

M. de la Torre Verdú, M. Vázquez López,  
L. Carrasco Marina, M.L. Girós\*,  
S. Quijano Roy, A. Arregui Sierra

*An Esp Pediatr 1997;46:617-620.*

### Introducción

El Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO), descrito por Smith y cols. en 1964<sup>(1)</sup>, es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por múltiples malformaciones. Su incidencia en Estados Unidos se ha estimado en torno a 1/20.000-1/40.000 recién nacidos, lo que le convierte en la tercera enfermedad autosómica recesiva más frecuente en ese país, tras la fibrosis quística y la fenilcetonuria<sup>(2)</sup>. En España no existen datos sobre la frecuencia de este cuadro, habiendo sólo unos veinte casos descritos en la literatura<sup>(3)</sup>.

Las principales manifestaciones clínicas son anomalías faciales, retraso mental, trastorno del crecimiento pre y postnatal y alteraciones en los genitales externos en varones, existiendo múltiples malformaciones menores asociadas<sup>(4)</sup>.

Iron y Tint en 1993<sup>(5,6,7)</sup>, describieron unos niveles extremadamente bajos de colesterol y un aumento de sus precursores en pacientes con este síndrome, postulando un defecto en la biosíntesis de colesterol como causa de esta enfermedad.

Se han detectado niveles bajos de colesterol en el líquido amniótico de embarazadas con fetos afectados, por lo que esta técnica puede ser útil para la detección prenatal precoz<sup>(8)</sup>.

Presentamos el caso de un niño, que presenta las anomalías clínicas características del síndrome de SLO y en el que se ha podido demostrar el defecto bioquímico descrito.

### Observación clínica

Varón segundo hijo de padres no consanguíneos sanos, sin antecedentes de abortos previos, y con una hermana sana; nacido tras un embarazo que cursó normal hasta el tercer trimestre en que se detectó un crecimiento fetal retrasado. El parto fue eutócico, a las 37 semanas de gestación, no precisando reanimación. Test de Apgar 9/10.

En la exploración física al nacimiento presentaba un peso de 1.950 g (por debajo del p<sub>10</sub> para su EG), talla de 42,5 cm (en percentil 10) y perímetro cefálico de 28,5 cm (muy por debajo del percentil 10). Tenía un fenotipo muy peculiar, con microcefalia, frente estrecha, ptosis palpebral bilateral, epicanthus, narinas an-

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



**Figura 1.** Fenotipo característico del síndrome Smith-Lemli-Opitz: ptosis palpebral, epicanthus, narinas antevertidas, micrognatia y boca de pez.

tevertidas, paladar ojival con bordes alveolares maxilares anchos, micrognatia con boca de pez y úvula bifida (Fig. 1). En las extremidades se apreciaba sindactilia del 2º y 3º dedos de ambos pies (Fig. 2) y dedo supernumerario en mano derecha. En los genitales externos presentaba hipospadias severo a nivel de rafe medio con micropene y criptorquidia bilateral (Fig. 3). Se apreciaba también una hipotonía generalizada severa desde el nacimiento con ROT normales, así como un trastorno en la succión y deglución.

### Pruebas complementarias

Se realizaron hemograma y bioquímica habituales que mostraba unos niveles muy bajos de colesterol de forma mantenida (Colesterol Total, HDL y LDL), con el resto de los parámetros normales. El cariotipo fue 46 XY, comprobado por bandas G y Q.

**Estudio endocrinológico:** La determinación de cortisol libre urinario, testosterona, estradiol, sulfato de hidroepiandrosterona, androstendiona, 17-OH progesterona, 11-deoxicortisol, renina y aldosterona fue normal descartándose alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal e hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. El estudio tiroideo mostró unos niveles de T<sub>4</sub> normales con elevación de TSH y test de TRH alterado. La gammagrafía

Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Madrid. \*Institut Bioquímica Clínica. Cerdanyola del Vallés. Barcelona.  
Correspondencia: Dra. Vázquez. Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Avda. Orellana s/n. 28911 Leganés. Madrid.  
Recibido: Octubre 1996  
Aceptado: Febrero 1997



**Figura 2.** Sindactilia de 2º - 3º dedo de ambos pies .



**Figura 3.** Genitales ambiguos: micropene, criptorquidia bilateral e hipodesarrollo de bolsas escrotales .

tiroidea evidenció agenesia del lóbulo tiroideo izquierdo e hipoplasia del derecho.

**Estudio genitourinario:** Las ecografías renal y pélvica fueron normales, en la ecografía inguinoescrotal se apreciaron testes de características normales en el interior de los conductos peritoneo-vaginales y en la cistografía se evidenció RVU grado III-IV bilateral.

