



## Progeria y su Asociación con Enfermedad Cerebrovascular, Primer Reporte de un Caso en la Literatura Nacional de Colombia

**Luis Andrés Dulcey Sarmiento<sup>1</sup>**

[luismedintcol@gmail.com](mailto:luismedintcol@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Especialista en medicina interna. Universidad de los Andes, Bucaramanga

**Camila Andrea Parra Rincón**

[camilaparrarincon@gmail.com](mailto:camilaparrarincon@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-9271-0645>

Médico general Universidad de Santander

**Andrea Leonor Wadnipar Gutierrez**

[drandreawad@gmail.com](mailto:drandreawad@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-9179-5045>

Médico general Universidad Cooperativa de Colombia Sede Santa Marta

**Carmen Carolina Dominguez Gutiérrez**

[Caroly.nig10@hotmail.com](mailto:Caroly.nig10@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-5585-2804>

Médico general Universidad Metropolitana

**Luis Carlos Muñoz Holguin**

[l.carlosmunoz@hotmail.com](mailto:l.carlosmunoz@hotmail.com)

<https://orcid.org/0009-0003-1974-0615>

Médico general Universidad de Santander

**Sara Julieth Giraldo Sangregorio**

[Sajugi02@hotmail.com](mailto:Sajugi02@hotmail.com)

<https://orcid.org/0009-0000-2282-5183>

Médico general de la Universidad de Pamplona

**German Jefferson Franco Tapias**

[gfrancotapias1994@gmail.com](mailto:gfrancotapias1994@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0002-1561-2125>

Médico general Universidad de Santander

**Geinni Paola Barrera Amaya**

[Paolabarreraamaya5@gmail.com](mailto:Paolabarreraamaya5@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-1909-281X>

Médico general Universidad de Santander

**Brian Emilio Giraldo Sangregorio**

[emilioudes@hotmail.com](mailto:emilioudes@hotmail.com)

<https://orcid.org/0009-0007-0818-3226>

Médico general Universidad de Santander

**Jose Miguel Blanco Pallares**

[josecoblan374@gmail.com](mailto:josecoblan374@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0001-3308-4605>

Médico general Universidad Simón Bolívar, Barranquilla

<sup>1</sup> Autor principal

Correspondencia: [luismedintcol@gmail.com](mailto:luismedintcol@gmail.com)

## RESUMEN

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (SPHG) es un síndrome de envejecimiento prematuro, progresivo y poco frecuente con morbilidad temprana debido a enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Los síntomas clínicos son muy diversos, incluyendo síntomas inespecíficos como retraso del crecimiento, esclerodermia, alopecia y osteoporosis, así como hipertensión y enfermedades cardiovasculares que se presentan en la infancia y la adolescencia debido al envejecimiento vascular acelerado, es causado por una mutación esporádica de una sola base de LMNA, que da como resultado una forma anormal de la proteína lamina A de la membrana interna, también conocida como progerina. La progerina se expresa en tipos de células que son fundamentales para la función y estructura vascular, como las células del músculo liso vascular, las células endoteliales y los fibroblastos adventiciales. La presencia del síndrome genera un riesgo elevado para desarrollar eventos cerebrovasculares entre otras comorbilidades. Presentamos a continuación un caso de un masculino de 21 años de edad proveniente de Santander Colombia con diagnóstico de Progeria y con 2 eventos cerebrovasculares lacunares. Se trata de un masculino de la tercera década de la vida con cuadro clínico de 2 ingresos hospitalarios por enfermedad cerebrovascular cursando con hemiparesia motora izquierda, Rankin modificado de 1, en los estudios del protocolo CASCADE se descartaron fuentes embólicas, aterotrombóticas y de hipercoagulabilidad. Se evidencio infarto lacunar en resonancia cerebral a nivel del hemisferio derecho e izquierdo. Los infartos lacunares se expresan por cuatro síndromes lacunares estereotipados: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, paresia crural con ataxia homolateral, que más tarde se llamaría hemiparesia atáxica o ataxia-hemiparesia, y disartria mano torpe. El paciente presenta un evento tipo hemiparesia motora pura izquierda con minimas limitaciones actualmente. El presente caso es anecdótico y sería el primer reporte en la literatura Colombiana de este tipo de asociación con la progeria.

