del SZ es esencial para abordar sus manifestaciones clínicas y desarrollar estrategias terapéuticas más específicas (16).

Manifestaciones Clínicas

Las principales características clínicas consideradas en esta patología abarcan: disfunción visual y hepática, la insuficiencia suprarrenal y las manifestaciones neurológicas que incluyen neuropatía periférica, mielopatía y alteraciones progresivas en la sustancia blanca. Además, la severidad de la enfermedad varía, desde pacientes con discapacidades leves en la visión y audición, pero capaces de llevar a cabo una educación convencional, hasta aquellos que requieren asistencia completa de terceros para su cuidado (3).

El fenotipo clínico de los pacientes con SZ también se caracteriza por una disfunción severa del sistema nervioso y dismorfia facial. Al momento del nacimiento, los síntomas predominantes incluyen debilidad extrema e hipotonía. Entre las anomalías craneofaciales más comunes se encuentran fontanelas amplias, frente prominente, epicanto y malformaciones en las orejas (17)

Por otra parte, los pacientes con SZ se pueden dividir en tres grupos según la edad de presentación de la patología: neonatal-infantil, infantil y adolescente-adulta (tardía).

- **Presentación Neonatal-Infantil:** Los pacientes de este grupo suelen mostrar disfunción hepática e hipotonía profunda, lo que resulta en ictericia prolongada y dificultades en la alimentación. Las crisis epilépticas son comunes en estos pacientes, quienes también presentan rasgos dismórficos característicos, siendo los faciales los más evidentes. La sordera neurosensorial y anomalías oculares, como retinopatía, cataratas y glaucoma, son típicas, aunque no siempre son reconocidas en la presentación inicial. La resonancia magnética cerebral denota, disminución generalizada del volumen de sustancia blanca, retraso en la mielinización, dilatación ventricular bilateral y quistes germinolíticos. Se pueden observar puntos calcificados (condrodisplasia punctata), especialmente en las rodillas y las caderas. La presentación durante el neonato-infantil

se asemeja a lo inicialmente descrito como SZ clásico. El pronóstico es poco favorable y la supervivencia no supera el primer año de vida (18).

- **Presentación Infantil:** Estos pacientes exhiben una sintomatología más diversa en comparación con aquellos con SZ en la presentación neonatal-infantil. En el ámbito de la clínica ambulatoria, se ha identificado un retraso en el desarrollo. Las alteraciones oculares, como la retinitis pigmentosa, cataratas y glaucoma, suelen derivar en ceguera precoz y visión en túnel. Además se observa hepatomegalia y disfunción hepática caracterizada por coagulopatía, niveles altos de transaminasas y antecedentes de hiperbilirrubinemia. Algunos casos han registrado episodios epilépticos en los pacientes. Las características dismórficas craneofaciales son menos notorias que en el grupo neonatal-infantil. Asimismo, suele desarrollarse insuficiencia suprarrenal y cálculos renales de oxalato de calcio. La leucodistrofia progresiva de inicio temprano conduce a la pérdida de habilidades adquiridas. La desmielinización afecta el cerebro, el mesencéfalo y el cerebelo. Este padecimiento progresivo se asemeja a lo originalmente descrito como adrenoleucodistrofia neonatal. En cuanto al pronóstico, el mismo depende de los sistemas de órganos afectados, esencialmente en el hígado, y de la desmielinización progresiva, disminuyendo la esperanza de vida con la mayoría de los pacientes falleciendo antes de la adolescencia (3).
- **Presentación Adolescente-Adulto:** Este grupo presenta síntomas menos severos, permitiendo el diagnóstico en la infancia tardía o incluso en la edad adulta. Las anomalías oculares y la pérdida de audición neurosensorial son consistentes, mientras que las características faciales pueden estar presentes o ausentes. El retraso en el desarrollo varía y algunos pacientes mantienen inteligencia normal. La insuficiencia suprarrenal primaria es común, pero a menudo subdiagnosticada. Además del retraso, pueden manifestarse anomalías neurológicas como neuropatía periférica, ataxia cerebelosa y signos del tracto piramidal. El curso clínico es progresivo, aunque puede permanecer estable durante muchos años. Los trastornos del Sistema Nervioso Central son usualmente comunes,

aunque la resonancia magnética puede ser normal en algunos casos.

