

Reporte de Caso

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Anomalía en la síntesis de colesterol

Smith-Lemli-Opitz syndrome. Abnormal cholesterol synthesis

EDWARD DÍAZ JIMÉNEZ¹, ERICK ESTRADA BILBAO²

Resumen

Smith-Lemli-Opitz (SLO) es un síndrome debido a la deficiencia de la 7- dehidrocolesterol reductasa (DHCR7). DHCR7 cataliza principalmente la reducción del 7-dehidrocolesterol (7DHC) en colesterol. En SLO, esto se traduce en la disminución del colesterol y el aumento de los niveles de 7DHC, tanto durante el desarrollo embrionario y después del nacimiento. Las malformaciones que se encuentran en SLO puede ser consecuencia de la disminución del colesterol, aumento de 7DHC o una combinación de estos dos factores. **Objetivo:** Describir los aspectos clínicos y diagnósticos de un paciente con SLO y hacer una revisión actualizada del tema. **Caso clínico:** El reporte de caso se basa en datos recopilados en la historia clínica del paciente. Destacándose la presencia de bajo peso y talla. Microcefalia con dismorfias faciales como frente estrecha, hipotelorismo, epicanto bilateral, filtrum largo, comisuras bucales hacia abajo, paladar ojival y micrognatia. También micropene, hipospadia y criptorquidia bilateral, clinodactilia de 5to dedo bilateral, braquidactilia con pulgares de implantación proximal en manos y sindactilia parcial bilateral entre 2do y 3er dedo de los pies. Hipotonía generalizada y retraso del desarrollo psicomotor. **Conclusión:** Ante la presencia de un paciente con rasgos fenotípicos característicos de este síndrome y con niveles bajos del colesterol sérico, se debe sospechar en la posibilidad de SLO como diagnóstico.

Palabras claves: Smith-Lemli-Opitz, colesterol, 7-dehidrocolesterol reductasa, desarrollo embrionario.

Abstract

Smith - Lemli - Opitz (SLO) is a syndrome due to deficiency of 7 - dehydrocholesterol reductase (DHCR7). DHCR7 primarily catalyzes the reduction of 7 - dehydrocholesterol (7DHC) cholesterol. In SLO, this results in lowering cholesterol and increase levels 7DHC, both during embryonic development and after birth. Malformations that are in SLO may result from the reduction of cholesterol, increased 7DHC or a combination of these two factors. **Target:** Describe the clinical and diagnostic aspects of a patient with SLO and do an updated review of the topic. **Case report:** The case report is based on data collected in the patient's medical history. Highlighting the presence of low weight and height. Microcephaly with dysmorphic facial and forehead, hypotelorism, bilateral epicanthus, long philtrum, mouth corners down arched palate and micrognathia. Also micropenis, hypospadias and bilateral cryptorchidism, bilateral clinodactyly of 5th finger, brachydactyly with proximally placed thumbs in hands and bilateral partial syndactyly between 2nd and 3rd finger of the feet. Generalized hypotonia and developmental delay. **Conclusion:** In the presence of a patient with characteristic phenotypic features of this syndrome and low serum cholesterol

¹ Médico Pediatra, Docente de Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. e-mail: edwdiaz29@yahoo.es

² Médico General, Universidad San Martín, Bogotá, Colombia.

Recibido: abril 20 de 2017

Revisado junio 2 de 2017

Aceptado: junio 18 de 2017

Cómo citar: Díaz Jiménez E, Estrada Bilbao E. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Anomalía en la síntesis de colesterol. *Rev Colomb Salud Libre*. 2017; 12 (1): 60-65.

levels should be suspected in the SLOs as a diagnostic possibility.

Keywords: Smith-Lemli-Opitz, cholesterol, 7-dehydrocholesterol reductase, embryo development.

Introducción

El Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO), fue descrito por primera vez en 1964 y lleva el nombre de los Pediatras David Weyhe Smith, Luc Lemli y el genetista Jhon Marius Opitz. Es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por anomalías faciales, retraso mental, trastorno del crecimiento pre y postnatal y alteraciones en los genitales externos en varones, existiendo múltiples malformaciones menores asociadas^{1, 2, 3}.

Objetivo

El objetivo de este artículo es describir los aspectos clínicos y diagnósticos de un paciente con SLO y hacer una revisión actualizada del tema.