**Palabras clave:** *Progeria; Enfermedad cerebrovascular; Genética.*

# **Progeria and its Association with Cerebrovascular Disease, First Report of a Case in the National Literature of Colombia**

## **ABSTRACT**

Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS) is a rare, progressive, premature aging syndrome with early morbidity due to cardiovascular and cerebrovascular diseases. The clinical symptoms are very diverse, including non-specific symptoms such as growth retardation, scleroderma, alopecia and osteoporosis, as well as hypertension and cardiovascular diseases that occur in childhood and adolescence due to accelerated vascular aging, is caused by a sporadic mutation of a LMNA single base, resulting in an abnormal form of the inner membrane protein lamin A, also known as progerin. Progerin is expressed in cell types that are essential for vascular function and structure, such as vascular smooth muscle cells, endothelial cells, and adventitial fibroblasts. The presence of the syndrome generates a high risk of developing cerebrovascular events among other comorbidities. We present below a case of a 21-year-old male from Santander Colombia with a diagnosis of Progeria and 2 lacunar cerebrovascular events. This is a male in his third decade of life with a clinical picture of 2 hospital admissions for cerebrovascular disease presenting with left motor hemiparesis, modified Rankin of 1, in the CASCADE protocol studies, embolic, atherothrombotic and hypercoagulability sources were ruled out. A lacunar infarction was evidenced in brain resonance at the level of the right and left hemisphere. Lacunar infarcts are expressed by four stereotyped lacunar syndromes: pure motor hemiparesis, pure sensory syndrome, femoral paresis with ipsilateral ataxia, later called ataxic hemiparesis or ataxia-hemiparesis, and clumsy hand dysarthria. The patient presents a pure left motor hemiparesis-type event with currently minimal limitations. This case is anecdotal and would be the first report in the Colombian literature of this type of association with progeria.

**Keywords:** *Progeria; Cerebrovascular disease; Genetics.*

*Artículo recibido 15 septiembre 2023  
Aceptado para publicación: 22 octubre 2023*

## **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (SPHG) es una rara enfermedad de envejecimiento prematuro segmentario autosómico dominante que comienza en la primera infancia y es uniformemente fatal (1). La prevalencia de SPHG es de 1 en 4 a 8 millones, con predominio masculino (proporción hombre: mujer de 1,5:1) y una susceptibilidad racial sustancial para los caucásicos, que representan más del 97% de los pacientes (2). El SPHG es causado por una mutación de novo de LMNA, esta proteína participa en el soporte estructural del núcleo celular. Cuando se produce una mutación en este gen la proteína derivada de este, produce inestabilidad nuclear que conduce a un envejecimiento prematuro, esta específicamente codifica la proteína de la lámina A, también llamada progerina (3).

La acumulación de progerina altera la integridad de la membrana nuclear y provoca el envejecimiento precoz (4-6). Las personas con SPHG experimentan retraso temprano en el crecimiento, esclerodermia, aparición de moretones con facilidad, alopecia, retraso en el crecimiento, desproporción craneofacial (fascie ornítica), osteopenia, acroosteólisis y contractura de las articulaciones (7). Los niños con SPHG experimentan eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, que provocan una morbilidad y mortalidad graves, con una mediana de supervivencia de 13 años (8).

Los episodios de angina, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares ocurren al final de la infancia y en la adolescencia en pacientes con SPHG (8). Se han identificado una variedad de placas de etapa temprana a tardía y lesiones calcificadas complejas dentro de las arterias coronarias en estudios post mortem (1), y la ecografía carotídea ha encontrado placas ateroscleróticas en las arterias cervicales (9-10). Hasta donde sabemos no existen casos reportados en la literatura colombiana sobre Progeria asociada a enfermedad cerebrovascular, a razón de ello presentamos el siguiente caso encontrado en nuestra institución.

