

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz y su tratamiento nutricional metabólico

Smith-Lemli-Opitz syndrome and metabolic nutritional treatment

Rafael Jiménez García,^I Ronoel Penalver Valdés,^{II} Lázaro Alfonso Novo^{III}

^IServicio de Enfermedades Digestivas y Nutrición del Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

^{II}Department of Family Medicine University of Nebraska Medical Center. Nebraska, USA.

^{III}Servicio de Nutrición del Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de Smith-Lemli-Opitz es un síndrome autosómico recesivo en el que se asocian múltiples anomalías congénitas, retraso intelectual, fallo para crecer y serios problemas de conducta y del tratamiento nutricional.

Objetivo: presentar el cuadro clínico y el tratamiento nutricional de un adolescente de 16 años, con diagnóstico de síndrome de Smith-Lemli-Opitz a partir de una dieta enteral personalizada rica en colesterol.

Métodos: se presenta el seguimiento de un adolescente de 16 años diagnosticado con síndrome de Smith-Lemli-Opitz a los 9 meses de edad. Se muestran las curvas de crecimiento para este síndrome, así como el efecto del soporte nutricional y metabólico de la dieta personalizada suplementada con NutrialI.

Resultados: el soporte nutricional-metabólico propuesto con dieta personalizada rica en fuentes naturales de colesterol, fundamentalmente yema de huevo y NutrialI, mejora el peso y la talla, se logra mantener por encima del 5to. percentil y muy próximo al 50 percentil de peso para la edad. Se pudo observar que existe una asociación elevada entre el colesterol que se brinda a partir del soporte nutricional y los niveles del colesterol plasmático ($R^2= 0,907$; $p\leq 0,000$), lo cual no quiere decir que exista una relación exactamente de causa-efecto.

Conclusiones: la dieta personalizada en el hogar con suplementación de huevo y NutrialI favorece en el paciente con el síndrome de Smith-Lemli-Opitz el crecimiento lineal y mejora los niveles plasmáticos de colesterol.

Palabras clave: síndrome de Smith-Lemli-Opitz; colesterol plasmático; crecimiento.

ABSTRACT

Background: Smith-Lemli-Opitz syndrome is an autosomal recessive syndrome to which multiple congenital anomalies, intellectual retardation, failed growth and serious behavioral and nutritional therapy problems are associated.

Objective: to show the clinical picture and the nutritional treatment of 16 years-old adolescent diagnosed with Smith-Lemli-Opitz, on the basis of a customized cholesterol-rich enteral diet.

Methods: the follow-up of a 16 years-old adolescent, diagnosed with Smith-Lemli-Opitz syndrome at the age of 9 months, was presented. The growth curves for this type of syndrome as well as the effect of the nutritional and metabolic support of the customized NutrialI-supplemented diet were presented.

Results: the nutritional-metabolic support with a customized diet rich in natural sources of cholesterol, mainly egg yolk and NutrialI, improves weight and height, manages to keep over the 5th percentile and very close to 50 percentile of weight for age. It could be observed that there was close association between cholesterol provided by the nutritional support and the levels of plasma cholesterol ($R^2= 0.907$; $p\leq 0.000$), which does not mean that there is an exact cause/effect relationship.

Conclusions: customized diet at home with egg and NutrialI supplementation favors the linear growth and improves the plasma cholesterol levels in the patient suffering Smith-Lemli-Opitz syndrome.

