

Caso clínico

Síndrome Zellweger (cerebro-hepato-renal). Reporte de un caso

Cristóbal Medardo Valdez Geraldo,* Carlos Enoc Martínez Jiménez,† Sayra García-Arias,‡
Lizbeth Mayeda Gaxiola,§ Mirna Guadalupe Zavala Ruiz^{||}

* Neurólogo Pediatra, Servicio de Pediatría.

† Cardiólogo Pediatra, Servicio de Pediatría.

‡ Peditra Neonatóloga Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

§ Peditra.

^{||} Peditra, Servicio de Pediatría.

Hospital General de Zona 1 «Enrique Von Borstel Labastida» de la ciudad de La Paz, Baja California Sur.

Resumen

El peroxisoma es una organela subcelular presente en células eucarióticas encargada de la betaoxidación de ácidos grasos de cadena muy larga, sintetiza plasmalógenos y ácido docohexaenoico, constituyentes mielínicos, ácidos biliares, prostaglandinas, mevalonato, y detoxifica ácido fitánico. Las enfermedades peroxisomales se subdividen en dos subgrupos: el primero, caracterizado por biogénesis impedida, integra el síndrome de Zellweger, modelo ilustrativo más típico y severo, la adrenoleucodistrofia neonatal, la enfermedad de Refsum infantil y la condrodysplasia rizomélica punctata. Al segundo grupo, manifestado por deficiencias enzimáticas peroxisomales aisladas, pertenecen la adrenoleucodistrofia ligada al X, la pseudoleucodistrofia neonatal, el pseudo-Zellweger, la deficiencia de enzima bifuncional, la deficiencia de DHAP aciltransferasa y la enfermedad de Refsum. Característicamente existe elevación de los ácidos grasos de cadena muy larga 26:0 y 26:1 y ratios 24:0/22:0 y 26:0/22:0 aumentados. Presentamos un caso prototípico de síndrome Zellweger, en un lactante femenino de 3 meses de edad con dismorfismo facial típico, dolicocefalia, raíz nasal ensanchada, frente y bordes supraorbitarios prominentes, trastornos en la migración neuronal con polimicrogiria, heterotopias neuronales en banda, condicionantes de crisis epilépticas polimórficas e hipotonía generalizada, sumadas a comunicación interauricular tipo ostium secundum, afección hepática y calcificación fragmentada patelar bilateral. Se detecta elevación de los ácidos grasos de cadena muy larga C:26 y C 26:1. De las 12 diferentes mutaciones causales en los genes PEX, codificadores de peroxinas, proteínas requeridas para el ensamblaje peroxisomal, la más comúnmente observada PEX1 involucra al 68% de los individuos afectados. Actualmente se dispone de análisis genómico secuencial para PEX1, PXMP3(PEX2), PRXR1(PEX5), PEX6, PEX10, PEX12 y PEX26.

Palabras clave: Peroxisomal, Zellweger, ácidos grasos de cadena muy larga, genes PEX, peroxinas, análisis genómico secuencial.

Abstract

Peroxisome is a sub-cellular organelle that is present in eukaryotic cells. Peroxisomes are in charge of beta-oxidation of very long-chain fatty acids of very long chain. It synthesizes plasmalogens, docohexaenoic acid, sub-cellular myelinic compounds, biliary acids, prostaglandins, mevalonate, and it also detoxifies phytanic acid. Peroxisomal diseases are sub-divided into two sub-groups; the first group is characterized by prevented biogenesis, taking part of Zellweger's Syndrome, whose most serious and typical illustrative model is neonatal adrenoleukodystrophy, infantile Refsum's disease and rhizomelic chondrodysplasia punctata. The second group, manifested by peroxisomal enzymatic deficiencies, presents adrenoleukodystrophy linked to X, neonatal pseudo leukodystrophy, Pseudo-Zellweger Syndrome, deficiency of bifunctional enzyme, deficiency of acetyltransferase DHAP, and Refsum's disease. Typically, there is an increase in very long-chain fatty acids: 26:0 y 26:1 and augmented ratios: 24:0/22:0 y 26:0/22:0. We present a prototypic case of Zellweger's syndrome in a suckling baby from the female sex and being three-month old, with typical facial dimorphism, dolichocephalism, prominent forehead and supraorbital margins, disorders in neuronal migration with polymicrogyria, neuronal band heterotopias, conditionings of polymorphic epileptic crisis and generalized hypotony added to interauricular communication of the ostium secundum type, hepatic disorder and fragmented bilateral patellar calcification. There is an increase of very long-chain fatty acids: C:26 y C 26:1. From the 12 different causal mutations in the PEX genes that codify peroxines, proteins required for the peroxisomal coupling, PEX1, which was the most commonly observed disorder, involves the 68% of the affected individuals. At present, there is an available sequential genomic analysis for PEX1, PXMP3(PEX2), PRXR1(PEX5), PEX6, PEX10, PEX12 y PEX26.

