



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/pediatr.v51i2.115>



Reportes de caso

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: Revisión de la literatura a propósito de un caso

M^a del Rocío Pérez Crespo^a, Ana Vidal Esteban^b, Lidia Brea Prieto^b, Cristina Serrano Riobos^b, Ainhoa Martín Arévalo^b, Abdulkareem Alarabe Alarabe^b

^a Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

^b Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles (Madrid). España.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de septiembre de 2018

Aceptado el 20 de noviembre de 2018

Palabras clave:

síndrome de Smith-Lemli-Opitz

7-dehidrocolesterol reductasa

colesterol

7-dehidrocolesterol

error congénito en la síntesis del

colesterol

Keywords:

Smith-Lemli-Opitz syndrome

7-dehydrocholesterol reductase

cholesterol

7-dehydrocholesterol

inborn error of cholesterol synthesis

RESUMEN

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por anomalías congénitas múltiples, déficit intelectual y problemas de comportamiento. Es causado por mutaciones en el gen DHCR7 que provocan deficiencia de la enzima 7-dehidrocolesterol-reductasa, que convierte el 7-dehidrocolesterol en colesterol, lo que produce elevación y otros precursores del colesterol de 7-dehidrocolesterol-reductasa y disminución de 7-dehidrocolesterol en sangre y tejidos biológicos. Presenta un amplio rango fenotípico con rasgos típicos como microcefalia, facies peculiar, alteraciones de genitales en varones, discapacidad intelectual, sindactilia del segundo y tercer dedo del pie, entre otras. El diagnóstico se confirma con la elevación del 7-dehidrocolesterol y genéticamente al realizar diagnóstico prenatal. El tratamiento es sintomático, son beneficiosos los suplementos de colesterol y están en estudio otros tratamientos como la simvastatina o antioxidantes.

Presentamos el caso de un recién nacido con el síndrome Smith-Lemli-Opitz, las malformaciones características y realizamos una revisión de la literatura a propósito de este.

Smith-Lemli-Opitz Syndrome: case report and literature review

A B S T R A C T

Smith-Lemli-Opitz syndrome is an autosomal recessive disorder characterized by multiple congenital malformation, intellectual disability and behavioral problems. It is due to mutations of DHCR7 with a deficiency of 7-dehydrocholesterol reductase. This enzyme catalyzes the reduction of 7-dehydrocholesterol to cholesterol. Therefore, it results in increased 7-dehydrocholesterol levels and other cholesterol precursors, and decreased cholesterol levels in blood and biological tissues. Its phenotypic spectrum varies broadly with

*Autor para correspondencia. M^a del Rocío Pérez Crespo

Correo electrónico: rociperez@hotmail.com

characteristic physical malformations such as microcephaly, characteristic face, genital abnormalities in male patients, intellectual disability and syndactyly of the second and third toes. The clinical diagnosis is confirmed by finding elevated 7-dehydrocholesterol and mutations in DHCR7, and prenatal diagnosis is also possible. The treatment is a symptomatic treatment and dietary cholesterol supplementation is beneficial. On the other hand, other therapies are being studied such as simvastatin treatment and antioxidant supplementation.

We present the case of a newborn with Smith-Lemli-Opitz syndrome and its characteristic physical malformations.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) es una infrecuente enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por la presencia de anomalías congénitas múltiples, déficit intelectual y problemas de comportamiento. Su incidencia, estudiada fundamentalmente en Europa y Canadá, se encuentra entre 1/20 000-60 000. La frecuencia de portadores varía según las etnias (1-2% en los caucásicos) y se estima que el 80% de los fetos afectados mueren intraútero (1-3).

Está causada por mutaciones en el gen DHCR7 que provoca un déficit de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa, que convierte el 7-dehidrocolesterol en colesterol, produciendo una elevación del primero y otros precursores del colesterol, y una disminución del segundo en líquidos y tejidos biológicos (1, 2).

Fue descrito por primera vez en tres pacientes varones en 1964 por David W. Smith, Luc Lemli y John Opitz en la Universidad de Wisconsin (4). Se trata del primer síndrome atribuido a un error congénito en la biosíntesis del colesterol. En 1993, Irons et al. describieron su perfil bioquímico característico (5), pero no fue hasta 1998 que se identificó el único gen implicado en esta patología (6). Hasta el momento se han descrito más de 160 mutaciones causantes de esta enfermedad (2), aunque son cinco las que dan lugar a la mayoría de los casos, y todos ellos se incluyen en una base de datos (<http://databases.lovd.nl/shared/genes/DHCR7>) (3) que favorece su mejor conocimiento.