Keywords: Smith-Lemli-Opitz syndrome; plasma cholesterol; growth.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) es un síndrome con transmisión autosómica recesiva, en el que pueden apreciarse múltiples malformaciones provocadas por una deficiencia de la 7-dehidrocolesterol reductasa (7-DHC), una enzima encargada de catalizar la última reacción en la síntesis del colesterol.¹

Entre las anomalías más comunes que pueden ser observadas en este síndrome se encuentran la microcefalia, el paladar hendido, la micrognatia, y la sindactilia del segundo y el tercer dedo, las cuales se acompañan de defectos orgánicos, como son: los defectos de los tabiques ventricular y auricular, la dificultad para la succión, el reflujo gastroesofágico, la constipación, la criptorquidia y la holoprosencefalia; y todos estos trastornos de carácter orgánico van acompañados de los serios trastornos conductuales, como son, la hiperactividad y los trastornos conductuales de la alimentación.²

Estos niños mantienen, en la mayoría de los casos, trastornos conductuales con hiperactividad y dificultad para su alimentación, en ocasiones mediadas por una hipersensibilidad oral, la presencia de paladar hendido que dificulta la fase oral de la deglución, y ocasiona disfagia. Los trastornos para la alimentarse en los niños con SLOS han sido correlacionados con la concentración plasmática de colesterol, y se muestra una posible relación causal aún no bien definida.³⁻⁵

Aunque no se han llevado estudios aleatorios suficientemente concluyentes acerca de la suplementación del colesterol en este síndrome, se ha podido observar que el soporte nutricional y metabólico más ampliamente usado en el SLOS es la suplementación de colesterol en la dieta, fundamentalmente a través del uso de la yema de huevo.⁶

El fundamento patogénico para la suplementación de colesterol a través de la dieta del paciente, estriba en el hecho de que un incremento de los niveles plasmáticos de colesterol conlleva a una regulación de los receptores hepáticos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y puede suprimir la síntesis endógena del 7-DHC en individuos con SLOS.⁷

Se ha postulado que la suplementación de colesterol, mejora el estado nutricional, el tono muscular y la conducta del niño.⁸

El objetivo del presente reporte es presentar un caso de un adolescente de 16 años con diagnóstico de SLOS, y mostrar el efecto de la suplementación del colesterol a partir de una dieta enteral personalizada rica en colesterol (85-360 mg), cumplimentada con 90 g de NutrialI.

PRESENTACIÓN DEL CASO Y TRATAMIENTO NUTRIMENTAL METABÓLICO

Se presenta un caso de un adolescente de 16 años, el primero de 2 hermanos, hijos de padres jóvenes, no consanguíneos.

Durante la gestación la madre es ingresada a las 37 semanas por presentar crecimiento intrauterino retardado, con pérdida de peso, por lo cual se decide realizar cesárea a las 37,2 semanas, con el nacimiento de un recién nacido del sexo masculino, con peso al nacer de 2 762 g, con un conteo de Apgar de 8-9 puntos al minuto y a los cinco minutos respectivamente, longitud de 50 cm y circunferencia cefálica de 32,6 cm. Se apreciaron múltiples alteraciones fenotípicas que se enumeran a continuación:

1. Turricefalia.
2. Paladar fisurado sin labio leporino.
3. Hipertrofia gingival.
4. Lengua corta.
5. Orejas de implantación bajas.
6. Hipospadias peno-escrotal.

7. Criptorquidia.

8. Sindactilia del 2do. y el 3er. dedo de ambos pies.

Al mes del nacimiento se le da alta de la maternidad, y se remite a las especialidades de Genética Médica del Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", que concluyen el diagnóstico de SLOS a los 9 meses. Es evaluado en la consulta de nutrición y se encontró retardo del desarrollo psicomotor y desnutrición proteico-energética. Se le realizó *test* de Bayley (escalas Bayley para el desarrollo psicomotor) y pudo apreciarse un retardo en la esfera mental y la motora.

Al año de vida, debido a los serios problemas para alimentarse, se discute en colectivo del Grupo de Apoyo Nutricional, Cirugía, Anestesia y Gastroenterología la posibilidad de hacer gastrostomía quirúrgica, dado que no contábamos con set para hacerla de forma percutánea; pero se decide postergarla y poner tratamiento con tiodirazina y carbamazepina, y el niño mejora su conducta alimentaria, pero solamente es posible alimentarlo con alimentos texturizados a puré espeso.

