RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Caso Clínico

Síndrome de Smith- Lemli- Opitz: Reporte de un caso

ANRIQUEZ DA[(1)]*, TERZONI DOMENICONI MM[(1)] , BAS JI[(1)], DUCART F[(1)]
[1]Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 10 de abril de 2021
Revisión: 21 de abril de 2021
Aceptado: 13 de mayo de 2021

Palabras clave:
Smith–Lemli–Opitz
déficit de colesterol
7-dehidrocolesterol
desordenes de diferenciación sexual
sindactilia

RESUMEN

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz es un síndrome que se expresa con múltiples malformaciones congénitas y retraso mental, causados por la deficiencia de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa. Tiene una herencia autosómica recesiva y tiende a manifestarse con microcefalia, dismorfias faciales, sindactilia, anomalías genitales y malformaciones viscerales. Presentamos el caso de un bebé de 21 días de vida con braquicefalia, desorden de diferenciación sexual, sindactilia bilateral del segundo y tercer dedo del pie, y la presencia de ductus arterioso persistente. El estudio de laboratorio inicial informó un valor de colesterol total de 27 mg/dl. Se determinó el 7-dehidrocolesterol sérico mediante espectroscopía y por cromatografía gaseosa, confirmándose el diagnóstico de Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. El paciente presentó distintas complicaciones durante su internación y finalmente falleció a los 5 meses de vida. Las alteraciones fenotípicas de este síndrome pueden variar ampliamente entre los pacientes afectados. El aumentar la sospecha de esta entidad, así como el establecer un diagnóstico temprano es esencial, para que tanto los afectados como sus familiares puedan beneficiarse de un tratamiento oportuno y un correcto asesoramiento genético.

Keywords:
Smith–Lemli–Opitz
cholesterol deficiency
7-dehydrocholesterol
disorders of sex development
syndactyly

ABSTRACT

Smith-Lemli-Opitz syndrome is a syndrome of multiple malformations and mental retardation due to a deficiency in 7-dehydrocholesterol reductase enzyme. It has a recessive autosomal inheritance and is clinically characterized by microcephaly, facial dysmorphism, syndactyly, disorders of sexual differentiation and visceral malformations. We report a 21 days old male baby with brachycephaly, disorder of sexual differentiation, cutaneous syndactyly of the second and third toes and persistent ductus arteriosus. We found correlations between multiple congenital malformations and low plasmatic cholesterol measurement. Total cholesterol concentration was 27 mg/dl. Serum 7-dehydrocholesterol was determined by ultraviolet spectroscopy and gas chromatography and confirmed the diagnosis. He presented several complications during his hospitalization and died at 5 months of life. Smith-Lemli-Opitz syndrome is characterized by a broad spectrum of phenotypic abnormalities. Increasing the awareness and an early diagnosis of Smith–Lemli–Opitz syndrome is needed so that the patients and their families can benefit from appropriate treatment and genetic counselling.

*Autor para correspondencia: daniel.huracan09@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) es un síndrome metabólico-polimalformativo que se expresa con múltiples anomalías congénitas y trastornos del desarrollo neurocognitivo. De herencia autosómico recesivo, es causado por una mutación en el gen DHCR7(11q13.4) que codifica la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa (7-DHCR), responsable de la etapa final de la síntesis de colesterol endógeno[1,2,3]. Hasta la fecha se han identificado más de 130 mutaciones[4]. Descrito por Smith, Lemli y Opitz en 1964[5], se estima que tiene una incidencia de 1:20000 a 1:70000 recién nacidos[1], existiendo una gran disparidad entre poblaciones e infiriendo que podría ser resultado del fallecimiento de los pacientes durante la gestación o en el periodo perinatal como consecuencia de las múltiples malformaciones[6,7].

Las características clínicas que más frecuentemente se presentan son las dismorfias faciales, microcefalia, braquicefalia, retraso mental, sindactilia del segundo y tercer dedo del pie, polidactilia, retardo del crecimiento, hallux valgo, hipospadia, desorden de diferenciación sexual (DSD), agenesia renal, displasia quística renal, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, ductus arterioso persistente (DAP) y doble tracto de salida del ventrículo derecho, entre otros[8,9,10,11].

El diagnóstico se realiza al identificar niveles de colesterol plasmático bajo y valores elevados de 7- DHC, como así también otros precursores[1,2,6]. En casos de alta sospecha clínica y con valores de laboratorio en límites normales, debe considerarse realizar el estudio de las mutaciones[4].

Los tratamientos que se aplican en la actualidad incluyen la complementación con colesterol en la dieta y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa[9,12,13]. A continuación, se describe el caso de un neonato con diagnóstico de SLOS, sus características de presentación clínica y su evolución.

