

REPORTE DE CASO

Caso clínico: tratamiento nutricional de un desorden genético llamado Síndrome de Refsum

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108 Vol. 11 No. 2 Julio-Diciembre de 2009
Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 205-210

Artículo recibido: 9 de octubre de 2009
Aceptado: 7 de febrero de 2010

Ángela del Socorro Franco Castro¹

Introducción

El síndrome de Refsum es un raro desorden metabólico, heredado como un rasgo autosómico recesivo y caracterizado por la acumulación de ácido fitánico en la sangre y en los tejidos, incluyendo el cerebro. La enfermedad se produce por una deficiencia de la enzima peroximal fitanol CoA hidroxilasa (PAHX), causada por la mutación del gen PAHX en el cromosoma 10. Quienes padecen la enfermedad son incapaces de metabolizar el ácido fitánico, un ácido graso de 20 carbonos de cadena ramificada derivado solo de fuentes dietarias, presente principalmente en productos lácteos, algunas carnes y pescados (1,2). Esta enfermedad pertenece a un grupo de desórdenes genéticos llamados leucodistrofias, caracterizados por que afecta el crecimiento de las vainas de mielina, que actúan como aislantes de las fibras nerviosas del cerebro.

En la enfermedad de Refsum infantil, los síntomas comienzan a aparecer al terminar la infancia o al comenzar la adolescencia, e incluso en algunos casos en la edad adulta; hay reportes de personas que ha manifestado este síndrome solo hasta los 50 años. La enfermedad aunque es progresiva cursa con periodos de remisión y de agudización de los síntomas, esto último asociado con pérdidas rápidas de peso, fiebre y embarazo.

¹ Universidad de Antioquia, Unidad de Atención Nutricional. Medellín, Colombia.
angyfco@yahoo.com.mx.

Como citar este artículo: Franco Castro A. Caso clínico: tratamiento nutricional de un desorden genético llamado Síndrome de Refsum. *Perspect Nutr Humana*.2009;11:205-10.

Síndrome de Refsum

Los síntomas incluyen: polineuritis (neuritis es la inflamación o degeneración de un nervio) con pérdida de la sensibilidad y parestesias (sensaciones de hormigueo), ataxia cerebelosa (carencia de la coordinación de movimientos musculares), retinitis pigmentaria (acumulación anormal del pigmento de la membrana retiniana, que conduce a largo plazo a la degeneración de la retina, por inflamación crónica), anosmia (disminución o pérdida completa del olfato), pérdida de audición (alrededor de la primera década de la tercera década de vida, opacidades corneales y alteraciones cutáneas. Otras alteraciones frecuentes son: cataratas, anomalías cardíacas, ictiosis (piel engrosada), anorexia y alteraciones esqueléticas.

Aunque hay muchas características clínicas asociadas, con frecuencia, con esta enfermedad, algunas son parcialmente tratables con la restricción dietaria; entre ellas las alteraciones neurológicas, cardíacas y dermatológicas, que pueden ser reversibles con la reducción de las concentraciones de ácido fitánico en sangre, en cambio los daños visuales y auditivos tienen menor respuesta al tratamiento (3, 4).

La enfermedad de Refsum del adulto usualmente comienza en la adolescencia, con un deterioro progresivo de la visión nocturna, la aparición gradual de retinitis pigmentosa y la anosmia. Esta última es una alteración constante en la enfermedad de Refsum, contrario a lo publicado en los primeros reportes, después de los 10 a 15 años de haberse manifestado la enfermedad, puede aparecer la sordera, ataxia, polineuropatía, ictiosis y las arritmias cardíacas (5).

Los pacientes no tratados o diagnosticados tardíamente presentan daños neurológicos graves, desarrollan depresión y tienen alto porcentaje de mortalidad. Se requiere una adecuada y constante adherencia a la dieta para atenuar los síntomas neurológicos, oftalmológicos y cardíacos. No hay reportes de una predominancia racial, ni de género (2).

Normalmente los valores sanguíneos de ácido fitánico no son detectados, por el contrario, en los pacientes con enfermedad de Refsum alcanzan concentraciones extremadamente altas, que representan de 5 a 30% del total de los ácidos grasos plasmáticos (8).