Descripción del caso

Paciente hijo de madre de 32 años, embarazo con control prenatal y evolución fisiológica. Parto a la semana 39 de gestación, por cesárea por presentación podálica, peso al nacer: 2.800gr, talla: 47cm. Se desconoce Apgar. Al nacer se le diagnostica Ductus Arterioso Persistente (DAP) que corrigió espontáneamente al mes de edad.

Asiste a los 2 años y 3 meses de edad a la consulta de nutrición de la Fundación Clínica Infantil del Club Noel, Cali-Colombia, por bajo peso. Al examen físico se encuentra con peso: 7.9 kg (< p3), talla: 77.5 cm (< p3). Presenta PC: 40.5 cm (< p3). Destacándose además la presencia de dismorfias faciales: frente estrecha, hipotelorismo, epicanto bilateral, filtrum largo, comisuras bucales hacia abajo, paladar ojival y micrognatia.

A la auscultación cardiopulmonar no se encuentran alteraciones. Abdomen sin masas ni megalias. Genitourinario con micropene, hipospadia y criptorquidia bilateral. En extremidades presenta clinodactilia de 5to dedo bilateral, braquidactilia con pulgares de implantación proximal en manos y sindactilia parcial bilateral entre 2^{do} y 3^{er} artejos.

A nivel neurológico presentaba hipotonía generalizada y retraso del desarrollo psicomotor (sostén cefálico a los 2 meses, sedestacion 10 meses, gateo 15 meses, aun sin bipedestación). Previo a su primera consulta en nuestra institución tenía los siguientes exámenes tomados: Potenciales evocados auditivos: Hipoacusia neurosensorial moderada en oído derecho. Potenciales evocados visuales: normales. Radiografía de Columna Torácico lumbar: Normal. TAC cerebral a los 5 meses de edad que reportaba la presencia de imagen sugerente de trastorno de migración a nivel de polo posterior occipital derecho

Se realizaron exámenes complementarios para definir la etiología del retardo pondoestatural, cuyos resultados fueron: Hemograma: normal. Examen de orina: normal.

TSH: 2.66 mUI/L (0.7-5.7mUI/L) y T4: 1.26 Ug/ml (7.3 -15Ug/ml) que sugirió hipotiroidismo el cual se descartó en nuevo control con resultado de T4 normal. Coproscópico: Grasa +, resto de parámetros normales.

Ante resultados de exámenes y fenotipo del paciente se solicitó además estudio del perfil lipídico, cuyos resultados fueron: Colesterol HDL: 33 mg/dl (35-70 mg/dl) colesterol LDL: 31.2 mg/dl (60-180 mg/dl) colesterol total: 80mg/dl (140-200 mg/dl) Colesterol VLDL: 15.72 mg/dl Triglicéridos: 78.6 mg/dl (35-150 mg/dl).

Considerando las malformaciones descritas en el examen físico, el retraso en el desarrollo psicomotor y la presencia de hipocolesterolemia,

se sospechó el diagnóstico de proceso metabólico secundario a deficiencia de colesterol y se solicitó 7-Dehidrocolesterol con resultado de 212 Ug/ml (Normal: 0.16 +/- 0.09 Ug/ml), examen con el cual se confirma el diagnóstico de SLO.

Discusión

La incidencia de SLO en Estados Unidos se ha estimado en 1/20.000 -1/70.000 recién nacidos, lo convierte en la tercera enfermedad autosómica recesiva más frecuente en este país, tras la fibrosis quística y fenilcetonuria^{2,9}. En Latinoamérica no hay datos exactos sobre la frecuencia de este cuadro.

La deficiencia de colesterol, componente esencial de la mielina y otras membranas celulares, explicaría la mayoría de las manifestaciones clínicas que aparecen en estos pacientes^{10,20}. Se ha intentado relacionar los niveles de colesterol plasmático y la severidad fenotípica del síndrome; de esta manera en el tipo II existiría un bloqueo casi completo de la síntesis de colesterol, con concentraciones del mismo casi inexistentes¹³.

Algunos autores postulan que la cifra plasmática de colesterol sería el factor pronóstico aislado más importante en estos pacientes¹⁵. En nuestro caso los niveles de colesterol estaban considerablemente comprometidos.