Key words: Peroxisomal, Zellweger, very long-chain fatty acids, PEX genes, peroxines, sequential genomic analysis.

INTRODUCCIÓN

En 1964, el Dr. Hans Zellweger y sus colaboradores reportaron una enfermedad hereditaria autosómica recesiva hoy conocida como el síndrome de Zellweger (SZ) (cerebro-hepato-renal).¹ Modelo prototípico de los trastornos peroxisomales, fue descrita inicialmente en 1960 en dos pares de hermanos, estableciéndose la conexión entre SZ y peroxisomas hacia 1973, cuando se identificó la ausencia de estos orgánulos en túbulos renales y hepatocitos de enfermos afectados y en modelos animales murinos.^{2,3}

Está caracterizada por un deterioro progresivo multifuncional sistémico terminal con desenlace fatal en promedio antes de los 12.5 meses de edad. Además de la hipotonía y del dismorfismo craneofacial, ocurren anomalías esqueléticas tales como talipes equinovarus, rotación del pulgar, calcificaciones punteadas en las rótulas y acetábulo mayor, identificables radiográficamente, constituyendo un rasgo diagnóstico distintivo fundamental. Frecuentemente existen cataratas, atrofia del nervio óptico o retinosis pigmentaria. La fibrosis periportal produce hepatomegalia e ictericia colestática. Se forman quistes corticales renales reconocibles ultrasonográficamente. Las alteraciones neurológicas emergen tempranamente, con retraso psicomotriz acentuado y aparición precoz de crisis convulsivas.^{4,5}

El electroretinograma y los potenciales evocados troncocerebrales no demuestran actividad. En el cerebro ocurren defectos en la migración neuronal y déficit en la mielinogénesis.⁶

El análisis bioquímico demuestra aumento en los niveles plasmáticos de los ácidos grasos de cadena muy larga, del ácido fitánico, de intermediarios del metabolismo de los ácidos biliares, y del ácido pipecólico. La síntesis de los plasmalógenos está reducida.

Todos estos parámetros bioquímicos reflejan alteraciones de las funciones peroxisomales.⁷ Las llamadas variantes de Zellweger, fenotípicamente similares, la adrenoleucodistrofia neonatal y la enfermedad infantil de Refsum, representan formas más leves, puesto que el dismorfismo craneofacial es menos grave y carecen de cataratas, quistes renales o calcificaciones aberrantes. El examen morfológico demuestra la presencia de algunos peroxisomas y el periodo de sobrevivencia es un poco más prolongado que en el síndrome de Zellweger. Los estudios de complementación indican que estas variantes son genéticamente diferentes del síndrome de Zellweger, siendo este último la forma más grave, mientras que la adrenoleucodistrofia neonatal es intermedia, y la forma infantil de la enfermedad de Refsum, la menos agresiva.

Una característica del síndrome Zellweger es la presencia de neuronas heterotópicas en el neocórtex, el cerebelo y el complejo olivar inferior.^{8,9}

El análisis de los ratones mutantes evidenció que la migración era causada por disfunción del receptor NMDA glutamato mediada por los receptores de la movilización de calcio.¹⁰ Esta disfunción está vinculada al déficit en el factor activador plaquetario (FAP), un fenómeno íntimamente relacionado con el deterioro peroxisomal.¹¹⁻¹³

Los peroxisomas, descubiertos por De Duve en la década de 1950, son orgánulos subcelulares de células eucarióticas, variables en tamaño desde 0.1 a 1 µm de diámetro y observables como vesículas circulares u ovoides.^{14,15}

Derivan su nombre de la presencia de catalasa, enzima convertidora del peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua. Están implicados principalmente en el metabolismo lipídico, sintetizando plasmalógenos (éter-fosfolípidos) y DHA (ácido docosahexaenoico), componentes fundamentales de las membranas celulares y la mielina. Intervienen asimismo en la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga, involucrándose en la oxidación destoxicadora del ácido fitánico, un derivado clorofílico. Son indispensables, vía colesterol, en la formación de ácidos biliares, sintetizan prostaglandinas y mevalonato. Catabolizan también lisina y ácido glutárico por la vía del ácido pipecólico.^{15,16}