### **Presentación del caso**

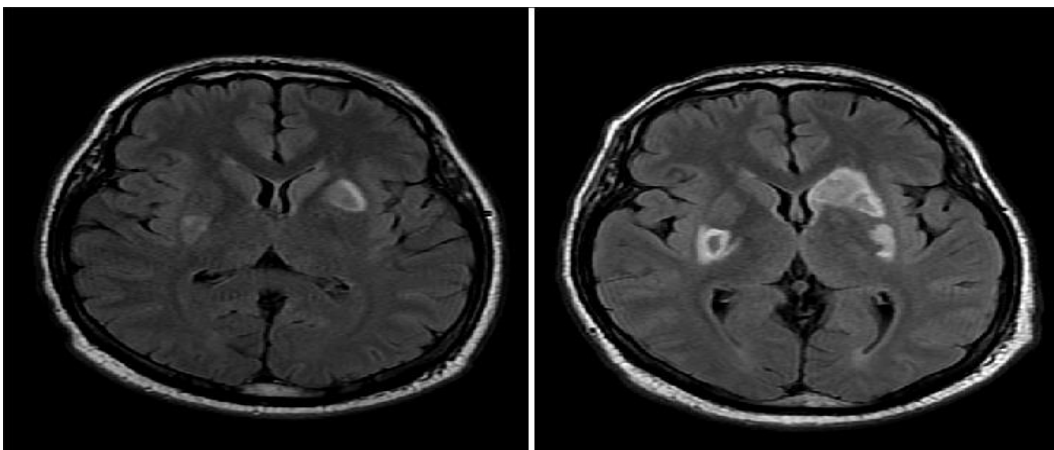
Se trata de un masculino de la tercera década de la vida con antecedentes de Progeria, en seguimiento desde la infancia por genética e identificación de mutación en LMNA (c.1824C>T), con cuadro clínico de 2 ingresos hospitalarios por enfermedad cerebrovascular cursando con

hemiparesia motora izquierda, Rankin modificado de 1. Se encontraba en manejo con atorvastatina 40 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg día, telmisartan 80 mg día, en los estudios del protocolo CASCADE se descartaron fuentes embolicas, aterotrombóticas y de hipercoagulabilidad. Se evidencio infarto lacunar en resonancia cerebral a nivel del hemisferio derecho e izquierdo.

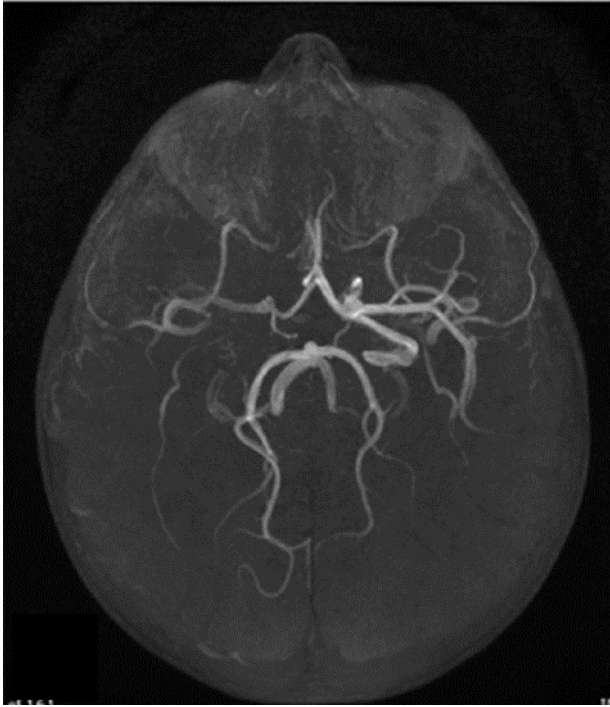
El estudio de Angioresonancia cerebral muestra estenosis bilateral de forma global con mayor compromiso a nivel del circuito posterior y anterior. El paciente presenta un evento tipo hemiparesia motora pura izquierda con mínimas limitaciones actualmente. En las siguientes imágenes aquí presentadas se observan los hallazgos clínicos y imagenológicos encontrados (figuras 1,2,3,4).



**Figura 1 y 2.** Fascie y cráneo del paciente reportado en el estudio.



**Figura 3.** Resonancia magnética nuclear realizada al paciente que muestra zona hipointensa en el hemisferio derecho e izquierdo.



**Figura 4.** Angioresonancia realizada al paciente que muestra áreas de estenosis con compromiso del circuito anterior y posterior principalmente.