Se inicia soporte nutrimental-metabólico personalizado con dieta rica en colesterol, que le aportan un promedio de 85 a 195 mg del colesterol dietético, a partir de fuentes naturales, fundamentalmente yema de huevo. Inicialmente se aportó una yema diaria, combinada con 30 g de grasa de pollo; y a partir del segundo año, dos yemas, con un contenido de colesterol promedio de 240 mg, así como otras fuentes de proteína a partir de leche entera (240 mL/2 veces al día) (cuadro).

A partir del 3er. año se decide introducir NutrialI (fórmula enteral polimérica de fabricación nacional, conformada con perfil proteico de 19,2 g/100 g de polvo de proteína de huevo y soya, y 483 calorías, con un aporte de colesterol por 100 g de polvo de 75 mg; y según especificaciones del fabricante, es recomendado para uso por sonda u oral). Se inició el soporte con 30 g (2 cucharadas con un aporte de aproximadamente 22,5 mg de colesterol), disueltos en 240 mL de leche entera batida con un aporte de colesterol de 125 mg de colesterol, saboreado con frutas naturales ricas en β -carotenos, e incrementándose progresivamente hasta alcanzar los 90 g del polvo una vez demostrada su tolerancia. Aunque el aporte de colesterol no es precisado por el fabricante, el hecho de que la mayor parte de su valor proteico es sobre la base de la proteína del huevo y la disponibilidad para su uso a través de la farmacia hospitalaria, fueron la causa de su elección para uso complementario en el soporte nutrimental y metabólico personalizado en el hogar.

En la dieta se combinan fuentes alimentarias naturales ricas en colesterol (cuadro), con otras fuentes nutricias, como son: vegetales, pastas, cereales (trigo, avena y maíz), frutas y frijoles, de forma tal que estuvieran presentes todos los grupos alimentarios, y su textura siempre fue en forma de puré espeso, dado que no tolera los alimentos sólidos ni semisólidos.

Cuadro. Alimentos ricos en colesterol incluidos en el soporte nutricional. Contenido de colesterol por 100 g del alimento y momento en que se introducen

Alimentos	Contenido de colesterol (en mg/100 g de alimento)*	Fecha en que se introduce
Leche en polvo entera	97	3er. mes
Hígado de pollo	555	9no. mes
Pastas (incluye fideos y espaguetis)	94	6to. mes
Yema de huevo (una yema)	210	9no. mes
Huevo entero hervido	380	1er. año
Hígado de res (cerdo)	375 (340)	1er. año
Grasa de cerdo	120	1er. año
Mantequilla	240	9no. mes
Molleja de pollo (cocidas)	194	9no. mes
Sardinas en aceite	140	1er. año
Grasa de pollo	94	1er. año
Queso blanco	108	9no. mes
Corazón de res o carnero	193	1er. año
Perros calientes de pollo	101	1er. año
Carne de cerdo con grasa	63	1er. año
Carne de cordero (carnero)	78	9no. mes
Carne de res	68	9no. mes
Jurel	79	1er. año

* Los valores son los referidos por las tablas de contenido de alimentos Medizzine, 2015.

Disponible en: www.medizzine.com

A los 6 años fue operado de la criptorquidia, pero no fue posible corregir en el mismo acto quirúrgico la hipospadia peno-escrotal por problemas de anestesia. Se lleva a cabo un soporte nutricional perioperatorio con incremento del NutrialI en niveles de 4 tomas de 250 mL, con una densidad energética de 1,4 cal/mL, y colesterol dietético calculado de 150 a 200 mg por 100 g de polvo. La recuperación nutricional posquirúrgica fue exitosa.