Frecuentemente se observan trastornos en la migración neuronal causados por déficit disfuncional del receptor NMDA (N-metil-D-Aspartato) ligado a PAF (factor de agregación plaquetario).¹⁷

La abundancia de peroxisomas es mayor en tejidos hepáticos y renales. Los peroxisomas carecen de ADN, codificando el RNA ribosomal todas sus proteínas.¹⁸ Existen dos categorías principales de enfermedades peroxisomales: el grupo I –ejemplificado por el síndrome de Zellweger, la adrenoleucodistrofia neonatal, la enfermedad de Refsum infantil y la condrodistrofia rizomélica punctata– está caracterizado por ausencia de biogénesis de peroxisomas, siendo nulas gran parte de las funciones peroxisomales, observándose microscópicamente membranas vacías o «cuerpos fantasma». Al segundo grupo con organelas intactas, pero disfunción enzimática única o múltiple, pertenecen la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, la pseudoleucodistrofia neonatal, el pseudo-Zellweger, la deficiencia de enzima bifuncional, la deficiencia de DHAP aciltransferasa y la enfermedad de Refsum.¹⁹ Estas enfermedades ocurren con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 50,000 nacimientos.^{20,21}

CASO CLÍNICO

Lactante femenino de 67 días de edad, de padres no consanguíneos y una hermana de 4 años sanos, tiene dos hermanas con media filiación paterna sanas. Producto de segunda gestación controlada, normoevolutiva en madre de 37 años, cesárea iterativa a término con Apgar 8/9. Peso al nacer: 3.3 kg, egresando a los 4 días de vida extrauterina y

reingresando por hipoactividad persistente, escasa succión, onfalitis y conjuntivitis. Es revisada a los 15 días de vida, por neuropediatría, observándose fenotipo peculiar con hipoplasia de los huesos del cráneo, fontanelas amplias, succión débil, hipoglucemia e hipotonía generalizada. En la exploración se identificó dolicocefalia, fontanela anterior amplia, comunicada con la posterior y laterales, suturas sagital y metópica diastadas, frente prominente, bordes supraorbitarios prominentes, raíz nasal ancha (*Figura 1*) y papila óptica pálida, sumados a hipotonía global marcada, hepatomegalia y articulaciones metacarpofalángicas y rótulas hiperlaxas (*Figura 2*).

La evolución clínica ha sido desfavorable: depresión neurológica progresiva, crisis epilépticas polimórficas (clónicas

focales palpebrales, tónicas axiales y mioclonías) iniciándose levetiracetam. Se agregó reflujo gastroesofágico y trastornos deglutorios con neumonía hipostática y anemia de 9 g de Hb que ameritó hemotransfusión, efectuándose precozmente gastrostomía para facilitar la alimentación.

Exámenes complementarios: Se observó calcificación fragmentada típica en ambas rótulas (*Figura 3*).

Los estudios de hematología, TORCH y bioquímica general fueron normales. Cariotipo normal. En la ecografía



Figura 1. Dolicocefalia, fontanela anterior amplia, suturas sagital y metópica diastadas, frente y bordes supraorbitarios prominentes, raíz nasal ancha.



Figura 2. Hipotonía global marcada, hepatomegalia y articulaciones metacarpofalángicas hiperlaxas.



Figura 3. Calcificación fragmentada típica en ambas rótulas.



Figura 4. Resonancia magnética nuclear en T2 con ventriculomegalia, *cavum vergae*, atrofia cortical temporo-parietal, heterotopia neuronal en banda bilateral y poli-microgiria.

abdominal, el hígado y riñones eran normales. El electroencefalograma (EEG) muestra una actividad basal lentificada con paroxismos intermitentes, fotosensibles de punta onda lenta, de 2.5-3 Hz en regiones frontotemporales. Al realizar el estudio por resonancia magnética (RM) observamos *cavum vergae*, heterotopia neuronal en banda bilateral, megacisterna basal y ventriculomegalia, polimicrogiria frontoparietal derecha (Figura 4). El ecocardiograma determinó la presencia de una comunicación interauricular tipo ostium secundum de 2.5 mm de diámetro con cortocircuito de izquierda a derecha sin repercusión hemodinámica (Figuras 5 y 6).