Este síndrome se caracteriza por un crecimiento intrauterino retardado y un importante trastorno en el crecimiento postnatal, dimorfismo facial (microcefalia, narinas antevertidas, ptosis palpebral, puente nasal ancho, cataratas y micrognatia), alteraciones genitales en los varones afectados (criptorquidia, hipospadias), malformaciones en extremidades (síndactilia del 2º y 3er dedos de los pies y aumento del número de verticilos de las huellas de los dedos) y retraso psicomotor^{4,9,14}.

En el caso que presentamos se demuestra en un paciente con síndrome de SLO los hallazgos clínicos característicos de la deficiencia de colesterol (malformaciones físicas y retardo en el desarrollo psicomotor) y la anomalía bioquímica descrita con niveles elevados de 7-dehidrocolesterol.

Otras anomalías ocasionalmente descritas son las malformaciones cardíacas, cataratas, hipoplasia tímica, alteraciones endocrinas y convulsiones^{4,9}. En 1987, Curry y colaboradores describieron un grupo de pacientes con mayor severidad fenotípica y frecuente fallecimiento en el periodo neonatal estos pacientes constituyen el subgrupo denominado SLO tipo II¹². En los estudios necrópsicos realizados se han encontrado alteraciones severas en la morfogénesis del sistema nervioso central, desde microcefalia, hipoplasia de los lóbulos frontales, cerebelo y tronco, circunvoluciones cerebrales displásicas y alteraciones en la mielinización^{4,14}.

El gen responsable no ha sido identificado, pero trabajos recientes sugieren que puede estar localizado en el cromosoma 7, en 7q 32^{7,8}. Hasta 1993 el diagnóstico de este síndrome era exclusivamente clínico, no existiendo ningún marcador bioquímico ni genético que lo facilitase. Otros estudios documentan la alteración en los locus 11q 12, q 13 del gen DHCR7⁹.

Más de 130 mutaciones diferentes de DHCR7 se han identificado en los pacientes. La mutación más frecuente es una mutación aceptor de empalme, c.964-1G4C. Esta mutación en un alelo nulo y representa aproximadamente un tercio de los alelos mutantes reportados en pacientes con SLO. Otros alelos "comunes" incluyen p.T93M (10%), p.W151X (6%), p.R404C (5%), y p.V326L (5%). Tomados en conjunto, estos seis alelos representan aproximadamente el 60% de las mutaciones se encuentran en pacientes SLO9. En un meta-análisis de los estudios de evaluación de DHCR7 frecuencias de muta-

ción, se encontró sobrerrepresentación de los cuatro alelos de pérdida de sentido común y escasa representación de dos alelos nulos, c.964-1G> C y p.W151X27.

Como la mayoría de condiciones asociadas con la deficiencia de la enzima, se hereda en un patrón autosómico recesivo. Parejas portadoras tienen un riesgo del 25% de tener un hijo afectado de uno u otro sexo. Debido a la alta frecuencia de portadora en diversas poblaciones, se recomienda que, a efectos de la evaluación de riesgos²⁶.

Tint e Irons^{5,6}, describieron en dos pacientes con síndrome SLO, cifras muy bajas de colesterol en plasma y tejidos, además de sus precursores elevados, como el 7DHC, lo que sugiere un déficit de la enzima DHCR7^{7,10,12,13}). La síntesis de colesterol deficiente en SLO es causada por la baja actividad de 3 β -hidroxisteroide-D7-reductasa (7-dehidrocolesterol reductasa, DHCR7), la enzima responsable de la conversión de colesterol a 7DHC y, en un paso paralelo, de 7-dehydrodesmosterol a desmosterol. Esto da como resultado deficiencia enzimática en la acumulación del precursor 7-dehidrocolesterol (7DHC) y su isómero, 8-dehidrocolesterol (8DHC)²¹.

Como en el caso descrito el diagnóstico clínico se confirma, en la mayoría de los casos, mediante la demostración de niveles elevados de 7DHC, sustrato que también se puede medir en otros tejidos como cultivos de fibroblastos, amniocitos o vellosidades coriónicas, así como en líquido amniótico para el diagnóstico prenatal^{21,22}. Sin embargo, muchos individuos con SLO tienen los niveles de colesterol normales y no excluye el diagnóstico²².

El enfoque terapéutico primario para el tratamiento del SLO se ha centrado en la administración de suplementos de colesterol como el tratamiento de elección más lógico; estos suplementos sólo aumentan el colesterol en plasma en

la mayoría de los individuos, pero a menudo disminuye los niveles de 7DHC y 8DHC a través de la inhibición por retroalimentación de la HMG CoA reductasa²³.

