

# Síndrome dismórfico em recém-nascido com hipocolesterolemia

Inês Ferreira<sup>I</sup>, Sandra Pereira<sup>II</sup>, Sónia Lira<sup>III</sup>, Anabela Bandeira<sup>I</sup>, Dulce Quelhas<sup>III</sup>, Esmeralda Martins<sup>I</sup>

## DYSMORPHIC SYNDROME IN NEWBORN WITH HYPO-CHOLESTEROLEMIA

### ABSTRACT

**Introduction:** There are various diseases caused by errors of the biosynthesis of cholesterol and Smith-Lemli-Opitz syndrome is the most frequent.

**Clinical Case:** Infant admitted at 31 days of life with feeding difficulties since birth and failure to thrive. He presented dysmorphic craniofacial features and pos axial limb malformations, hypotonia, weak spontaneous movements and week reflexes. Investigation revealed hypocholesterolemia and an elevation of cholesterol precursors, which allowed the diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome, confirmed by molecular analysis. The administration of cholesterol resulted in weight gain.

**Discussion:** The Smith-Lemli-Opitz syndrome is a multiple congenital malformation syndrome, of autosomal recessive transmission, resulting from an inborn error of cholesterol biosynthesis. It is caused by a defect in 7-dehydrocholesterol reductase, which decreases levels of cholesterol and elevates its precursors. Supplementation with cholesterol has been proven successful in the achievement of partial clinical improvements.

**Keywords:** Hypocholesterolemia, Smith-Lemli-Opitz syndrome, 7- dehydrocholesterol

### RESUMO

**Introdução:** São diversas as patologias causadas por erros na biossíntese do colesterol, sendo a síndrome de *Smith-Lemli-Opitz* a mais frequente.

**Caso Clínico:** Lactente, sexo masculino internado aos 31 dias de vida por dificuldades alimentares e má progressão ponderal. Apresentava síndrome dismórfica (anomalias esqueléticas pós-axiais), hipotonia axial, movimentos espontâneos e reflexos débeis. Do estudo realizado destaca-se uma hipocolesterolemia e uma elevação dos precursores do colesterol, que permitiram fazer o diagnóstico de Síndrome de *Smith-Lemli-Opitz*, tendo sido confirmado por estudo molecular. Após suplementação com colesterol verificou-se ligeira recuperação ponderal.

**Discussão:** A Síndrome de *Smith-Lemli-Opitz* é uma síndrome polimalformativa, de transmissão autossómica recessiva, que resulta de um erro inato da biossíntese do colesterol. É causada por um defeito da 7-dehidrocolesterol redutase, que condiciona níveis diminuídos de colesterol e elevação dos seus precursores. A suplementação com colesterol permitiu uma melhoria clínica parcial.

**Palavras-chave:** Hipocolesterolemia, Síndrome de *Smith-Lemli-Opitz*, 7-dehidrocolesterol

Nascer e Crescer 2015; 24(3):119-23

<sup>I</sup> Unidade de Doenças Metabólicas, Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto. 4099-001 Porto, Portugal. anabela.ol.bandeira@sapo.pt; eg.esmeralda@gmail.com; inescasfer@gmail.com

<sup>II</sup> Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa. 4564-007 Penafiel, Portugal. spbaiao@gmail.com

<sup>III</sup> Centro de Genética Médica Jacinto Magalhães. 4099-028 Porto, Portugal. mdquelhas@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O colesterol, para além de ser um dos principais constituintes da membrana celular, tem diversas funções biológicas, que envolvem a síntese de hormonas esteroides, esteroides neuroativos e ácidos biliares. Neste sentido, a homeostasia do colesterol é crucial para o normal crescimento e desenvolvimento.<sup>1</sup> As barreiras hemato-encefálica e placentar limitam a capacidade do metabolismo materno compensar o défice de colesterol causado por defeitos na sua síntese, ficando o desenvolvimento fetal unicamente dependente da sua síntese endógena.<sup>1,2</sup> Sendo assim, nos erros inatos da biossíntese do colesterol, o desenvolvimento pré natal é gravemente afectado, ao contrário do que ocorre na maioria dos outros erros inatos do metabolismo, onde a toxicidade metabólica ocorre no período pós natal.