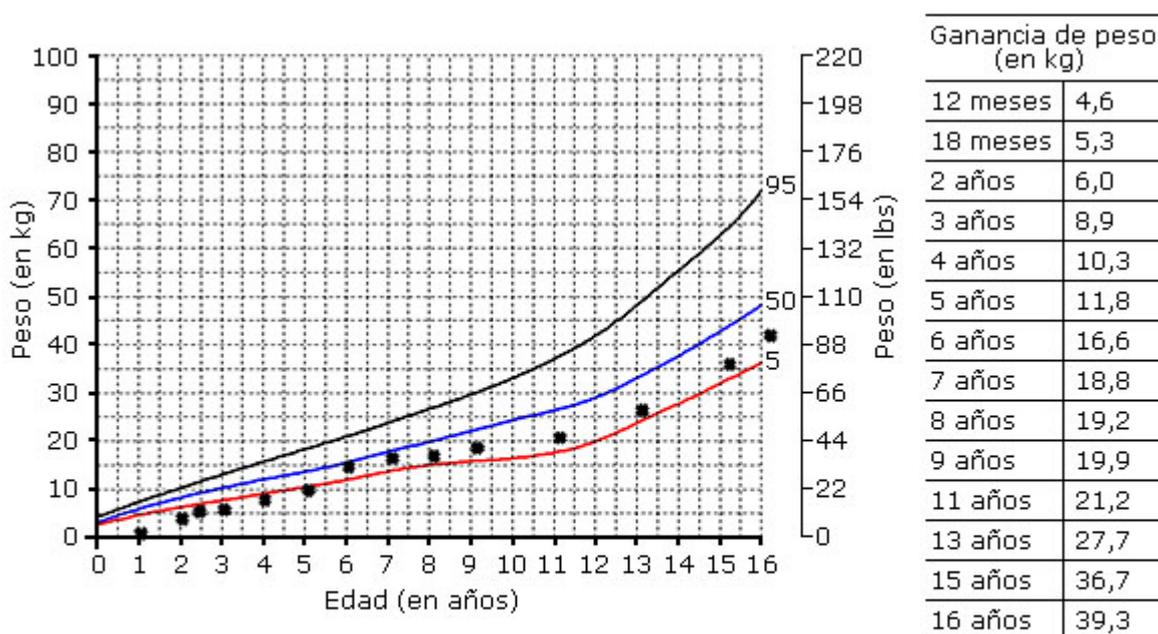
A los 7 años se observó que el retardo del desarrollo psicomotor se había acentuado, con retardo severo del lenguaje y dificultad para la marcha. Se interconsulta con Neuropediatría, y se concluye el diagnóstico de lesión estática del sistema nervioso central de causa genética, por lo cual se ordena EEG que informa trastornos epileptiformes severos. Se le indica ácido valproico (valproato de magnesio 400 mg) y clobazan 40 mg al día.

Se realizó control del colesterol y los triglicéridos y seguimiento por el grupo multidisciplinario cada 3 meses durante el primer año, y una vez al año es evaluado por un grupo multidisciplinario que incluyó especialistas en Gastroenterología y Nutrición, Endocrinología, Psiquiatría y Neuropediatría, así como cirujanos maxilofaciales y ortopédicos, y los genetistas que realizaron el estudio genético del paciente y sus padres.

El tratamiento nutricional fue diseñado de forma personalizada siguiendo las pautas del Grupo de Apoyo Nutricional para la Alimentación Enteral Personalizada en el Hogar, con integración de la atención primaria de salud y el hospital.⁹

DISCUSIÓN

La figura 1 muestra la evolución del peso del niño desde sus primeras etapas del desarrollo hasta los 16 años de edad actual al momento en que se realiza este artículo. Hay que resaltar un hecho importante, y es que no se usaron las tablas de crecimiento y desarrollo para niños y niñas cubanas. En su lugar fueron usadas las propuestas por la Sociedad Norteamericana de Genética Médica, y que adaptan las tablas internacionales del *Center for Diseases Control* (CDC) para estos niños.⁴