Los estudios observacionales reportan mejoría en el crecimiento, el aumento de la socialización, la disminución de la irritabilidad y la agresión, mayor estado de alerta, disminución de la defensa táctil, disminución de la fotosensibilidad, disminución de infecciones, mejorar la audición, y mejorar el tono muscular y la fuerza en los pacientes tratados con SLOS colesterol⁹.

En algunos informes sugieren que el comportamiento mejora en pocos días o semanas de iniciar la suplementación de colesterol de la dieta. Sin embargo, no se han realizado estudios controlados de esta observación⁹.

Irons, publicó los resultados iniciales del tratamiento de un paciente con dietas ricas en colesterol y aportes extras de ácidos biliares, encontrándose un aumento significativo (164%) en los niveles de colesterol plasmático después de la terapia dietética para 6-15 meses^{11, 19,23}. Posteriormente, otros autores han publicado su experiencia en el tratamiento con dietas ricas en colesterol en pacientes con SLO, con resultados variables¹⁸. Las formas más comunes de suplementos de colesterol dietético son yemas de huevo o en forma líquida rociado en los alimentos²³. En el paciente se inició manejo con dieta rica en colesterol y se hará seguimiento a largo plazo para evaluar la respuesta al manejo iniciado.

Además de la variación en el uso de fuentes naturales tales como yema de huevo y preparaciones tales como la suspensión de colesterol de huevo, los ensayos anteriores también han empleado diferentes dosis de colesterol. Las dosis típicas son 30 mg / kg / día de yema de huevo frente a 150-300 mg / kg / día de suspensión²⁶.

Una limitación importante de la suplementación del colesterol en la dieta es que el colesterol no cruza la barrera hematoencefálica. Por lo tanto esta suplementación no es efectiva para tratar el defecto bioquímico a nivel cerebral⁹. Otra alternativa terapéutica empleada es el uso de simvastatina. La simvastatina atraviesa la barrera hematoencefálica e inhibe la síntesis de colesterol a nivel de la 3- hidroxil- 3- metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, logrando el bloqueo de la síntesis del colesterol proximal a la ubicación del defecto de SLO, con lo cual se reducen los niveles anormalmente altos de 7DHC y 8 DHC, considerados como potencialmente tóxicos²³.

Los efectos secundarios durante el tratamiento con estatinas son muy poco frecuentes e incluyen rhabdomiolisis y elevación de los niveles de transaminasas. Por ello en los pacientes que reciben este tipo de tratamiento deben ser monitorizados los niveles de creatinquinasa plasmática (CK), y los niveles de transaminasas 6 semanas después del inicio del tratamiento y luego después cada 3-4 meses durante todo el tratamiento²⁴.

No existen estudios sistemáticos de la esperanza de vida de los pacientes con SLOS. Publicaciones previas han documentado una menor supervivencia en los niños con las malformaciones más graves como holoprosencefalia y defectos cardíacos complejos se asocian con la muerte temprana. Así mismo se ha descrito que la supervivencia se correlaciona inversamente con concentraciones plasmáticas de colesterol, siendo más común la mortalidad en la infancia en pacientes con niveles de colesterol inferiores a 7 mg / dl²¹.

Conclusiones

El síndrome de SLO es una enfermedad genética poco conocida por lo cual ante la presencia de un paciente con rasgos fenotípicos al examen físico característicos y con niveles bajos del colesterol sérico, se debe sospechar

la posibilidad de este diagnóstico e iniciar los estudios necesarios para confirmarlo.

Es importante el inicio del tratamiento de manera temprana y oportuna, este manejo incluye de manera coordinada la intervención multidisciplinaria del pediatra, neurólogo pediatra, nutricionista, terapias integrales de neurodesarrollo y psicología. Igualmente se debe tener en cuenta la consejería genética para los padres de estos pacientes y el apoyo emocional.