Os defeitos da biossíntese do colesterol resultam da deficiência e/ou disfunção das enzimas envolvidas na cascata de formação do colesterol (figura 1).<sup>1</sup> Todos têm em comum o défice de colesterol, mas os aspetos únicos de cada síndrome malformativa parecem ser decorrentes da acumulação de precursores bioativos específicos do colesterol.<sup>3-5</sup>

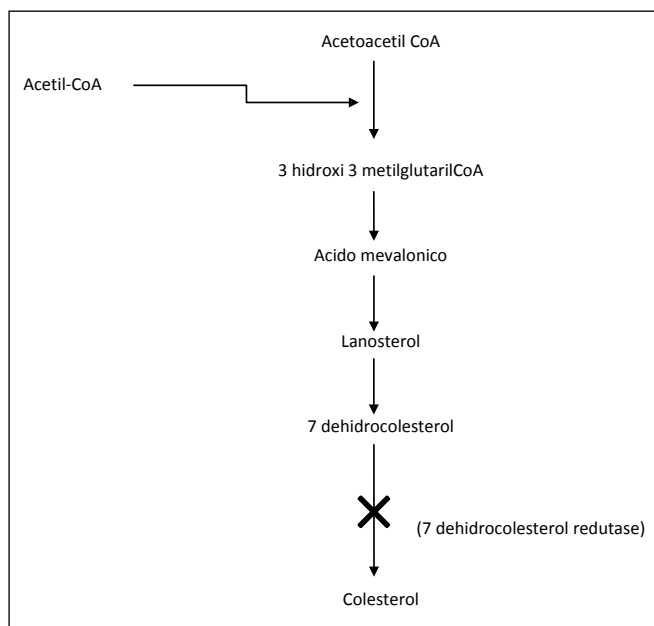


Figura 1 – Biossíntese do colesterol

## CASO CLÍNICO

Recém-nascido do sexo masculino, 7 dias de vida, raça caucasiana, segundo filho de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos, sem antecedentes familiares relevantes.

Tratou-se de uma gravidez de termo, vigiada, com diabetes gestacional no 3º trimestre de gravidez, controlada com medidas dietéticas. Serologias maternas no terceiro trimestre de gravidez sem alterações relevantes e ecografias pré-natais sem alterações morfológicas. O parto foi distócico por cesariana, com índice de Apgar de 10/10 no primeiro e quinto minutos,

respetivamente. A somatometria ao nascimento foi adequada à idade gestacional, com peso de 3190g (percentil10-25).

Realizou rastreio endócrino-metabólico em D6 de vida, que não revelou alterações. Alimentado desde o nascimento com fórmula para lactentes.

O exame físico do recém-nascido revelou uma síndrome polimalformativa caracterizada por micro e retrognatia, fenda do palato, úvula bífida, implementação baixa dos pavilhões auriculares, pescoço curto e uma fosseta sacrococcígea (figura 2). Nos membros destacava-se um apêndice digital do quinto dedo da mão esquerda, polidactilia da mão direita e sindactilia parcial do segundo e terceiro dedos de ambos os pés (figuras 3 e 4).



Figura 2 – Microretrognatia



Figura 3 – Polidactilia



**Figura 4** – Sindactilia no 2º-3º dedos dos pés

Durante o primeiro mês de vida recorreu por diversas vezes ao Serviço de Urgência por dificuldades alimentares, caracterizadas por um reflexo de sucção débil, recusa alimentar e episódios frequentes de regurgitação. Por noção de queixas álgicas após alimentação, acompanhadas de um quadro de obstipação foi medicado com domperidona, mas sem noção de melhoria clínica.

Foi internado em D31 de vida por má evolução ponderal (peso de 3050 g) para esclarecimento do quadro clínico. À admissão, para além da síndrome dismórfica já descrita, foi constatada hipotonia axial, movimentos espontâneos e reflexos débeis.

Do estudo analítico realizado destacou-se hipocolesterolemia, colesterol total sérico de 58 mg/dL (média 132,5; SD 17,5).<sup>6</sup> O restante estudo, que incluiu hemograma, glicose, função renal, ionograma e proteína C reativa, revelou-se sem alterações. Gasimetria de sangue venoso sem evidência de acidose metabólica ou hiperlactacidemia. O cariótipo foi normal (46,XY).

Prosseguiu-se na realização de estudos complementares com o objetivo de rastrear a presença de outras malformações, nomeadamente através de ecocardiograma, ecografia transfontanelar, ecografia abdominal, que se revelaram sem alterações. Os rastreios auditivos e oftalmológicos revelaram-se igualmente sem alterações.