Los **estudios de neuroimagen** realizados al nacimiento (Eco cerebral y TAC craneal) fueron normales. A los 6 meses de vida se realizó una RMN cerebral que mostraba retraso en la mielinización. Se realizaron EEG, potenciales evocados de tronco y visuales, ECG y ecocardiograma que fueron normales.

El **estudio oftalmológico** objetivó cataratas en los núcleos de los cristalinos y colobomas papilares en ambos ojos. La serie ósea no mostró anomalías.

A los 6 meses de edad, se realizó determinación de colesterol y sus precursores en suero mediante cromatografía de gases, confirmando la identidad de los picos con espectrometría de masas, siendo los resultados:

- Colesterol: 442 ( $\mu\text{mol/l}$ ) (valores de referencia entre 0 y 12 años: 1,1-7,1  $\text{mmol/l}$ )
- 7-dehidrocolesterol: 272 ( $\mu\text{mol/l}$ ) (valor normal  $< 1(\mu\text{mol/l})$ )
- iso-dehidrocolesterol: 176 ( $\mu\text{mol/l}$ ) (valor normal: no detectable).

### Evolución

Durante los primeros meses de vida el paciente ha presentado múltiples procesos infecciosos respiratorios, que en ocasiones han precisado ingreso. Al 4º mes de vida se inició tratamiento sustitutivo con tiroxina y al sexto aportes dietéticos extras de colesterol a 30  $\text{mg/k/día}$  y ácidos biliares, sin obtener mejoría clínica ni analítica en revisiones posteriores (colesterol total = 36 $\text{mg/dl}$  a los 11 meses de edad). A los doce meses de vida, mantiene hipotonía axial severa, sin sostén cefálico aunque con aceptable contacto con el medio, dificultad para la alimentación e importante estancamiento ponderoestatural (peso al 12º mes 4.150 g, talla 59 cm y PC 39 cm).

### Discusión

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz es un trastorno caracterizado por múltiples anomalías fenotípicas e importante retraso mental, que se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen responsable no ha sido identificado, pero trabajos recientes sugieren que puede estar localizado en el cromosoma 7, en 7q32<sup>(9,10)</sup>.

Este síndrome se caracteriza por un crecimiento intrauterino retardado y un importante trastorno en el crecimiento postnatal, dismorfias faciales (microcefalia, narinas antevertidas, ptosis palpebral, puente nasal ancho, cataratas y micrognatia), alteraciones genitales en los varones afectados (criptorquidia, hipospadias), malformaciones en extremidades (sindactilia del 2º y 3º dedos de los pies y aumento del número de vorticilos de las huellas de los dedos) y retraso psicomotor<sup>(4)</sup>. Ninguna de estas manifestaciones es específica ni obligatoria y existe una variable expresividad de las mismas, siendo el cuadro clínico mucho menos florido en pacientes de sexo femenino<sup>(2)</sup>. Otras anomalías ocasionalmente descritas son las malformaciones cardíacas, cataratas, hipoplasia tímica, alteraciones endocrinas y convulsiones<sup>(4,11)</sup>.

En 1987, Curry y cols. describieron un grupo de pacientes con mayor severidad fenotípica y frecuente fallecimiento en el periodo neonatal<sup>(12)</sup>. Estos pacientes constituyen el subgrupo Smith-Lemli-Opitz tipo II.

La evolución natural de esta enfermedad es, por tanto, variable. Los pacientes, sobre todo del tipo II, presentan importantes problemas para la alimentación, siendo en ocasiones necesaria la alimentación enteral por sonda nasogástrica, e infecciones respiratorias, falleciendo un 20% en el primer año de vida<sup>(13)</sup>. Los pacientes del subtipo I o "clásico" tienen una supervivencia prácticamente normal.

En los estudios necrópsicos realizados se han encontrado alteraciones severas en la morfogénesis del SNC, desde microcefalia, hipoplasia de los lóbulos frontales, cerebelo y tronco, circunvoluciones cerebrales displásicas y alteraciones en la mielinización<sup>(4)</sup>.

Hasta 1993 el diagnóstico de este síndrome era exclusivamente clínico, no existiendo ningún marcador bioquímico ni genético que lo facilitase. Tint e Irons en 1993<sup>(5,6)</sup>, describieron en dos pacientes con síndrome SLO, cifras muy bajas de colesterol en plasma y tejidos y elevadas de sus precursores, en concreto de 7-dehidrocolesterol, lo que sugería un déficit de la enzima 7-dehidrocolesterol-delta reductasa<sup>(7,14-16)</sup>.

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. 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 inexistentes. Algunos autores postulan que la cifra plasmática de colesterol sería el factor pronóstico aislado más importante en estos pacientes<sup>(17)</sup>. Las cifras de colesterol y sus precursores en nuestro paciente son compatibles con Smith-Lemli-Opitz tipo II.