En el estudio metabólico efectuado por la Dra. Manuela Martínez en el Laboratorio de Investigación de su Fundación, en la Clínica Infantil Stauros de Barcelona, España,

se obtuvieron los siguientes hallazgos: los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en el plasma y en los hematíes estaban aumentados significativamente. El ácido pristanico estaba ligeramente elevado: 3.14 nmol/mL (< 1.0) y el fitánico, dentro de la normalidad: 0.58 nmol/L (< 5.0). Los niveles de plasmalógenos eran muy bajos en hematíes (16:0DMA/16:0 y 18:0DMA/18:0, 0.016 y 0.040, respectivamente). El ácido docosahexanoico (DHA, 22:6n-3) estaba muy reducido en plasma (37,18) y, algo menos, en hematíes (21,47).

Aunado al levetiracetam, se inició tratamiento con DHA (ácido docosahexanoico) por vía oral, 200 mg al día (contenidos en una mezcla de triglicéridos omega-3), observándose supresión de las crisis epilépticas y mejoría en el estado de alerta y la respuesta cognitiva (sonreír, fijación de la mirada con seguimiento visual breve), evaluada mediante las pruebas estandarizadas BINS y ASQ-3 al punto de corte de 2 meses.

COMENTARIO

Las alteraciones peroxisomales son fascinantes desde diversos puntos de vista. Fueron los primeros trastornos dismórficos clínicamente demostrables con agenesia específica de orgánulos intracelulares. Los avances en su estudio se han profundizado, al grado de permitir su identificación y reconocimiento exactos mediante su localización genómica acorde al proyecto globalizado Hapmap a nivel de esnips (SNP).²² Enormemente trascendente, este proyecto suministra una imagen de dónde están las variantes genéticas entre los individuos, que pueden usarse como marcadores del genoma en la búsqueda de bases genéticas para enfermedades complejas. Se ha descrito la variación en las sustituciones de una sola base de la secuencia de nuestro genoma, que contiene unos tres millones de bases o unidades de información: los llamados esnips, definidos como polimorfismos de un solo nucleótido. Los SNP abundan en el genoma humano y pueden detectarse fácilmente con tecnologías ya utilizadas en el INGEMEN (Instituto Nacional de Medicina Genómica) de la ciudad de México, sustituyendo a tecnologías más onerosas y sofisticadas. Su detección avanza día a día debido a la colaboración internacional propiciada por la difusión y el incremento de la comunicación ubicua de la información y la estrecha colaboración internacional entre diversos profesionales sanitarios, neuropediatras, bioquímicos, clínicos y genetistas, y al entendimiento de la biología molecular subyacente, como sucedió en este caso. Asimismo su reproducción y clonación genética en modelos murinos permite dilucidar y ensayar nuevas estrategias de tratamiento y transpolar las conclusiones hacia modelos humanos; en este tenor, los clínicos jugarán un rol importante en desarrollar un avezado sentido clínico sensibilizado por medio de la difusión de esta información. El

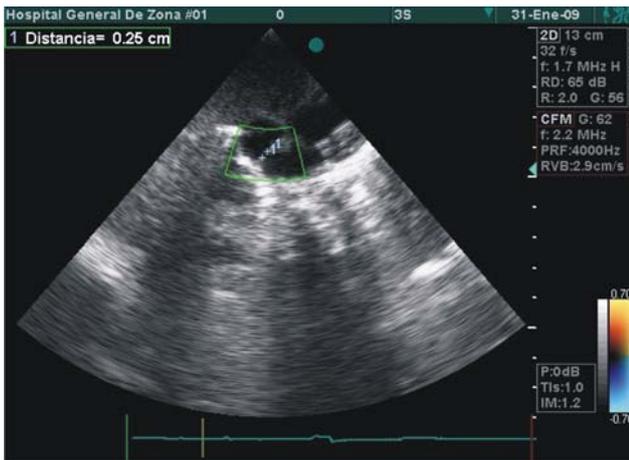


Figura 5. Se evidencia comunicación interauricular de 2.5 mm tipo ostium secundum.