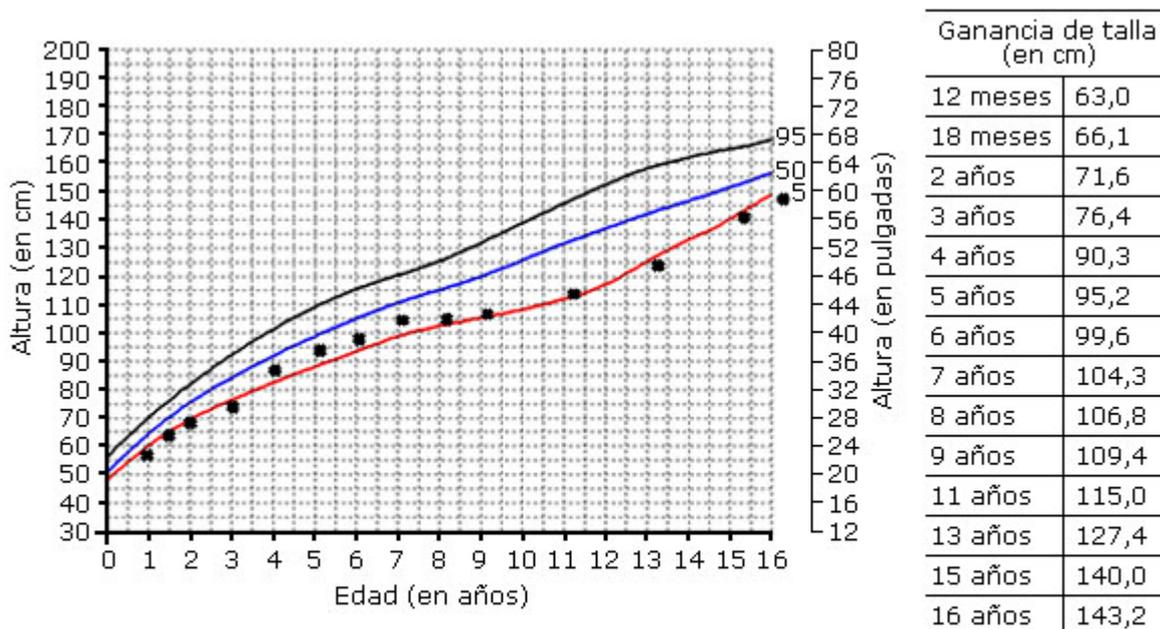


Fuente: American Journal of Medical Genetics. Part A. 2012;158A(11):2607-13.

Fig. 1. Curva de ganancia de peso para niños que nacen con el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS).

Estos niños, como muchos otros con síndromes genéticos, no tienen un crecimiento normal, y entre sus características clínicas, precisamente, está el fallo para el crecimiento, por ello este el motivo.

La figura 2 muestra un patrón de crecimiento con un crecimiento lineal, que si bien no cae por debajo del 5to. percentil en ningún momento en que se realizó el control del niño, sí estuvo bordeándolo, lo cual denota una tendencia a la baja talla en este niño.



Fuente: American Journal of Medical Genetics. Part A. 2012;158A(11):2607-13.

Fig. 2. Curva de ganancia de longitud/talla para niños que nacen con el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS).

Las causas del fallo para ganar en peso en estos niños, a nuestra consideración, agrupan causas que engloban factores biológicos, así como el manejo social por parte de los padres; no obstante, se han propuesto mecanismos moleculares que tienen que ver directamente con algunas de las alteraciones del desarrollo, que se combinan con el fallo orgánico para el crecimiento. Recientemente se ha podido conocer que, tanto el crecimiento de estos niños, como el desarrollo de defectos como son el paladar fisurado y la sindactilia del 2do. y 3er. dedo (ambos defectos se observan en el paciente), presentan en su mecanismo patogénico la alteración de la proteína SHH, que normalmente es activada por el colesterol. Esta proteína, al ser activada, activa proteínas específicas como son las BMP2 y BMP7, que son determinantes del crecimiento y el desarrollo, sobre todo se expresan en el desarrollo en la porción distal de los miembros.⁸