#### **DISCUSION Y CONCLUSIONES**

Aproximadamente el 90% de los pacientes con SPHG sucumben a la aterosclerosis en forma de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u otras complicaciones vasculares o cardíacas (11). En escasos estudios (12) informaron aterosclerosis global y características patológicas en pacientes con SPHG que se parecían significativamente a la aterosclerosis clásica asociada con el envejecimiento. En las lesiones arteriales de muestras de SPHG se observa una variedad de placas y calcificaciones de etapa temprana a tardía, inflamación y evidencia de erosión o ruptura de la placa (13). En un estudio reportado (14), la matriz extracelular de las lesiones de SPHG fue similar a la observada en la enfermedad cardiovascular de adultos, lo que sugiere un desarrollo progresivo de lesiones ateroscleróticas y una enfermedad in situ, como proceso inflamatorio. Las células del músculo liso vascular están involucradas en la patología vascular SPHG, que tiene una capacidad potencialmente limitada para la renovación celular (15). Los pacientes de este estudio señalado previamente también observaron adventicia notablemente engrosada en las arterias y venas grandes, medianas y pequeñas en comparación con la enfermedad cardiovascular clásica en adultos. Una fibrosis tan extensa conduce a una menor distensibilidad vascular, una mayor rigidez de los vasos y una posible predilección por la formación de placa íntima (16). En SPHG, la

acumulación de progerina puede ser un factor clave en el desarrollo de estas lesiones vasculares prematuras (17).

Es de recordar que los infartos lacunares se expresan por cuatro síndromes lacunares estereotipados: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, paresia crural con ataxia homolateral, que más tarde se llamaría hemiparesia atáxica o ataxia-hemiparesia, y disartria mano torpe (18). En la literatura en relación a los pacientes con Progeria los infartos cerebrovasculares se presentan en múltiples etapas y las lesiones arteriales esteno-oclusivas intracraneales y del cuello asociadas, los vasos colaterales de la cisterna basal y el flujo de convexidad colateral compensador lento son los hallazgos de RM cerebral más comunes en pacientes con SPHG (18). En una serie de casos de 25 pacientes, la distribución de la patología arterial en SPHG fue diferente de otras vasculopatías en la infancia, como la enfermedad de moyamoya y la enfermedad cerebrovascular en adultos mayores (19). A diferencia de la aterosclerosis en el envejecimiento, la estenosis arterial en la parte media e inferior del cuello es menos dominante. Los sitios más típicamente afectados en SPHG son un segmento corto de la arteria precavernosa o cavernosa y un segmento distal de la vertebral cervical, junto con las arterias cerebrales anterior y media (ACA y ACM, respectivamente). El estrechamiento de la ACM es menos común que la estenosis de la ACA siendo muy escaso en el segmento posterior, sin embargo, el compromiso de la vertebral (AV) es el más frecuentemente afectado en caso de presentarse. La formación de vasos colaterales proliferativos dentro del perisplenial, subfrontal, y regiones supraselares; el agrandamiento de las arterias meníngea media y maxilar interno; con frecuencia se asocia con un flujo lento compensatorio de la convexidad colateral, similar a los encontrados en la enfermedad de moyamoya. Además, es destacable la alta incidencia de estenosis de la AV del segmento V2 distal y V3 proximal acompañada de agrandamiento de la arteria espinal anterior. El agrandamiento de la arteria espinal anterior es poco común en la población adulta y se considera una vía colateral inusual en pacientes con enfermedad aterosclerótica grave que afecta los segmentos de la AV en la progeria (20). Esto puede reflejar una vulnerabilidad segmentaria del árbol vascular a causas secundarias como hipertensión, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (4).