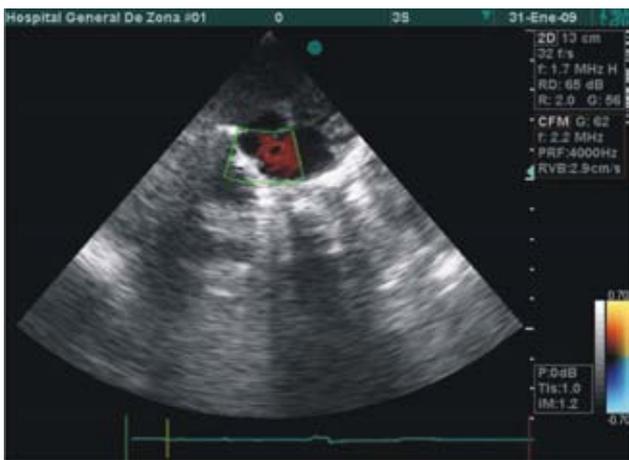


Figura 6. Se aprecia el cortocircuito de izquierda a derecha a través del defecto interatrial.

diagnóstico precoz de estos trastornos se hace cada vez más necesario a medida que van incorporándose tratamientos alternativos innovadores, efectivos, sobre todo en las variedades clínicas menos severas y sutiles, con la utilización del ácido docosahexaenoico (DHA), profundamente carente en la mayoría de estos enfermos.²³⁻²⁶

Un punto importante es señalar que se puede anticipar el diagnóstico clínico a partir de hallazgos dismórficos muy peculiares y utilizando recursos adyacentes de diagnóstico disponibles en el primer y segundo nivel de atención; por ende, la propagación del conocimiento integral aunado al desarrollo de una observación acuciosa, permiten sospecharlos, confirmando la pesquisa mediante la determinación de cifras elevadas de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), tasa alterada de plasmalógenos, ácido fitánico y pristánico, ácidos biliares intermedios y ácidos orgánicos.

De ahí la importancia de su difusión adecuada que permita efectuar el diagnóstico temprano de estas entidades clínicas e intentar interrumpir el deterioro sistémico progresivo observado en estos pacientes.²⁷

Este es el primer reporte en México de esta afección y el segundo reporte de enfermedad peroxisomal en nuestro país.²⁸ A este respecto, en Latinoamérica sólo existe una comunicación chilena,²⁹ siendo España la más activa en cuanto a publicaciones experticias.³⁰

La finalidad de presentar este caso radica en permitir al pediatra adquirir una perspectiva sindromática unificada, común ante la observación de recién nacidos hipotónicos, buscando intencionadamente los rasgos clínicos distintivos comunes a los trastornos peroxisomales. Aún no existe una forma de diagnóstico precoz prenatal, la detección de los portadores mediante el análisis genómico secuencial permitirá en el futuro rastrear y predecir la diseminación de la enfermedad y de esa forma mejorar el pronóstico y la evolución de estos niños e identificar cuáles efectos epigenéticos del entorno determinan la supervivencia.