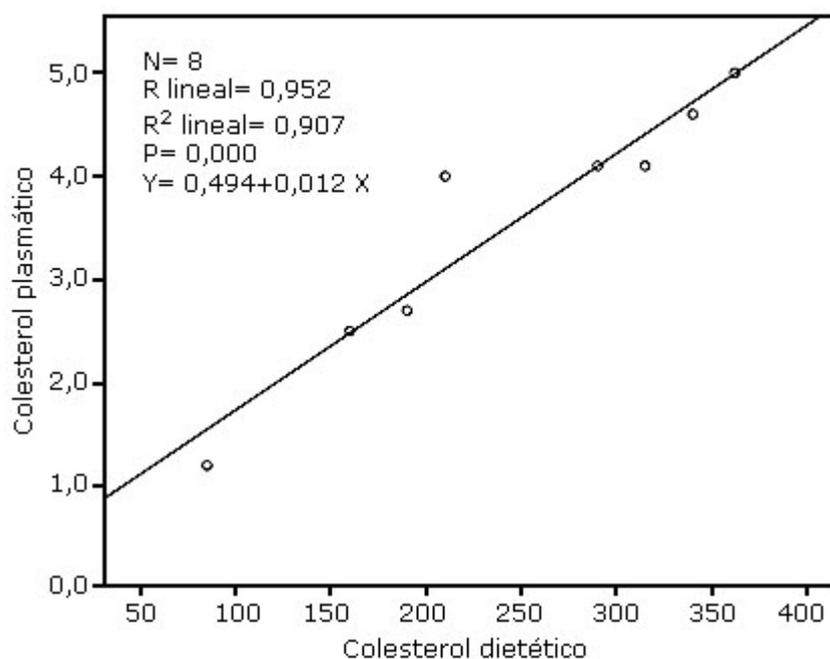
Las alteraciones cráneo faciales que se observan en este niño, como son: el paladar hendido, la hipertrofia gingival, la ptosis palpebral y la implantación baja de las orejas, son descritas desde sus inicios como las malformaciones más frecuentes del macizo cráneo facial.¹⁰ Algunas de estas alteraciones han sido determinantes en la evolución clínica, como es, por ejemplo, el paladar hendido, cuya corrección no fue posible y que determinó el uso mantenido de una dieta con textura de puré, lo cual, unido con los problemas conductuales mostrados por el niño, fueron causa de los cuadros de inapetencia mostrados por él.

Otras alteraciones que fueron importantes en este niño como determinante de su evolución clínica, fue la hipospadias peno-escrotal, causa de infecciones del tracto urinario en dos ocasiones, y que conllevaron a periodos prolongados de inapetencia, con repercusión negativa en la ganancia de peso.

Si bien las dietas ricas en colesterol son el estándar de oro para el soporte nutricional de estos niños, y el huevo como el alimento más usado, no se ha podido establecer una relación causal entre la evolución clínica de estos niños y el soporte nutricional

rico en colesterol, aunque sí es posible observar que mejoran su conducta y su desarrollo físico.

Algunos estudios han podido demostrar que el uso de una dieta rica en colesterol conlleva a una reducción del 7-DHC y un incremento del colesterol plasmático. En el caso que se presenta se pudo observar que el colesterol dietético estadísticamente se asoció, de forma significativa, con el colesterol plasmático (Fig. 3); sin embargo, la función neurológica del niño clínicamente no mejoró, lo cual llama la atención, porque el uso de una fórmula polimérica rica en proteína de huevo y soya, y teniendo en cuenta lo descrito a partir del uso de la soya como suplemento para mejorar la función neurológica de niños y adultos con SLOS,¹¹ debía de haber mejorado el estado neurológico, y no empeorarlo, como se pudo observar en la consulta de los 7 años.



Correlaciones			
		Colesterol plasmático	Colesterol dietético
Colesterol plasmático	Correlación de Pearson	1	0,952
	Sig. (bilateral)	-	0,000
Colesterol dietético	Correlación de Pearson	0,952	1
	Sig. (bilateral)	-	0,000

Fig. 3. Relación entre el colesterol dietético (en mg) con el colesterol plasmático (en mmol/L).