La determinación de colesterol debe realizarse mediante cromatografía de gases. Esta técnica es cara y sofisticada, y no se emplea de forma habitual en los laboratorios de rutina, por lo que se debe recurrir a laboratorios especializados. En los laboratorios habituales se utilizan técnicas colorimétricas que pueden dar cifras falsamente elevadas, ya que detectan tanto las cifras de colesterol como de sus precursores<sup>(15)</sup>.

Algunos autores han objetivado una alteración en los ácidos biliares en estos pacientes, tanto por concentraciones bajas de ácidos biliares, como por anomalías en su estructura, que podría explicar el fallo de crecimiento postnatal por alteraciones en la absorción de nutrientes<sup>(18,19)</sup>.

Irons en 1994, publicó los resultados iniciales del tratamiento de un paciente con dietas ricas en colesterol y aportes extras de ácidos biliares<sup>(15)</sup>. Aunque el efecto clínico fue escaso, evidenció una ligera mejoría en la hipotonía y en la ganancia ponderal, así como un aumento de las cifras de colesterol plasmático y disminución de las de sus precursores. Posteriormente, otros autores han publicado su experiencia con el tratamiento con dietas ricas en colesterol en pacientes con SLO, con resultados variables<sup>(15,19,20)</sup>.

Dada la diversidad de síndromes malformativos con anomalías clínicas similares, la gran variabilidad de expresión fenotípica de estos pacientes y la dificultad para el diagnóstico de las pacientes femeninas, las cifras de colesterol plasmático, determinadas mediante cromatografía de gases, son un marcador útil para el diagnóstico de este síndrome<sup>(14,21)</sup>.

Asimismo, se han descrito niveles bajos de colesterol en líquido amniótico de mujeres heterocigotas, con fetos afectados, por lo que esta técnica permite realizar un diagnóstico prenatal en mujeres con un primer hijo afecto<sup>(22)</sup>.

El caso que presentamos, es el primero de la literatura española en el que se demuestra en un paciente con síndrome de SLO la anomalía bioquímica descrita. El tratamiento con colesterol y ácidos biliares no han producido, hasta el momento, ningún efecto clínico ni analítico en nuestro paciente.

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Leo Spaapen del Department of Biochemical Genetics de la Foundation of Clinical Genetics Limburg (Holanda), su colaboración en la determinación del colesterol y precursores.

Nota: Actualmente este paciente está incluido en el Protocolo Europeo para Tratamiento con Suplementos de Colesterol en Pacientes con Síndrome de Smith-Lemli-Opitz dentro del European Smith-Lemli-Opitz Working Group.

## Bibliografía

- 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 Tint GS, Irons M, Elias ER et al: Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994; **330**: 107-113.
- 8 McGaughan et al: Diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1685-186.
- 9 Wallace M, Zori RT, Whidden E et al: Smith-Lemli-Opitz syndrome in a female with a de novo, balanced translocation involving 7q32: probable disruption of an SLOS gene. *Am J Med Genet*, 1994; **50**: 368-374.
- 10 Alley TL, Gry BA, Lee S et al: Identification of a yeast artificial chromosome clone spanning a translocation breakpoint at 7q32.1 in SLOS patient. *Am J Hum Genet*, 1995; **56**: 1411-1416.
- 11 Pankau R, Partsch CJ, Funda J et al: Hypothalamic-pituitary-gonadal function in two infants with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1992; **43**: 513-516.
- 12 Curry CJR, Carey JC, Holland JS et al: Smith-Lemli-Opitz syndrome type II: multiple congenital anomalies with male pseudohermaphroditism and frequent early lethality. *Am J Med Genet* 1987; **26**: 45-57.
- 13 Pierquin G, Peeters P, Roels F et al: Severe Smith-Lemli-Opitz syndrome with prolonged survival and lipid abnormalities. *Am J Med Genet* 1995; **56**: 276-280.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.

- 17 Tint GS, Salen GS, Batta AK. Correlation of severity and outcome with plasma sterol levels in variants of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr* 1995; **127**: 82-87.
- 18 Natowicz MR, Evans JE. Abnormal bile acids in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1994; **50**: 364-367.
- 19 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.
- 20 Acosta PB. RSH/SLO syndrome: designing a high cholesterol diet for the SLO syndrome. *Am J Med Genet* 1994; **50**: 358-363.
- 21 Rossiter JP y col. Smith-Lemli-Opitz syndrome: prenatal diagnosis by cuantification of cholesterol precursors in amniotic fluid. *Am J Med Genet* 1995; **3**: 272-275
- 22 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.