Durante o internamento foi alimentado por sonda nasogástrica, por dificuldade na alimentação por via oral. No entanto, manteve um reflexo de sucção débil e episódios frequente de regurgitação, assim como, períodos de agitação e irritabilidade.

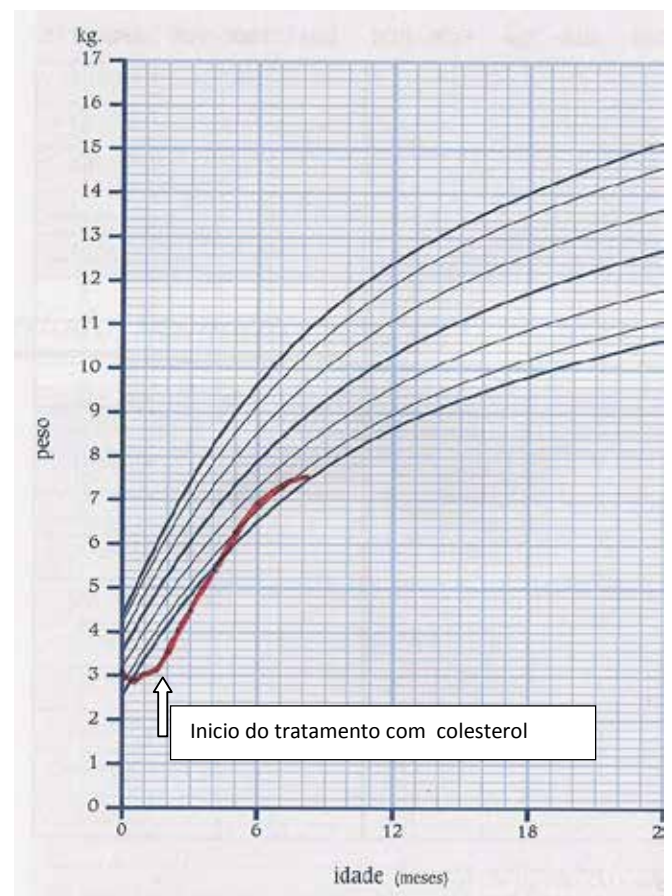
Perante um lactente com síndrome dismórfica, dificuldades alimentares, má evolução ponderal, hipotonia e hipocolesterolemia foi doseado 7 e o 8-dehidrocolesterol que se revelou aumentado (1162µmol/L para um valor de referência inferior a 0.1), permitindo fazer o diagnóstico de Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO). O diagnóstico foi posteriormente confirmado por estudo molecular, que revelou uma heterozigotia composta para o gene DHCR7 (c.545G>T; p.W182L – exão 6 e c.964-1G>C; IVSA8-G>C – exão 9). Na nossa população as mutações mais

comuns são IVS8-1G>C, mutação característica da população caucasiana, a T93M comum nas populações mediterrâneas e a F174S identificada pela primeira vez em doentes portugueses<sup>7</sup>.

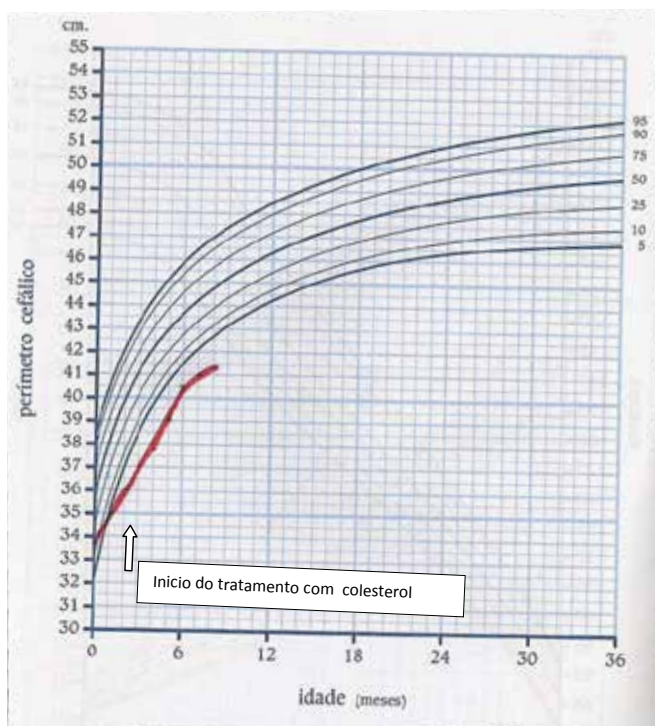
Iniciou terapêutica com colesterol sintético (inicialmente na dose de 20 mg/Kg/dia) aos 56 dias de vida. Foi objetivada uma melhoria progressiva do estado geral, com diminuição dos períodos de irritabilidade, recuperação do tónus muscular, movimentos espontâneos mais ativos e alguma interação social. Foi igualmente constatada uma recuperação ponderal, como pode ser objetivada no gráfico 1. Apesar da instituição precoce da terapêutica verificou-se um cruzamento de percentis de perímetro cefálico, mantendo a microcefalia (gráfico 2).