Otras alternativas para ayudar a mejorar el estado neurológico del niño se han usado de forma combinada con la dieta elevada en colesterol, como el uso de la simvastatina a partir de su efecto inhibitorio sobre la enzima HMG-COA. Las estatinas tienen el efecto de reducir las concentraciones de 7-DHC, pero en contraposición a su efecto en los individuos sanos, las estatinas no parecen reducir el colesterol plasmático en muchos de los casos con SLOS, y son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica para lograr una mejoría en la conducta, el estado nutricional y en el

neurodesarrollo.^{12,13} En nuestro paciente no se usó esta modalidad de tratamiento, teniendo en cuenta que aún no existen suficientes evidencias para su uso.

Se concluye que una dieta personalizada en el hogar, con suplementación de huevo y NutrialI, favorece en el paciente con SLOS el crecimiento lineal en peso y talla, y mejora los niveles plasmáticos de colesterol.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koczok K, Oláh A, Szabó G, Oláh É, Török O, Balogh I. Inborn error of cholesterol biosynthesis: Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Orv Hetil.* 2015;156(42):1695-702.
2. Forbes Porter D. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics.* 2008;1:1-7.
3. Freeman KA, Eagle R, Merkens LS, Sikora D, Pettit-Kekel K, Nguyen-Driver M, et al. Challenging Behavior in Smith-Lemli-Opitz Syndrome: Initial Test of Biobehavioral Influences. *Cogn Behav Neurol.* 2013 Mar;26(1):23-9.
4. Svoboda MD, Jill M, Yasemen EC, Freeman KA, Steiner RD. Treatment of Smith-Lemli-Opitz Syndrome and Other Sterol Disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;15(4):285-94.
5. Oláh AV, Szabó GP, Varga J, Balogh L, Csábi G, Csákváry V, Erwa W, Balogh I. Relation between biomarkers and clinical severity in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Eur J Pediatr.* 2013;172(5):623-30.
6. Malgorzata Nowaczyk JM, Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, et al. *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington; 2015. p. 35-43.
7. Linck LM, Lin DS, Flavel D, Connor WE. Cholesterol supplementation with egg yolk increases plasma cholesterol and decrease plasma 7-dehydrocholesterol in Smith-Lemli-Opitz. *AMJCG.* 2000;93(5):360-5.
8. Collen L, Smith-Lemli-Opitz, Philips RC, Heather J, Stalker J. Research and Education Unit. *Archive.* Vol XXVII, no. 1. University of Florida. Gainesville, FL.: RCPU News Letter; 2015. p. 1-4.
9. Jiménez García R, Domínguez Jiménez R, Santana Porben S, Alfonso Novo L, Torres Amaro A. Metodología para la implementación del soporte nutricional enteral personalizado como alternativa de la nutrición enteral domiciliaria. *Rev Cubana Pediatr.* 2012 sep;84(3):318-26.
10. Worthington S, Goldblatt J. Smith-Lemli-Opitz syndrome: further delineation of the phenotype. *Clin Dysmorphol.* 1997;6:263-6.

11. Ngozi Nwokoro A, Mulvihill J. Cholesterol and bile acid replacement therapy in children and adults with Smith-Lemli-Opitz (SLO/RSH) syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 1997;68(3):315-21.
12. Peter J, Ron W, Jang J, Rubio-Gozalbo E, Fokje SM, Arno FJ, et al. Simvastatin: a new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res*. 2000;41(8):1339-46.
13. Chan YM, Merkens LS, Connor WE, Roulet JB, Penfield JA, Jordan JM, et al. Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res*. 2009;65(6):681-5.

Recibido: 1ro. de julio de 2016.

Aprobado: 27 de agosto de 2016.

Rafael Jiménez García. Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". Avenida 31 y 76, municipio Marianao. La Habana, Cuba. Correo electrónico: rjimgar53@gmail.com