Presentamos el caso de un recién nacido con múltiples malformaciones detectadas al nacimiento que es diagnosticado de SLO y realizamos una revisión de la literatura de esta infrecuente patología a propósito del caso.

CASO CLÍNICO

Recién nacido a término (38+1 semanas) de peso adecuado para la edad gestacional (2785g, p17) con rasgos dismórficos objetivados al nacimiento. Los padres tienen 28 años, son sanos, no consanguíneos y tienen una hija anterior de dos años, también sana. El embarazo fue controlado con analíticas y ecografías prenatales que no detectan alteraciones significativas. Nació por cesárea programada por presentación podálica, no presenta antecedentes perinatales de interés.

En la exploración física realizada el primer día de vida presenta: ictericia leve-moderada de piel, microcefalia (p3), narinas antevertidas, paladar ojival, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja, soplo sistólico II/VI en foco pulmonar, no se palpa masa renal en pelvis izquierda, genitales masculinos con fusión parcial pene-escrotal, hipospadias, testes de tamaño normal palpables en bolsa (figura 1), sindactilia del segundo y tercer dedo en ambos pies (figura 2). Durante la exploración el paciente se encontraba activo y reactivo, con buen tono.



Figura 1. Fusión parcial pene-escrotal, hipospadias y testes de tamaño normal.



Figura 1. Sindactilia del segundo y tercer dedo en ambos pies.

Se efectuó un primer control analítico, que es normal a excepción de un descenso del colesterol total (39 mg/dl) con elevación de su precursor el 7-dehidrocolesterol (122.4 micromol/L). Estas alteraciones analíticas detectadas asociadas al fenotipo descrito nos lleva al diagnóstico de un trastorno del metabolismo del colesterol, el síndrome de SLO (score Bialer-Kelley de 45, equivalente a un grado de severidad intermedia) e ingresó en la unidad de Neonatología para completar el estudio.

Se realizaron pruebas complementarias en los días sucesivos. En la radiografía de tórax no mostró alteraciones óseas ni de lobulación/asimetría pulmonar. Un electrocardiograma sin alteraciones. Su ecocardiograma reveló ductus arterioso persistente, sin repercusión. La ecografía abdominal expuso el riñón derecho de aproximadamente 3.5-4 cm de diámetro longitudinal, aparentemente normal y ausencia de riñón izquierdo, ninguna otra alteración. En la ecografía cerebral: se percibió un pequeño quiste en plexo coroideo izquierdo de 3 mm, que a los 2 meses de vida se repite es normalmente. Con los potenciales audioevocados no hubo respuesta en el oído izquierdo. El fondo de ojo fue normal, sin opacidades ni cataratas. El cariotipo fue normal, 46XY. Por último, se realizó el estudio genético de secuenciación Sanger de todos los exones del gen DHCR7 y de las regiones intrónicas flanqueantes y se detectaron dos mutaciones: c.278C > T en el exón 2 (p.Thr93Met) y c.1228G > A en el exón 9 (p.Gly410Ser). Ambas mutaciones han sido descritas previamente en la literatura relacionadas con este síndrome y, por tanto, se confirmó genéticamente el diagnóstico de nuestro de paciente.

Tras completar el estudio, se inició un tratamiento con suplementos de colesterol y fue dado de alta con seguimiento en las diferentes consultas especializadas y en atención temprana. En su última revisión, a los 6 meses de vida, presentó una curva de ganancia ponderal lenta, el fenotipo descrito al nacimiento y, asimismo, ptosis palpebral, retraso psicomotor con hipotonía generalizada, sobre todo de miembros con reflejos osteotendinosos disminuidos. Sigue con la mirada y tiene sonrisa social, pero aún no coge objetos ni presenta sostén cefálico.

DISCUSIÓN

Al tratarse de una enfermedad autosómica recesiva los padres de nuestro paciente son portadores obligados de la mutación en DHCR7, con un riesgo del 25% de tener un hijo afecto. Por este motivo, se recomendó un estudio y asesoramiento genético a los padres y a la hermana.