Los prospectos a largo plazo para el tratamiento (al menos de algunas formas) de la enfermedad de Refsum de adultos son buenos, por ser uno de los pocos desordenes genéticos del metabolismo con una causa exógena precipitante. Esta enfermedad es tratada sintomáticamente por la restricción del ácido fitánico aportado por la dieta o su eliminación por plasmaféresis o aféresis (9). Este régimen reduce de 50 a 70% las concentraciones de ácido fitánico en plasma, que equivalen aproximadamente de 100 a 300 $\mu\text{mol/L}$, y en algunas personas puede eliminar completamente el ácido fitánico de los depósitos de grasa. El tratamiento resuelve con éxito síntomas de ictiosis, neuropatía sensorial y ataxia. Sin embargo es incierto el efecto en la progresión de la retinitis pigmentosa, anosmia y pérdida de la audición, aunque parece estabilizar estos síntomas. Uno de los problemas en los adultos diagnosticados tardíamente es que después de 6 a 10 años de manifestada la enfermedad aparece la retinitis pigmentosa. La reducción del ácido fitánico en la dieta es exitosa para mejorar algunos síntomas, pero no ha sido eficaz para revertir los efectos totales de la enfermedad. Hasta el momento no hay pruebas de la existencia de medicamentos capaces de inducir la actividad enzimática, que promueva la α o ω -oxidación del ácido fitánico y reduzca las concentraciones plasmáticas del mismo (5).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 23 años de edad, residente en Bello (Antioquia), estrato socioeconómico bajo, fue llevado por su madre a la consulta nutricional, de manera particular. El motivo de la consulta fue la enfermedad

de Refsum. Existe muy poca información acerca de los antecedentes personales del paciente, debido a que de niño no tenía seguridad social, por lo tanto no hubo un seguimiento adecuado de su estado de salud. La madre manifestó haber observado los primeros síntomas a la edad de los seis años, específicamente en el comienzo de alteraciones del sistema óseo, en los oídos y en la visión. Fue diagnosticado con la enfermedad de Refsum a los 12 años, con base en las manifestaciones clínicas presentadas: ataxia cerebelosa, retinitis pigmentaria, anosmia, pérdida de audición, anomalías cardíacas, ictiosis, alteraciones esqueléticas y anorexia. Nunca se midieron las concentraciones plasmáticas de ácido fitánico, por razones de accesibilidad económica y geográfica, puesto que el método bioquímico para su determinación no estaba disponible en el país.

Los antecedentes familiares fueron: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y diabetes mellitas; llama la atención que no existía historia familiar de desordenes genéticos.

Por el poco conocimiento de la enfermedad en la región, sumado a la carencia de seguridad social del paciente, ninguna institución ha asumido su tratamiento de forma integral, el cual se ha llevado a cabo parcialmente por especialistas encargados de tratar algunas de las alteraciones, como el dermatólogo para las lesiones cutáneas y el oftalmólogo encargado del seguimiento de la retinopatía. A pesar de haber sido diagnosticada la enfermedad hace nueve años aproximadamente, en ningún momento se había realizado una intervención nutricional. La fecha de la primera consulta al nutricionista fue en marzo del 2004, en ese momento pesaba 21 kg.

MANEJO NUTRICIONAL

Los objetivos terapéuticos fueron controlar las manifestaciones clínicas, tratando de retrasar la evolución y aminorar los síntomas. La eliminación

de los alimentos que contienen ácido fitánico tendría como objetivo final la disminución de las concentraciones de ácido fitánico en sangre, lo cual no podría comprobarse bioquímicamente, sino por medio de la sintomatología y evolución de la enfermedad. Se ha demostrado que al evitar consumirlo, la condición de pacientes puede mejorarse substancialmente y disminuir síntomas relacionados con la enfermedad. Evitar la pérdida de peso es otro objetivo, debido a que cuando éste se pierde las reservas de grasa son utilizadas como fuente de energía y el ácido fitánico almacenado es liberado al torrente sanguíneo (10).

Las características de la dieta fueron las siguientes:

Se planeó una dieta hipercalórica de 1.500 kilocalorías, teniendo como base su consumo habitual y su peso actual; en el seguimiento se fue aumentando hasta llegar a una dieta de 1.700 kcalorías. Con una distribución normal de macronutrientes así: proteínas 20%, grasas 26%, carbohidratos 54% y fraccionada con el objetivo de evitar periodos de ayuno mayores a tres horas.