A ressonância magnética crânio-encefálica revelou um discreto alargamento dos espaços de circulação do líquido, sem sinais de hidrocefalia, que no contexto clínico podem refletir atrofia ligeira.

Apesar de ser alimentado por sonda nasogástrica, por persistência das dificuldades alimentares, associado a vômitos alimentares diários e má evolução ponderal e com cruzamento de percentis de peso, foi colocado botão de gastrostomia aos 13 meses. Foi submetido a correção da fenda do palato e exérese dos dedos supranumerários aos 17 meses de vida.



**Gráfico 1** – Evolução ponderal



**Gráfico 2** – Evolução do perímetro cefálico

Atualmente, apresenta 18 meses de idade, mantém alimentação por botão de gastrostomia com boa recuperação ponderal, mas ainda com dificuldade na alimentação por via oral. A terapêutica com colesterol sintético permitiu uma discreta recuperação no desenvolvimento psico-motor. Como complemento ao tratamento faz terapia ocupacional, fisioterapia e terapia da fala.

## DISCUSSÃO

A Síndrome de SLO (OMIM 270400) resulta de um erro hereditário do metabolismo com expressão neonatal, que condiciona um défice na biossíntese do colesterol. Trata-se de uma doença de transmissão autossómica recessiva, cuja incidência pode variar entre 1:20000 e 1:70000, com maior prevalência entre caucasianos, não havendo predomínio de sexos. Os portadores de alelos mutados responsáveis por esta patologia podem atingir os 4%.<sup>8-9</sup> Resulta de uma mutação no gene DHCR7, localizado no braço longo do cromossoma 11 (11q12-13). Este gene codifica a enzima 7-dehidrocolesterol redutase, responsável pela última etapa da biossíntese de colesterol, a redução do 7-dehidrocolesterol (7-DHC) em colesterol.<sup>2,4,9</sup>

As manifestações clínicas do SLO resultam da deficiência de colesterol e/ou dos efeitos tóxicos da acumulação de 7-DHC (ou do seu isómero 8-dehidrocolesterol – 8-DHC).<sup>4,8</sup>

A síndrome SLO caracteriza-se por uma grande variabilidade fenotípica com implicação na gravidade clínica. As malformações dos membros são muito frequentes, e incluem a sindactilia do segundo e terceiro dedos dos pés em 95% dos casos<sup>8</sup> e a

polidactilia pós-axial. As dismorfias faciais consistem em microcefalia, ptose, base nasal curta, narinas antevertidas, micrognatia, fenda palatina, úvula bífida, entre outras.<sup>2-4</sup> O atraso do desenvolvimento psicomotor com hipotonia é comum à maioria dos doentes.<sup>2</sup> As dificuldades alimentares são muito frequentes (vómitos, falta de interesse na alimentação, motilidade intestinal anormal), o que condiciona a má evolução ponderal.<sup>8</sup>

Para além das manifestações físicas, estão muitas vezes associadas alterações comportamentais como irritabilidade, hiperatividade, distúrbios do sono e traços autistas.<sup>2,10</sup>

No caso clínico apresentado, a síndrome dismórfica característica, as dificuldades alimentares e a hipocolesterolemia conduziram à suspeita clínica de um erro na biossíntese do colesterol. O doseamento do 7-DHC e do 8 DHC permitem fazer o diagnóstico. O nível sérico de colesterol pode estar diminuído, mas é importante ter em atenção que níveis de colesterol normais não excluem o diagnóstico. O diagnóstico deve ser confirmado por estudo molecular do gene DHCR7.<sup>4,8</sup>