Divulgamos un caso raro de SPHG genéticamente confirmado en Colombia con características clínicas típicas y manifestaciones cerebrovasculares reveladas por RM cerebral. La resonancia magnética y la resonancia magnética basal revelaron estenosis en los segmentos de la AV bilateral, con colaterales de la arteria espinal anterior. Este informe de caso destaca la importancia y la necesidad de una evaluación integral precoz en estos pacientes, puesto que el riesgo asociado de eventos cerebrovasculares es muy marcado pudiéndose lograr revertir a largo plazo la recurrencia y como estrategia de prevención primaria.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Rahman MM, Ferdous KS, Ahmed M, Islam MT, Khan MR, Perveen A, Ashraf GM, Uddin MS. (2021) 'Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: An Overview of the Molecular Mechanism, Pathophysiology and Therapeutic Approach'. *Curr Gene Ther.* (3):216-229. doi: 10.2174/1566523221666210303100805.
- Nihon Ronen Igakkai Zasshi. (2021) 'Hutchinson-Gilford progeria syndrome'. Japanese. doi: 10.3143/geriatrics.58.409.
- Ullrich NJ, Gordon LB. (2015;132:249-64.) 'Hutchinson-Gilford progeria syndrome'. *Handb Clin Neurol.* doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00018-4.
- Lamis A, Siddiqui SW, Ashok T, Patni N, Fatima M, Aneef AN. (2022) 'Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Literature Review'. *Cureus.* doi: 10.7759/cureus.28629.
- Benedicto I, Dorado B, Andrés V. (2021) 'Molecular and Cellular Mechanisms Driving Cardiovascular Disease in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: Lessons Learned from Animal Models'. *Cells.* doi: 10.3390/cells10051157.
- Lowenstein CJ, Bennett JA. (2019) 'New vascular insights into premature aging'. *J Clin Invest.* doi: 10.1172/JCI125616.
- Barton M, Husmann M, Meyer MR. (2016) 'Accelerated Vascular Aging as a Paradigm for Hypertensive Vascular Disease: Prevention and Therapy'. *Can J Cardiol.* doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.062.
- Del Campo L, Hamczyk MR, Andrés V, Martínez-González J, Rodríguez C; en nombre del Grupo de trabajo de Biología Vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. (2018)



- ‘Mechanisms of vascular aging: What can we learn from Hutchinson–Gilford progeria syndrome?’. *Clin Investig Arterioscler*. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2017.12.007.
- Roggen M, Dubois C, Gewillig M. (2017) ‘Coronary artery stenting in a patient with progeria’. *Catheter Cardiovasc Interv*. doi: 10.1002/ccd.26730.
- González-Maestro V, Monteagudo-Vilavedra E, Rodríguez-Antuña J, Lendoiro-Fuentes M, Gómez MSB, Miño EM. (2022) ‘Carotid artery dissection in Hutchinson–Gilford Progeria: a case report’. *BMC Pediatr*. doi: 10.1186/s12887-022-03179-4.
- Narazaki R, Makimura M, Sanefuji M, Fukamachi S, Akiyoshi H, So H, Yamamura K, Doisaki S, Kojima S, Ihara K, Hara T, Ohga S. (2013) ‘Bilateral stenosis of carotid siphon in Hutchinson–Gilford progeria syndrome’. *Brain Dev*. doi: 10.1016/j.braindev.2012.10.008.
- Sharma V, Shukla R. (2020) ‘Progeria: A Rare Genetic Syndrome’. *Indian J Clin Biochem*. doi: 10.1007/s12291-019-00849-6.
- Guilbert SM, Cardoso D, Lévy N, Muchir A, Nissan X. (2021) ‘Hutchinson–Gilford progeria syndrome: Rejuvenating old drugs to fight accelerated ageing’. *Methods*. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.04.005.
- Kreienkamp R, Gonzalo S. (2020) ‘Metabolic Dysfunction in Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome’. *Cells*. doi: 10.3390/cells9020395.
- Cisneros B, García-Aguirre I, De Ita M, Arrieta-Cruz I, Rosas-Vargas H. (2023) ‘Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome: Cellular Mechanisms and Therapeutic Perspectives’. *Arch Med Res*. doi: 10.1016/j.arcmed.2023.06.002.
- Palma A, Silva PV, Pires A. (2022) ‘Cardiovascular manifestations of Hutchinson–Gilford progeria syndrome’. *Cardiol Young*. doi: 10.1017/S104795112200004X.
- Lee JH, Lee HY, Lim MK, Kang YH. (2022). ‘Detection of Cerebrovascular Disease in a Child with Hutchinson–Gilford Progeria Syndrome Using MR Angiography: A Case Report’. *J Korean Soc Radiol*. doi: 10.3348/jksr.2022.0051.

- Piekarowicz K, Machowska M, Dzianisava V, Rzepecki R. (2019) 'Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome-Current Status and Prospects for Gene Therapy Treatment'. *Cells*. doi: 10.3390/cells8020088.
- Saxena S, Shukla D. (2021) 'The pursuit of therapy for progeria'. *Aging (Albany NY)*. doi: 10.18632/aging.203254.
- Benedicto I, Chen X, Bergo MO, Andrés V. (2022) 'Progeria: a perspective on potential drug targets and treatment strategies'. *Expert Opin Ther Targets*. doi: 10.1080/14728222.2022.2078699.