Se eliminaron todos los alimentos que contenían ácido fitánico, principalmente todos los pescados y la carne de res, oveja, cabra y conejo, además, todos los demás alimentos de mediano y alto riesgo (Ver tabla). A pesar de que se ha demostrado que el fitol, un precursor del ácido fitánico en alimentos verdes está ligado a la clorofila y no es absorbido, todas las frutas y verduras pueden ser incluidas en la dieta, el paciente no tolera muchas de ellas. Las frutas que puede consumir son la papayuela, el melón, la manzana y la pera, y la única verdura es la zanahoria, las demás aumentan la sintomatología en el paciente. Por tal razón se eliminaron de la dieta y se recomendó la suplementación de vitaminas y minerales para terminar de cubrir las necesidades de micronutrientes.

Como opción para el complemento de la dieta, teniendo en cuenta algunos periodos de inapetencia

Síndrome de Refsum

del paciente y para garantizar el aporte calórico y de nutrientes necesario, se recomendó suplementar con una fórmula nutricional completa y balanceada a base de proteína de soya, maltodextrinas, vitaminas y minerales con un aporte de 1 caloría por cc, proteína (14%), grasa (32%), carbohidratos (54%), 14 vitaminas y 14 minerales, para ofrecer una porción (57 gr) una o dos veces al día según su consumo.

Esta dieta fue explicada a la madre del paciente con la distribución de comidas en el día y la lista de intercambio según el contenido de ácido fitánico en los alimentos. Una recomendación específica fue disponer de una dieta lo más variada posible para obtener todos los nutrientes necesarios para llenar sus requerimientos y evitar la pérdida de peso (11).

EVOLUCIÓN E IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN

Inicialmente se hicieron seguimientos cada dos meses y luego se fueron espaciando dos veces en el año, desde el 2004 hasta septiembre de 2009. El seguimiento dependía de la iniciativa de la madre, pues era una consulta particular y no institucional. Se mantuvo un contacto telefónico constante con la madre y se hizo visita domiciliaria. El cumplimiento del plan de alimentación se verificó por medio de recordatorios de 24 horas y registro diario de consumo de cinco días.

En el manejo del peso tuvo un aumento muy lento, pero progresivo, pasando de 21 kg hasta llegar al último control con un peso de 41 kg. En cuanto a la tolerancia y aceptación de la dieta, entre los alimentos permitidos, no ha tolerado leguminosas, frutas, verduras de color verde, leche de soya ni

carne de cerdo. Ha teniendo periodos marcados de inapetencia. Se observan alteraciones cutáneas cuando consume alimentos no permitidos, las cuales desaparecen con tratamiento dermatológico.

Con respecto a la evolución de la enfermedad, desde que se hizo la intervención nutricional, se ha observado detención en su deterioro en la mayoría de sus alteraciones, con mayor evidencia en la parte auditiva, pero la retinopatía continúa en progreso (12).

CONCLUSIONES

Este caso muestra que el diagnóstico de la enfermedad de Refsum pudo ser tardío. Dicha enfermedad puede ser diagnosticada cuando se presenta retinitis pigmentosa, pérdida del olfato y de la audición o polineuropatía sola o combinada y confirmada con la demostración de una acumulación de ácido fitánico en plasma. Un diagnóstico temprano de la enfermedad es importante, ya que el inicio oportuno del tratamiento nutricional puede parar o retrasar muchas de sus manifestaciones. En el caso presentado se logró estabilizar algunas manifestaciones a pesar lo avanzada de la enfermedad.

A pesar de que los métodos de tamizaje y la cromatografía para aminoácidos fueron las primeras técnicas implementadas en el país para el diagnóstico de enfermedades relacionadas con errores innatos en el metabolismo, es preocupante el evidente rezago en el diagnóstico de estas, por lo tanto se hace necesario el conocimiento de sus manifestaciones clínicas que puedan llevar a un diagnóstico temprano de la enfermedad donde la nutrición tiene una participación fundamental en su control y tratamiento (13).