O objetivo terapêutico consiste na elevação dos níveis séricos de colesterol e, por um mecanismo de feedback inibitório, na diminuição da acumulação dos precursores de colesterol potencialmente tóxicos.<sup>11</sup> A suplementação dietética com colesterol sintético tem sido usada, com doses que podem variar entre os 20 a 40 mg/Kg/dia<sup>12</sup> com resultados positivos a nível da velocidade de crescimento, da velocidade de condução nervosa, da socialização e a uma diminuição da fotossensibilidade e das alterações comportamentais, como a agressividade e a irritabilidade.<sup>8</sup>

No caso clínico apresentado verificou-se uma resposta favorável à suplementação com colesterol na evolução ponderal. No entanto, o colesterol não tem capacidade para atravessar a barreira hemato-encefálica, pelo que não trata os defeitos bioquímicos a nível do sistema nervoso central.<sup>2,4,8</sup> O tratamento com sinvastatina (0,2 a 1 mg/kg/dia) que, inibe a atividade da 3-hidroxi-3-metilglutiril-coenzima A redutase, diminuindo a produção de metabolitos potencialmente tóxicos (7-DHC e 8-DHC) tem vindo a ser proposto, no sentido de melhorar os resultados neurológicos e cognitivos.<sup>4,8,13</sup> No entanto, continuam por esclarecer até que ponto as alterações comportamentais e de aprendizagem destes doentes são secundárias a anormalidades do desenvolvimento ou são resultado dos defeitos bioquímicos no sistema nervoso central.<sup>2,8</sup> Por outro lado, não estão ainda totalmente garantidas as condições de segurança do uso das estatinas neste grupo de doentes.<sup>11</sup>

O prognóstico depende das malformações de base e da qualidade dos cuidados de suporte.<sup>2,4</sup>

O estudo molecular aos pais permite o aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal numa futura gravidez.<sup>5,9</sup>



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porter FFD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res* 2011; 52: 6-34
2. Kelley RI, Hennekam RCM. The Smith-Lemli-Opitz syndrome – review article. *J Med genet* 2000; 37:321-35.
3. Haas D, Kelley RI, Hoffmann GF. Inherited disorders of cholesterol biosynthesis. *Neuropediatrics* 2001; 32:113-122.
4. DeBarber AE, Eroglu Y, Merkens LS, Pappu AS; Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome - review. *Expert Rev Mol Med* 2001; 22(e24):1-19.
5. Yu H, Patel SB. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet* 2005; 68(5):383-91.
6. Piyush BT, Shailesh MP, Chinmay JS, Niharika U. Establishment of reference range for lipid profile for healthy newborns, infant and low birth weight newborn in Indian population. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation* July-August 2012, 34-6.
7. Cardoso ML, Bandeira A, Lopes A, Rodrigues M, Venâncio M, Marques JS, Janeiro P, Ferreira I, Quelhas D, Sequeira S, Soares G, Lourenço T, Rodrigues R, Gaspar A, Nunes L, Marques F, Martins E. A síndrome de Smith-Lemli-Opitz: características fenotípicas e genotípicas dos doentes portugueses. *Acta Pediatr Port* 2012;43(2):47-52
8. Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2008; 16(5):535-41.
9. Cardoso ML, Fortuna AM, Castedo S, Martins M, Montenegro N, Jakobsll C, et al. Diagnóstico pré-natal de síndrome de Smith-Lemli-Opitz. *ArqMed* 2005; 19(1-2):23-7.
10. Sikora DM, Pettit-Kehel K, Penfield J, Merkens LS, Steiner RD. The new universal presence of autism spectrum disorders in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J MedGenet A* 2006; 140:1511-8.
11. Chan YM, Merkens LS, Connor WE, Rouillet 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.
12. Kelley RI e Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Journal of Medical Genetics* 2000; 37:321-35.
13. Jira PE, Wevers RA, de Jong J, Rubio-Gozalbo E, Janssen-Zijlstra FS, van Heyst AF et al. Simvastatin. A new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J LipidRes* 2000; 41:1339-46.
14. Jira PE, Waterham HR, Wanders RJ, Smeitink JAM, Sengers RCA, Wevers RA. Smith-Lemli-Opitz Syndrome and the DHCR7 Gene. *Annals of Human Genetics* 67; 269-80.

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Esmeralda Martins:  
Hospital Santo António  
Largo Professor Abel Salazar  
4099-001 Porto  
e-mail: eg.esmeralda@gmail.com

Recebido a 26.08.2014 | Aceite a 29.05.2015