CASO CLINICO

Neonato de 21 días de vida derivado a nuestra institución para estudio por presentar múltiples malformaciones. Como antecedentes perinatológicos, nacido por cesárea a las 38 semanas de edad gestacional, madre secundigesta, secundípara, padres no consanguíneos, producto de un embarazo controlado que complica con diabetes gestacional en el tercer trimestre tratado con dieta e hipotiroidismo con levotiroxina a dosis 50 mcg/día, logrando mantener valores estables en controles periódicos. Serologías negativas y sin antecedentes de otra patología. Peso al nacimiento de 3,460 kg (Pc 50-25), talla de 50 cm (Pc 50) y perímetro cefálico de 33 cm (Pc 25-10).

En periodo postnatal inmediato presentó un cuadro de dificultad respiratoria que requirió soporte con ventilación no invasiva (VNI). Por sospecha de sepsis debió cumplir antibioticoterapia empírica con ampicilina más gentamicina y posteriormente piperacilina-tazobactam, completando un total de catorce días, sin aislamiento de gérmen. Hiperbilirrubinemia a las 48 hs de vida que requirió luminoterapia simple. Al momento de ser derivado se encontraba recibiendo soporte ventilatorio con VNI, invadido con una vía periférica y recibiendo alimentación por sonda orogástrica. El paciente ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales para manejo y estudio. Al examen físico presentaba braquicefalia con estrechamiento bitemporal. Pabellones auriculares de implantación baja y en rotación posterior. Hendiduras palpebrales oblicuas hacia arriba y afuera, puente nasal chato, narinas antevertidas. Paladar indemne. Macizo facial aplanado y retrognatia. En el tórax presentaba hipertelorismo mamilar. En manos, polidactilia postaxial bilateral con clinodactilia. Genitales ambiguos con presencia de micropene con severa hipospadias, atrofia escrotal y ausencia de testículos. Pies en valgo con sindactilia del 2-3 dedo bilateral (Figura 1).

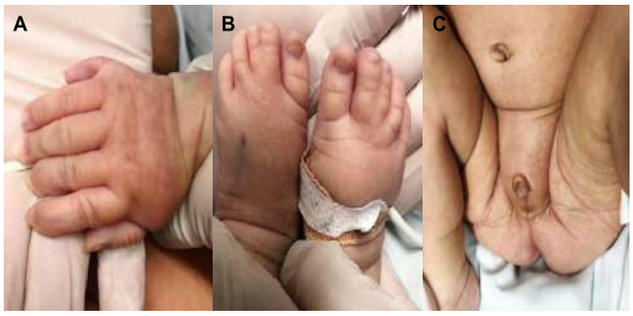

Figura 1. A) Polidactilia postaxial con clinodactilia. B) Sindactilia del 2° y 3° dedo bilateral. C) Genitales ambiguos con presencia de micropene con severa hipospadias, atrofia escrotal y ausencia de testículos.

Se solicitaron ecografías de cerebro, abdomen, y del sistema genitourinario. Se solicitó un ecocardiograma por presencia de soplo en maquinaria; análisis de sangre y estudio de cariotipo simple y con bandas, FISH para cromosoma X, Y, 13 y 18 y dosaje de colesterol por sospecha de SLOS. El cariotipo resultó normal. El FISH evidenciaba cromosomas sexuales XY, con T13 y T18 negativos. Los estudios de imagen de cerebro y abdomen resultaron normales. La ecografía genitourinaria mostraba la presencia de ambos testículos ubicados en el canal inguinal, de características y ecoestructuras normales. El laboratorio informó un valor de colesterol total de 27 mg/dl. Se realizó la determinación cualitativa de 7-DHC plasmático mediante la técnica espectrofotométrica basada en la obtención del espectro de absorción característico del 7-DHC en UV, cual resultó positiva con picos en 271, 282 y 294 nm. Además, se realizó la determinación y cuantificación de esteroles por cromatografía gaseosa. Para la técnica, se realizó la extracción con solventes orgánicos de esteroles plasmáticos e identificación y cuantificación por cromatografía con detección por ionización a la llama. El resultado evidenció un incremento de los precursores de colesterol 7- DHC y su isómero 8-dehidrocolesterol, confirmándose el diagnóstico de Síndrome de Smith- Lemli- Opitz (Tabla 1).

Tabla 1. Valores obtenidos en muestra de sangre. Intervalos de referencia ajustados a la edad del paciente.
*Valores normales de esteroles plasmáticos por cromatografía gaseosa.