Respecto a la patogenia de la enfermedad, se cree que el fenotipo de la enfermedad se debe a la falta de colesterol y acúmulo de sus precursores durante la embriogénesis (5). Por un lado, el colesterol tiene múltiples funciones entre ellas ser un componente fundamental de la estructura de la membrana y permeabilidad celular, síntesis de hormonas tiroideas, ácidos biliares y desarrollo fetal adecuado. Por otro lado, se ha demostrado que la acumulación de 7-dehidrocolesterol en cerebros de ratas se asocia a déficits intelectuales y de aprendizaje, además es interviene en la síntesis de la vitamina D. En un estudio recientemente publicado, se demuestra que los pacientes con

SLO tienen concentraciones significativamente altas de vitamina D, aunque sin indicios de toxicidad (3, 7).

El síndrome de SLO presenta un amplio rango fenotípico, que abarca desde malformaciones congénitas mayores letales en período neonatal hasta trastornos menores con alteraciones conductuales que, generalmente, incluyen rasgos autistas (3, 5). Pese a que la clínica es muy variable, los pacientes presentan rasgos típicos: craneofaciales (microcefalia, estrechamiento bitemporal, ptosis, narinas antevertidas y micrognatia), alteraciones genitales en varones, retraso del crecimiento, defectos cardiacos, discapacidad intelectual, polidactilia postaxial y sindactilia del segundo y tercer dedo del pie, entre otras.

La severidad de las manifestaciones clínicas se puede cuantificar con la escala desarrollada por Kelley y Hennekan en el año 2000 (4, 8), que modificaron la escala publicada previamente por Bialer et al. en 1987 (4, 9, 10) (tabla 1). Usando esta escala se demostró una clara correlación entre genotipos y fenotipos, no obstante, pacientes con el mismo genotipo tenían gran espectro fenotípico (11). Esto lleva a suponer la existencia de otros factores modificadores que actualmente están en estudio. El principal inconveniente es que esta escala no tiene en cuenta los trastornos conductuales y cognitivos (5).

El 10% de los pacientes tienen niveles de colesterol normal durante toda la vida, por lo que no es una medición útil para el diagnóstico (8). La confirmación diagnóstica ante una sospecha clínica se logra al demostrar la elevación del 7-dehidrocolesterol y su relación con el colesterol en sangre o tejidos (teniendo en cuenta que hay otras patologías que también pueden aumentarlo) y con la detección de alguna mutación en el gen DHCR7 (3, 8).

En el diagnóstico prenatal, ante alteraciones en el cribado de cromosopatías durante la gestación o antecedentes familiares, se puede realizar mediante análisis bioquímicos o genéticas a partir de muestras procedentes de biopsia de corion (semanas 10-12 de gestación) o de líquido amniótico (amniocentesis semana 15 de gestación) (8, 12). El 7-dehidrocolesterol es 500 veces mayor en el líquido amniótico de los fetos afectados y también aumenta en las vellosidades coriónicas, pero con un aumento relativo de 7-dehidrocolesterol/colesterol menor, siendo estas pruebas bioquímicas posibles sustitutas del análisis molecular (8). Además, se ha publicado un posible método fiable y no invasivo de diagnóstico prenatal que es la medición seriada de los niveles de esteroides en la orina materna, sin embargo, solo está disponible en algunos laboratorios del mundo (12).

Actualmente, no existe terapia curativa. El tratamiento es sintomático, así pues, es importante un buen control del estado nutricional y potenciar su capacidad intelectual. Igualmente, los suplementos del colesterol parecen mejorar algunos síntomas, aun así, tienen su limitación: no atraviesan la barrera hematoencefálica y no disminuyen la elevación en los precursores del colesterol. Ambos inconvenientes podrían resolverse con el uso de simvastatina (3, 13).