Tabla. Contenido de ácido fitánico en los alimentos

Grupos de alimentos	Alimentos de libre consumo	Alimentos de mediano riesgo (> 8 y <10 mg/porción)	Alimentos de alto riesgo (> 10 mg/porción)
Carnes	Cerdo, pollo, pavo y pato.	Conejo, pescado, atún en agua, camarones, langostinos y cangrejo.	Res, oveja o cordero, cabra, carne de hamburguesa, sardinas frescas y enlatadas, salmón fresco y enlatado.
Quesos y sustitutos	Productos provenientes de la soya incluyendo el tofu. Queso descremado y huevos.		Todos los tipos de queso: cheddar, mozzarella, azul, fundido y otros. Carnes frías y embutidos.
Leches	Leche descremada, leche de soya y helado de soya.	Leche semidescremada, yogur 2% de grasa.	Leche entera, yogur, kumis y helado de leche entera. Fórmulas lácteas infantiles.
Cereales y derivados	Todos los cereales de desayuno (caja), germen de trigo, harina de trigo blanca e integral, harina de maíz, pan que no contenga grasa de origen animal, pastas, arroz y sagú. Papa, yuca, plátano y leguminosas.		
Frutas y verduras	Todas las frutas y verduras frescas y enlatadas.		Frutas deshidratadas (algunas tienen fitol libre).
Aceites y grasas	Aceites y margarinas de origen vegetal. Nueces, almendras, maní, coco deshidratado, ajonjolí y aceitunas.		Todas las grasas de origen animal, mantequilla, queso crema, crema de leche y aceites de pescado (aceite de hígado de bacalao).
Dulces y postres	Azúcar, panela, miel. Galletas y tortas que no contengan grasas de origen animal, mermeladas, masmelos, chicles, confites y bombones que no lleven grasas.		Galletas y tortas que contengan grasa de origen animal o vitina como los pasteles y productos hojaldrados. Chocolatinas, arequipe y leche condensada.
Bebidas	Te, café, cocoa, chocolate, refrescos y bebidas hidratantes.		Leches achocolatadas.
Misceláneos	Caldo de gallina concentrado, salsa curry y especias.		Sopas deshidratadas.

Grupo 1: alimentos libres: alimentos donde no fue encontrado ácido fitánico. Estos alimentos pueden ser consumidos libremente. Grupo 2: alimentos de mediano riesgo: alimentos que contienen por encima de 8 mg de ácido fitánico en una porción normal. Aunque las personas con este síndrome podrían consumir alimentos que contengan ácido fitánico entre 10 y 30 mg por día, se recomienda que en lo posible se consuma un solo alimento de este grupo por día y no de manera regular. Durante alguna crisis deben ser evitados totalmente. Grupo 3: alimentos de alto riesgo: alimentos que contienen altos niveles del ácido fitánico (por encima de 10 a 700 mg por cada 100 gr de alimento como los aceites de pescado. Los alimentos de este grupo se deben evitar totalmente (11).

Referencias

1. Cakirer S, Savas M. Infantile Refsum disease: Serial evaluation with MRI. *Pediatr Radiol*. 2005;35:212-5.
2. Zalewska A. Refsum's disease. [Internet]: Medical University of Lodz. Poland; 2007 [citado abril de 2009]. Disponible en: www.medicine.medscape.com.
3. Willacy HMD. Refsum's disease [Internet]. London; 2009 [citado abril de 2009]. Disponible en: www.patient.co.uk
4. Foundation Fighting Blindness. What is Refsum Disease? [Internet]. 1999 [citado abril de 2009]. Disponible en: http://www.blindness.org/index.php?view=article&id=288%3Arefsum&option=com_content&Itemid=88.
5. Wierzbicki AS. Peroxisomal disorders affecting phytanic acid -oxidation: a review. *Bioch Soc Transact*. 2007;35:881-6.
6. Wierzbicki AS, Lloyd MD, Schofield CJ, Feher MD, Gibberd FB. Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid -oxidation. *J Neurochem*. 2002;80:727-35.
7. Choksi V, Hoeffner E, Karaarslan E, Yalcinkaya C, Cakirer S. Infantile Refsum disease: case report. *Am J Neuroradiol*. 2003;24:2082-4.
8. Wanders RJA, Boltshauser E, Steinmann B. Infantile phytanic acid storage disease, a disorder of peroxisome biogenesis: A case report. *J Neurol Sci*. 1990;98:1-11.
9. Kaplan A. Therapeutic plasma exchange: corecurriculum. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:1180-96.
10. Wills A, Manning N, Reilly M. Review: Refsum's disease. *Q J Med*. 2001;94:403-6.
11. Westminster Hospital. Diet treatment of Refsum's disease [Internet]: London; 1993 [citado febrero de 2003]. Disponible en: www.alphalink.com.au.
12. Jayaram H, Downes S. Midlife diagnosis of Refsum Disease in siblings with retinitis pigmentosa, the footprint is the clue: a case report. *J Med Case Reports*. 2008;2:80.
13. Barrera L. Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. *Rev Acad Colomb Cienc*. 2009;33:377-94.