Aunque las designaciones enumeradas anteriormente pueden ser útiles al evaluar individuos no diagnosticados, también es importante distinguir las manifestaciones clínicas de este síndrome en SZ "grave" e "intermedia/más leve". Por la amplitud del espectro fenotípico, los individuos con esta patología llegan a la atención clínica en el neonatal o después en la niñez. En ocasiones, la sutileza de los síntomas retrasa el diagnóstico hasta la edad adulta (18)

Diagnóstico

El diagnóstico suele revelarse mediante el hallazgo de un aumento del ácido fitánico y la secuenciación del genoma completo del gen PEX junto con la presentación clínica clásica en el paciente (19). Asimismo, implica la identificación de las características clínicas y la confirmación de niveles elevados de VLCFA en sangre durante el cribado neonatal (23).

En la fase subsiguiente de la evaluación, se desarrollan pruebas bioquímicas que buscan niveles elevados de ácido fitánico y/o pristánico, ácido pipecólico y VLCFA, intermediarios de ácidos biliares, así como reducidos niveles de plasmalógenos en glóbulos rojos. Es crucial destacar que los pacientes con formas leves de esta enfermedad pueden presentar resultados bioquímicos dentro de los rangos normales, en este contexto, el asesoramiento genético y el diagnóstico prenatal desempeñan un papel crucial (1).

- **Primera Etapa :** Para determinar el diagnóstico del trastorno es de suma importancia considerar las manifestaciones clínicas que surgen a raíz de la patología. Por ejemplo, en diversas situaciones la epilepsia emerge como una manifestación clínica común en pacientes con enfermedades peroxisomales, y en casos de formas farmacorresistentes, la implementación de una dieta cetogénica es una opción terapéutica (20). Otro criterio clínico significativo en pacientes con disfunción de una sola enzima o biogénesis peroxisomal es el deterioro de la función hepática. Sin embargo, es importante destacar que el análisis de los niveles de VLCFA en pacientes con insuficiencia hepática de origen no peroxisomal puede generar resultados falsos positivos (21)

- **Segunda etapa:** Identificar los biomarcadores representa comúnmente la siguiente etapa preferida en el procedimiento diagnóstico después de la sospecha clínica, y ha demostrado ser altamente exitosa a lo largo del tiempo. Estos biomarcadores específicos de las enfermedades peroxisomales engloban los siguientes metabolitos:

- Ácidos grasos de cadena muy larga
- Ácido fitánico
- Ácido pristánico
- Ácido dihidroxicolestanoico (DHCA) y ácido trihidroxicolestanoico (THCA)
- Ácido pipecólico
- Ácido docosahexaenoico
- Plasmalógenos eritrocitarios.
- Identificación de compuestos designados como biomarcadores bioquímicos (22).

La aplicación de técnicas de análisis genético avanzadas, tales como la secuenciación del exoma completo (WES), la secuenciación del genoma completo (WGS) o la tecnología de secuenciación de próxima generación (NGS) (24), evidencia que la integración de pruebas moleculares en un algoritmo diagnóstico de enfermedades raras conlleva una mejora tanto en la precisión como en la velocidad del proceso diagnóstico (20).

Utilidad y Limitaciones de las Pruebas Moleculares en el Espectro Zellweger

Las pruebas moleculares se han consolidado como una herramienta fundamental para confirmar el diagnóstico definitivo de los Trastornos del Espectro de Zellweger, especialmente del Síndrome de Zellweger, ya que identifican el defecto genético específico entre los 13 o 14 genes PEX conocidos; su utilidad principal se halla en la capacidad de establecer el diagnóstico en pacientes con fenotipos no distintivos o en aquellos donde los ensayos bioquímicos de cribado en fluidos corporales resultan normales o equívocos (1,2). Además, la secuenciación de nueva generación (NGS) ha permitido una expansión fenotípica, identificando casos de SZ en pacientes que presentan cuadros atípicos como ataxia cerebelosa, neuropatía periférica o incluso intelecto normal, que anteriormente no se habrían clasificado como trastornos peroxisomales(3).