El diagnóstico bioquímico específico y la asesoría experta en el manejo, se debieron a la invaluable e imprescindible colaboración de la Fundación Manuela Martínez para los Niños con Enfermedades Metabólicas de la ciudad de Barcelona, España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Distel B, Erdmann R, Gould SJ, Blobel G et al. Unified Nomenclature for peroxisome biogenesis factor. *J Cell Biol* 1996; 135: 1-3.
2. Bowen P, Lee CSN, Zellweger H, Lindenberg R. A familial syndrome of multiple congenital anomalies. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1964; 114: 402.
3. Goldfischer S, Moore CL, Johnson AB et al. Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science* 1973; 182: 62-64.
4. Baes M, Gressens P, Baumgart E, Casteels M, Franssen M, Carmeliet P, Evrard P, Fahimi D, Declercq PE, Collen D, Van Veldhoven PP, Mannaerts GP. Peroxisome deficiency induces abnormal brain development and intrauterine growth retardation in Zellweger mice. *Nature Genet* 1997; 17: 49-57.
5. Cáceres-Marzal C, Vaquerizo-Madrid JM, Girós M, Ruiz F, Roels F. Síndrome de Zellweger. Presentación de dos nuevos casos. *Rev Neur* 2003; 36(11): 1030-1034.
6. Martínez M. Sintomatología clínica de las enfermedades peroxisomales generalizadas. *Rev Neur*; 1999; 28 (Supl 1): S 49-54.
7. Naidu S, Moser AE, Moser HW. Phenotypic and genotypic variability of generalized peroxisomal disorders. *Pediatr Neurol* 1988; 4: 5-12.
8. Singh I, Johnson GH, Brown FR. Peroxisomal disorders. Biochemical and clinical diagnostic considerations. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1297-1301.
9. Barkovich J, Peck W. MR of Zellweger Syndrome. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1163-1170.
10. Faust PL, Hatten ME. Targeted deletion of the PEX2 peroxisome assembly gene in mice provides a model for Zellweger syndrome, a human neuronal migration disorder. *J Cell Biol* 1997; 139: 1293-1305.
11. Gressens P, Baes M, Leroux P, Lombet A, Van Veldhoven P, Janssen A, Vamecq J, Marret S, Evrard P. Neuronal migration in Zellweger mice is secondary to glutamate receptor dysfunction. *Ann Neurol* 2000; 48: 336-343.
12. Faust PL, Hatten ME. Targeted deletion of the PEX2 peroxisome assembly gene in mice provides a model for Zellweger syndrome, a human neuronal migration disorder. *J Cell Biol* 1997; 139: 1293-1305.
13. Bleeker-Wagmakers EM, Oorthuys JW, Wanders RJ, Schutgens RB. Long term survival of a patient with the cerebro-hepato-renal syndrome. *Clin Genet* 1986; 29: 160-164.
14. De Duve C. The peroxisome: a new cytoplasmic organelle. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1969; 173: 71-83.
15. Moser HW. El peroxisoma: estructura, función y biogénesis. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 1): S 37-39.
16. Poll-The BT, Aubourg P, Ronald JA. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, Walter J. *Inborn Metabolic Diseases* 4th ed. *Peroxisomal Disorders* 2006: 510-522.
17. Chaves-Carballo E. Manifestaciones clínicas de los trastornos peroxisomales. *Rev Neurol* 1998; 27 (156): 296-300.
18. Gressens P. Mechanisms and disturbances of neuronal migration. *Ped Res* 2000; 48(6): 725-730.
19. Schutgens RBH, Wanders RJA. Peroxisomal disorders. In: Holton JB, ed. *The inherited metabolic diseases*. 2 ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1994: 243-263.
20. Lazarow PB, Moser HW. Disorders of peroxisome biogenesis, the metabolic and molecular bases of inherited disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 1995: 2287-2324.
21. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 1995: 2287-2324.
22. González-Neira A, Xiayi Ke, Lao O, Calafell F, Navarro A, Comas D, Cann H, Bumpstead S, Ghori J, Hunt S, Deloukas P, Dunham I, Lon R, LR, Bertranpetit J. The portability of tagSNPs across populations: A worldwide survey. *Genome Research* 2006; 16: 323-330.
23. Martínez M. Restoring the DHA levels in the brains of Zellweger patients. *J Mol Neurosci* 2001; 16: 309-316.

24. Martínez M, Vazquez E, García-Silva MT, Beltrán JM, Castelló F, Pineda M, Mougán I. Tratamiento de las enfermedades peroxisomales generalizadas con etil éster del ácido docosahexaenoico. *Rev Neurol*; 28 (Supl 1): S 59-6.
25. Martínez ME, Vázquez MT, Silva GJ, Manzanares JM, Bertrán FC, Mougán I. Therapeutic effects of docosahexaenoic acid in patients with generalized peroxisomal disorders. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 376S-85S.
26. Sohair A, Maksoud A, Hala T, El-Bassyouni H, Anan HA, Khaliifa AG. The role of DHA in amelioration of symptoms of peroxisome biogenesis disorders. *Research Journal of Medicine and Medical Sciences* 2007; 2(1): 5-13.
27. López-Terradas JM. Introducción al estudio de las enfermedades peroxisomales. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 1): 34-37.
28. Chávez-Torres R, Ruiz-Chávez J, Ruiz-Cruz E, Juárez-Naranjo E, Campos-Campos L, Villanueva-Padrón A, Montes-Castillo M, Monroy-Hernández V, Caballero E. Deficiencia enzimática D-bifuncional peroxisomal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46(4): 445-448.
29. Rodillo E, Vallejos M, Adlerstein L, Fernández W, González S. Síndrome cerebro-hepato-renal de Zellweger: una enfermedad peroxisomal. *Rev Chil Pediatr* 1996; 67(2): 79-83.
30. Girós-Blasco M, Ruiz M, Ribes A, Pámpols-Ros T. Diagnóstico de las enfermedades peroxisomales en España en el periodo 1987-1997. *Rev Neurol*; 28 (Supl 1): S 40-44.

Correspondencia:

Dr. Cristóbal Medardo Valdez Geraldo.
Durango 1725 Colonia Guerrero,
La Paz, Baja California Sur, México 23020
Tels: (612) 1253109
E-mail: pedimss@yahoo.com.mx,
neuro54@hotmail.com