En 2017, se publicó el primer ensayo controlado con placebo en el que se mostraba que la simvastatina es segura, mejora la relación 7-dehidrocolesterol/colesterol total y la irritabilidad de los pacientes con SLO (13). Existe evidencia publicada de que los antioxidantes y la vitamina E reducen los niveles de

Tabla 1. Escala para cuantificar la gravedad de las manifestaciones clínicas en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

Organ	Score	Critería
Brain	1	Seizures; qualitative Magnetic Resonance Imaging abnormality Major
	2	Major Central Nervous System malformations; gyral defects
Oral	1	Bifid uvula or submucous cleft
	2	Cleft hard palate or median cleft lip
Acral	0	Non-Y shaped minimal toe syndactyly
	1	Y shaped 2/3 toe syndactyly; club foot; upper or lower polydactyly; other syndactyly
	2	Any two of the above
Eye	2	Cataract; frank microphthalmia
Heart	0	Functional defects
	1	Single chamber or vessel defect
	2	Complex cardiac malformation
Kidney	0	Functional defect
	1	Simple cystic kidney disease
	2	Renal agenesis; clinically important cystic disease
Liver	0	Induced hepatic abnormality
	1	Simple structural abnormality
	2	Progressive liver disease
Lung	0	Functional pulmonary disease
	1	Abnormal lobation; hypoplasia
	2	Pulmonary cysts; other major malformations
Bowel	0	Functional gastrointestinal disease
	1	Pyloric stenosis
	2	Hirschsprung disease
Genitalia	1	Simple hypospadias
	2	Ambiguous or female genitalia in 46,XY; Frank genital malformation in 46,XX

oxiesterol en ratones con mutaciones en DHCR7 y en fibroblastos de pacientes con esta enfermedad, se encuentra en estudio aún su repercusión clínica (14). Paralelamente de estas líneas de estudio, hay otros tratamientos en vías de investigación que en el futuro podrían llevarnos a protocolos de tratamiento más eficaces.

CONCLUSIONES

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz a pesar de ser una enfermedad infrecuente presenta unos rasgos típicos que los pediatras deben conocer para realizar un diagnóstico temprano. Aunque todavía no hay un tratamiento curativo, existen varias líneas de investigación alentadoras que mejorarán la calidad de vida de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

- Lazarin GA, Haque IS, Evans EA, Goldberg JD. Smith-Lemli-Opitz syndrome carrier frequency and estimates of in utero mortality rates. *Prenatal Diagnosis* 2017;37:350-355.
- Peng Y, Myers R, Zhang W, Alexov E. Computational Investigation of the Missense Mutations in DHCR7 Gene Associated with Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:141.
- Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics* 2008;16:535-541.
- Donoghue SE, Pitt JJ, Boneh A, White SM. Smith-Lemli-Opitz syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31(4):451-459.
- Bianconi SE, Cross JL, Wassif CA, Porter FD. Pathogenesis, Epidemiology, Diagnosis and Clinical Aspects of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015;3(3):267-280.
- Witsch-Baumgartner M, Lanthaler B. Birthday of a syndrome: 50 years anniversary of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2015;23:277-278.
- Movassaghi M, Bianconi S, Feinn R, Wassif CA et al. Vitamin D levels in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(10):2577-2583.
- Kelley RI, Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2000;37:321-35.
- Yang Y, Yassan L, Yun Leung EK, Yeo K-TJ. Smith-Lemli-Opitz Syndrome in a newborn infant with developmental abnormalities and low endogenous cholesterol. *Clinica Chimica Acta.* 2018;479:208-211.
- Bialer MG, Penchaszadeh VB, Kahn E, Libes R, Kringsman G, et al. Female external genitalia and mullerian duct derivatives in a

- 46,XY infant with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet.* 1987;28:723-31.
11. Cross JL, Iben J, Simpson CL, Thurm A et al. Determination of the allelic frequency in Smith-Lemli-Opitz syndrome by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Clin Genet.* 2015;87(6):570-5.
 12. Jezela-Stanel A, Malunowicz E, Anna S, Kucharczyk M, et al. Trends in prenatal diagnosis of non-specific multiple malformations disorders with reference to the own experience and research study on Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Ginekol Pol.* 2015;86:598-602.
 13. Wassif CA, Kratz L, Sparks SE, Wheeler C et al. A Placebo-Controlled Trial of Simvastatin Therapy in Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *Genet Med.* 2017;19(3):297-305.
 14. Korade Z, Xu L, Harrison FE, Ahsen R et al. Antioxidant supplementation ameliorates molecular deficits in Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS). *Biol Psychiatry.* 2014;75(3):215-22.
 15. Travessa A, Dias P, Rocha P, Sousa AB. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly associated with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) in a 46,XX fetus. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2017; 56:541-544.