Desde una perspectiva clínica, la identificación de mutaciones específicas posee un alto valor pronóstico, ya que existe una correlación general entre el genotipo y la gravedad del fenotipo(1). Por ejemplo, las variantes nulas (clase II), como

las deleciones grandes o mutaciones sin sentido, suelen asociarse con una pérdida total de la función peroxisomal y el fenotipo severo de Zellweger, mientras que las variantes de sentido erróneo (missense o clase I) suelen predecir cursos clínicos más leves o intermedios(5). De igual manera, las pruebas moleculares son esenciales para el asesoramiento genético, permitiendo la identificación de portadores asintomáticos, el diagnóstico prenatal y el diagnóstico genético preimplantacional en familias con mutaciones previamente identificadas(6). Asimismo, los paneles multigenéticos amplios son cruciales para realizar un diagnóstico diferencial preciso, distinguiendo los SZ de deficiencias de una sola enzima (como ACOX1 o DBP) que presentan características clínicas casi idénticas(1,2).

A pesar de su potencia, las pruebas moleculares presentan limitaciones significativas, comenzando con la interpretación de las Variantes de Significado Incierto (VUS), cuya identificación por sí sola no permite confirmar ni descartar la enfermedad, es imperativo realizar una correlación con estudios bioquímicos como la medición de VLCFA o plasmalógenos y pruebas funcionales en fibroblastos para determinar si la variante afecta realmente la función del peroxisoma; otra limitación técnica crítica es que la secuenciación estándar como el exoma puede omitir variaciones en el número de copias (CNV), deleciones grandes o variantes en regiones intrónicas profundas, lo que requiere el uso de técnicas ortogonales como la amplificación de sondas dependiente de ligandos de multiplexación (MLPA) para su detección (2). Además, en el contexto de la atención neonatal crítica, el tiempo de respuesta de los resultados genéticos puede ser una barrera; en algunos casos reportados, los lactantes con formas severas fallecieron antes de que se obtuvieran los resultados de la secuenciación, lo que impidió el inicio de manejos específicos basados en el genotipo(7,8).

Tratamiento

Actualmente, no existe una recuperación plena para el síndrome; por ende, la mayoría de los tratamientos existentes se centran en aliviar los síntomas (25). A partir de esto el tratamiento se centra en controlar aspectos específicos mediante terapias farmacológicas usando ácido DHA, aceite de lorenzo y AC, este último ha sido el más estudiado y aceptado (26)

El DHA es vital para el desarrollo del cerebro y la retina, así como en las células nerviosas y en las

estructuras celulares. El tratamiento se presenta en forma de ésteres etílicos (EE) o triglicéridos naturales (TG). La dosis se administra por vía oral y se debe ajustar a la edad y a la repuesta bioquímica, acompañada de una dieta nutritiva para un adecuado desarrollo. La terapia debe iniciar lo más pronto posible en el periodo neonatal, en el que las necesidades del ácido graso son máximas. En ese sentido, los que respondan mejor al tratamiento serán los pacientes menos afectados, en los primeros meses de vida la dosis es de 100-500mg/día, la más empleada es de 200mg/día. En cuanto al ácido de Lorenzo, ha denotado resultados beneficiosos para prevenir ciertas enfermedades genéticas que dificultan la descomposición de grasas (28).

Por otra parte, el AC es usado como un apoyo de retroalimentación fisiológico que detiene la formación de ácidos biliares hepatotóxicos de C27, THCA y DHCA en el plasma y la orina. De este modo, disminuyen la inflamación y fibrosis hepática, favoreciendo así la química hepática, crecimiento y aumento de peso en pacientes. El AC es un suplemento oral, aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) cuya dosis recomendada es de 10-15 mg/kg. Sin embargo, en pacientes con daño hepático grave, más aún en aquellos con cirrosis o descompensación hepática, la terapia no es recomendada, pues se la asocia con riesgos de hepatotoxicidad. En caso de intentar aplicarla, la monitorización frecuente es esencial, si la enfermedad hepática está tan avanzada la terapia con ácido cólico no va a tener un impacto significativo y su uso no es justificado. Por lo tanto, se destaca la importancia de considerar la edad del paciente al inicio del tratamiento, con la intervención temprana sugiriendo mejores resultados (30).

Además, se recomienda suplementación, con calcio, Vitaminas (E, D, Fe), aceites, fármacos antiepilépticos, aminoácidos y liposolubles. Al igual que la suplementación, la dieta es importante por eso se sugiere una alimentación baja en grasas evitando alimentos con elevadas cantidades de ácido fitánico (20).