Referencias

1. Smith DW, Lemli L, Opitz JM: A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr*, 1964; 64: 210-217.
2. Opitz JM: RSH/SLO Syndrome: historical, genetic, and developmental considerations. *Am J Med Genet*, 1994; 50: 344-346.
3. Opitz JM, Penchaszadeh VB, Holt MC et al: Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome bibliography: 1964-1993. *Am J Med Genet*, 1994; 50: 339- 343.
4. Jones KL: Smith's recognizable patterns of human malformation, 4ª edición. Philadelphia/London/Toronto: WB Saunders 1988:104-105.
5. Irons M, Elias ER, Salen G et al: Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Lancet*, 1993; 341: 1414.
6. Tint GS. Cholesterol defect in Smith-Lemli-Opitz syndrome: Letter to the editor. *Am J Med Genet*, 1993; 47: 473-474.
7. Forbes D, Porter, Gail E, Herman; Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *Journal of Lipid Research* Volume 52, 2011
8. Yu H. and S. B. Patel. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin. Genet*. 2005. 68: 383 - 391.
9. Forbes D, Porter; Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management., *European Journal of Human Genetics*. 2008; 16, 535-541.
10. Tint GS, Seller M, Hughes-Benzie R et al. Markedly increased tissue concentrations of 7-dehydrocholesterol combined with low levels of cholesterol are characteristic of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 1995; 36: 89-95.
11. Irons M, Elias ER, Tint GS et al. Abnormal cholesterol metabolism in the Smith-Lemli-Opitz syndrome: Report of clinical findings in four patients and treatment in one patient. *Am J Med Genet* 1994; 50: 347- 352.
12. Opitz JM, de la Cruz F. Cholesterol metabolism in the RSH/SLOS: Summary of an NICHD conference. *Am J Med Genet* 1994; 50: 326- 338.
13. Smith-Lemli-Opitz Syndrome and Inborn Errors of Cholesterol Synthesis: Summary of the 2007 SLOS/RSH Foundation Scientific Conference Sponsored by the National Institutes of Health Louise S. Merkens, Christopher Wassif , Kristy Healy RN, Anuradha S. Pappu , Andrea

- E. DeBarber , Jennifer A. Penfield,, Rebecca A. Lindsay, Jean-Baptiste Rouillet, Forbes D. Porter, and Robert D. Steiner; *Genet Med*. 2009 May; 11(5): 359-364.
14. M J Nowaczyk, D T Whelan, T W Heshka, R E Hill. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a treatable inherited error of metabolism causing mental retardation. *CMAJ* Jul 1999. Vol. 161, Issue 2, Pages 165-70
 15. Krajewska-Walasek M. One more case of a severe lethal condition resembling the Smith Lemli Opitz type II syndrome. *Genet couns*, 1991, 2:221-5.G
 16. Rossiter JP y col. Smith-Lemli-Opitz syndrome: prenatal diagnosis by quantification of cholesterol precursors in amniotic fluid. *Am J med Genet* 1995; 3: 272-275.
 17. Abuelo DN, Tint GS, Kelley R et al. Prenatal detection of the cholesterol biosynthetic defect in the Smith-Lemli-Opitz syndrome by the analysis of amniotic fluid sterols. *Am J Med Genet*, 1995; 56: 281-285.
 18. Nwokoro NA, Hyde B, Mulvihill JJ. Smith-Lemli-Opitz syndrome: biochemical before clinical diagnosis; early dietary management. *Am J Med Genet* 1994; 50: 375-356.
 19. Irons M, Elias ER, Abuelo D et al: Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome: results of a multicenter trial. *Am J Med Genet* 1997; 68: 311- 314.
 20. Marcos J, Guo LW, Wilson WK, Porter FD, Shackleton C: The implications of 7-dehydrosterol-7-reductase deficiency (Smith- Lemli-Opitz syndrome) to neurosteroid production. *Steroids* 2004;69: 51- 60.
 21. Nowaczyk MJM, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: Phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012; 160C:250-262.
 22. Griffiths WJ, Wang Y, Karu K, Samuel E, McDonnell S, Hornshaw M, Shackleton C. Potential of sterol analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Chem* 2008; 54:1317-1324.
 23. Svoboda MD, Christie JM, Eroglu Y, Freeman KA, Steiner RD. Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome and other sterol disorders. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012; 160C:285-294.
 24. Haas D, Garbade SF, Vohwinkel C, Muschol N, Trefz FK, Penzien JM, Zschocke J, Hoffmann GF, Burgard P. Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:375-387.
 25. Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: Pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2008; 16:535-541.
 26. DeBarber AE, Eroglu Y, Merkens LS, Pappu AS, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13:e24.
 27. Kelley RI, Herman GE. Inborn errors of sterol biosynthesis. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2:299-341.