5. Conclusiones

El SZ constituye una enfermedad genética poco frecuente, pero de alta complejidad clínica, cuya base fisiopatológica radica en alteraciones de la biogénesis peroxisomal derivadas de mutaciones en genes PEX. La revisión evidencia que la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga

y otros metabolitos tóxicos explica el compromiso multisistémico característico, especialmente a nivel neurológico, hepático y renal.

Aunque el diagnóstico continúa representando un desafío por la variabilidad fenotípica, el uso combinado de biomarcadores bioquímicos y técnicas genéticas avanzadas ha mejorado la precisión diagnóstica y permitido una clasificación más adecuada de los pacientes dentro del espectro de severidad. Si bien no existe un tratamiento curativo, las terapias paliativas como el ácido docosahexaenoico y el ácido cólico ofrecen beneficios sintomáticos y una mejor calidad de vida cuando se aplican tempranamente. Con base en los resultados analizados, se destaca la necesidad de promover investigaciones que profundicen en la fisiopatología molecular del trastorno y desarrollen estrategias terapéuticas más específicas, con el propósito de optimizar el abordaje clínico y el pronóstico de los pacientes con SZ.

6. Financiamiento

La investigación no tuvo financiamiento.

7. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

8. Declaración de contribución

Paula Antonella De la Cruz Cruz: se encargó de la búsqueda de la información y el análisis de los datos. Camilo Eduardo Pinza Lozano: aportó en la redacción de los resultados. Evelyn Salomé Tello Verdezoto: Elaboró la metodología, redacción de la introducción y la conclusión, Irvin Tubon: revisó el manuscrito.

9. Limitación de responsabilidad

Los autores son responsables de la información que se presenta en el artículo.

10. Referencias bibliográficas

1. Bose M, Yergeau C, D'souza Y, Cuthbertson DD, Lopez MJ, Smolen AK, et al. Characterization

of Severity in Zellweger Spectrum Disorder by Clinical Findings: A Scoping Review, Meta-Analysis and Medical Chart Review. *Cells*. 2022 Jun 1;11(12).

2. Elumalai Vimala, Pasrija Divij. Zellweger Spectrum Disorder. *StatPearls* [Internet]. 2020 Aug 2 [cited 2024 Nov 1];130(12):1313–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560676/>
3. Klouwer FCC, Meester-Delver A, Vaz FM, Waterham HR, Hennekam RCM, Poll-The BT. Development and validation of a severity scoring system for Zellweger spectrum disorders. *Clin Genet* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Nov 1];93(3):613–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28857144/>
4. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2026 Jan 13];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
5. Braverman NE, Raymond G V., Rizzo WB, Moser AB, Wilkinson ME, Stone EM, et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: An overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*. 2016 Mar 1;117(3):313–21.
6. Fujiki Y. Peroxisome biogenesis and human peroxisome-deficiency disorders. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2016;92(10):463–77.
7. He Y, Lin SB, Li WX, Yang L, Zhang R, Chen C, et al. PEX26 gene genotype-phenotype correlation in neonates with Zellweger syndrome. *Transl Pediatr*. 2021 Jul 1;10(7):1825–33.
8. Kashgari A. Neonate with classic Zellweger syndrome. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2019 Dec 1;6(4):165–6.
9. Fujiki Y, Okumoto K, Honsho M, Abe Y. Molecular insights into peroxisome homeostasis and peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2022 Nov 1;1869(11).
10. Schieferdecker A, Wendler P. Structural Mapping of Missense Mutations in the Pex1/Pex6 Complex. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20, Page 3756 [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Nov

- 10];20(15):3756. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3756/htm>
11. Berendse K, Boek M, Gijbels M, Van der Wel NN, Klouwer FC, van den Bergh-Weerman MA, et al. Liver disease predominates in a mouse model for mild human Zellweger spectrum disorder. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Oct 1;1865(10):2774–87.
 12. Lu P, Ma L, Sun J, Gong X, Cai C. A Chinese newborn with Zellweger syndrome and compound heterozygous mutations novel in the PEX1 gene: A case report and literature review. *Transl Pediatr*. 2021 Feb 1;10(2):446–53.
 13. Blomqvist M, Ahlberg K, Lindgren J, Ferdinandusse S, Asin-Cayuela J. Identification of a novel mutation in PEX10 in a patient with attenuated Zellweger spectrum disorder: A case report. *J Med Case Rep*. 2017 Aug 8;11(1).
 14. Su L, Peng MZ, Chen XD, Wu S, Liu L. Severe Zellweger spectrum disorder due to a novel missense variant in the PEX13 gene: A case report and the literature review. *Mol Genet Genomic Med*. 2024 Jan 1;12(1).
 15. Alhazmi HH. Renal oxalate stones in children with Zellweger spectrum disorders. *Saudi J Anaesth*. 2018 Apr 1;12(2):332–4.
 16. Xu W, Yan J, Shao A, Lenahan C, Gao L, Wu H, et al. Peroxisome and pexophagy in neurological diseases. *Fundamental Research*. 2024;
 17. Nasrallah F, Zidi W, Feki M, Kacem S, Tebib N, Kaabachi N. Biochemical and clinical profiles of 52 Tunisian patients affected by Zellweger syndrome. *Pediatr Neonatol*. 2017 Dec 1;58(6):484–9.
 18. Steinberg SJ, Raymond G V, Braverman NE, Moser AB. Zellweger Spectrum Disorder. *GeneReviews* [Internet]. 2020 Oct 29 [cited 2024 Nov 10];1–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>
 19. Yogi P, Bahik C, Yadav R, Bhattarai P, Pandey R, Manandar SR. Zellweger Syndrome: A Case Report. *JNMA J Nepal Med Assoc* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Nov 14];62(270):155. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10924519/>
 20. Gragnaniello V, Gualdi D, Puma A, Commone A, Cazzorla C, Loro C, et al. Abnormal activation of MAPKs pathways and inhibition of autophagy in a group of patients with Zellweger spectrum disorders and X-linked adrenoleukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Nov 13];18(1):1–9. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02940-x>
 21. Slaton D, Chang A, Ahluwalia T, Alfaro S, Javed B, Greer R. Zellweger's Syndrome With PEX6 Gene Mutation in Mixteco Neonates Due to Possible Founder Effect. *Cureus*. 2023 Sep 13;
 22. Wangler MF, Hubert L, Donti TR, Ventura MJ, Miller MJ, Braverman N, et al. A metabolomic map of Zellweger spectrum disorders reveals novel disease biomarkers. *Genetics in Medicine*. 2018 Oct 1;20(10):1274–83.
 23. De Biase I, Tortorelli S, Kratz L, J. Steinberg S, Cusmano-Ozog K, Braverman N. Laboratory diagnosis of disorders of peroxisomal biogenesis and function: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2020 Apr 1;22(4):686–97.
 24. Diaz J, Matsumoto L, Kucera Neville J. Prenatal diagnosis of zellweger syndrome by fetal MRI: a case report. *Radiol Case Rep*. 2021 Dec 1;16(12):3950–4.
 25. Pfeifer CM, Martinot CA. Zellweger syndrome: Depiction of MRI findings in early infancy at 3.0 Tesla. *Neuroradiology Journal*. 2017 Oct 1;30(5):442–4.
 26. Enns GM, Ammous Z, Himes RW, Nogueira J, Palle S, Sullivan M, et al. Diagnostic challenges and disease management in patients with a mild Zellweger spectrum disorder phenotype. *Mol Genet Metab*. 2021 Nov 1;134(3):217–22.
 27. Tanaka AJ, Okumoto K, Tamura S, Abe Y, Hirsch Y, Deng L, et al. A newly identified mutation in the PEX26 gene is associated with a milder form of Zellweger spectrum disorder. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 14];5(1):a003483. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6371744/>
 28. Fazi C, Lodi L, Magi L, Canessa C, Giovannini M, Pelosi C, et al. Case Report: Zellweger Syndrome and Humoral Immunodeficiency: The Relevance of Newborn Screening for Primary Immunodeficiency. *Front Pediatr* [Internet]. 2022 Mar 25 [cited 2024 Nov 14];10.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35402347/>

29. Heubi JE, Bove KE, Setchell KDR. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients with Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Sep 1;65(3):321–6.
30. Anderson JN, Ammous Z, Eroglu Y, Hernandez E, Heubi J, Himes R, et al. Cholbam® and Zellweger spectrum disorders: treatment implementation and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Dec 1;16(1).