	Resultado	Valor de referencia
Colesterol (mg/dl)	27	50-120
HDL Col. (mg/dl)	3	38-75
LDL Col. (mg/dl)	4	60-129
Triglicéridos (mg/dl)	60	20-150
7- Dehidrocolesterol (mg/dl)	28,4	<0,3*
8- Dehidrocolesterol (mg/dl)	22,8	No detectable*

El paciente presentó múltiples complicaciones durante la internación. Debió recibir soporte ventilatorio con asistencia respiratoria mecánica (ARM), y tuvo dos fallos de extubación. A los 50 días de vida se le realizó una fibrobroncoscopía que confirmó una estenosis subglótica del 50%. Sin respuesta al tratamiento tópico, debió ser traqueostomizado. Tuvo dos episodios de traqueobronquitis con aislamiento de Klebsiella pneumoniae productora de BLEE y Pseudomonas aeruginosa, respectivamente. El ecocardiograma reveló la presencia de un DAP de 3 mm con shunt bidireccional y fue intervenido quirúrgicamente para la ligadura del mismo.
Desde su diagnóstico, el paciente recibió como medicación simvastatina 2,5 - 5 mg/24 hs. Además, se indicó carnitina 200 mg/12 hs, Na: 3 mEq/kg/24 hs y K: 2 mEq/kg/24 hs vía oral. A los dos meses de vida inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico por síndrome colestásico. Recibió una dosis única de testosterona 50 mg por hipogonadismo y por valores bajos en el laboratorio (Tabla 2).

Tabla 2. Dosaje de hormonas sexuales, Cortisol, ACTH y perfil tiroideo. Intervalos de referencia ajustados a edad del paciente.

Hormonas	Resultado	Valor de referencia
LH (mUI/ml)	0,7	0,02 - 7
FSH (mUI/ml)	2.1	0.16 – 4.1
Hormona antimülleriana (ng/ml)	60.60	39,1 - 91.1
Progesterona (ng/dl)	170	10 - 15
Testosterona (ng/dl)	25,2	0.2 – 9.8
Estradiol (ng/dl)	1.2	1 – 3.2
Cortisol (ug/dl)	18,9	2.8 - 23
ACTH (pg/ml)	53,6	6 - 48
T4 libre (ng/dl)	2.21	0.9 - 2.6
T4 (ug/dl)	13,6	6.1 – 14.9
T3 (ng/dl)	1.9	85 - 250
TSH (uU/ml)	5.28	0.9 – 7.7

Superadas las intercurrencias infecciosas y una vez suspendido todo soporte ventilatorio, con tres meses y medio de vida, la madre del paciente solicitó el traslado a su ciudad de origen para continuar su internación. Tres semanas después de esto, el paciente fue reingresado por un síndrome de la piel escaldada estafilocócica que requirió tratamiento antibiótico endovenoso. Pese a mostrar una mejoría inicial al tratamiento instaurado, presentó un deterioro clínico progresivo con afectación de la función renal y murió a los 5 meses de vida.

DISCUSIÓN

El SLOS es un síndrome con transmisión autosómica recesiva, ocasionado por la deficiencia en la actividad de la enzima responsable de la conversión del 7-DHC a colesterol. Hasta 1993 el diagnóstico de este síndrome se basaba en las manifestaciones clínicas que presentaban los afectados, no existiendo ningún marcador bioquímico. La detección de hipocolesterolemia acompañada de niveles elevados de 7-DHC en plasma y tejidos[2,15,16,17] resultó en que este sea considerado hoy el método más simple y accesible para el diagnóstico. Se debe tener en cuenta que las concentraciones de colesterol como de 7-DHC pueden encontrarse en rangos normales o en el extremo del límite de la normalidad, debiendo considerarse el realizar el estudio específico de las mutaciones[6].
En cuanto al diagnóstico prenatal, se puede sospechar por ecografía fetal y debe ser confirmado por el análisis del líquido amniótico o de vellosidades coriónicas. La 7-DHCR es una proteína integral de membrana que se expresa en la mayoría de los tejidos, pero sobre todo en la glándula suprarrenal, hígado y cerebro. Estando afectada la producción de colesterol, precursor directo de las hormonas esteroideas, puede manifestarse en ocasiones una afectación de la síntesis de cortisol en las glándulas suprarrenales, manifestándose una insuficiencia suprarrenal. Esto no fue algo presente en nuestro paciente, pero damos mención por la relevancia clínica que podría presentar y por ser una manifestación tratable en estos pacientes[17].
El primer caso en Argentina fue descrito en marzo de 1970 por Iros y Sánchez[14], quienes reportaron un paciente de dos meses y medio de vida con dismorfias faciales y en extremidades, con tórpida evolución, y que finalmente murió por una neumonía varicelosa. Nuestro caso pareciera ser el primero reportado en el país que tuviera confirmación con los estudios de laboratorio. Esta es una entidad con una importante morbi-mortalidad y para la cual no hay esquemas terapéuticos que garanticen una óptima respuesta. La suplementación de la dieta con colesterol en forma de productos naturales o preparados tiene limitaciones, ya que no reducirían las concentraciones aumentadas de 7-DHC, por lo que se propone el uso de estatinas[13,15].

CONCLUSIONES

Debemos tener presente que las alteraciones fenotípicas de este síndrome pueden variar ampliamente entre los pacientes. El aumentar la sospecha de esta entidad y el establecer un diagnóstico temprano es esencial para que, tanto los afectados como sus familiares, puedan beneficiarse de un tratamiento oportuno y de un correcto asesoramiento genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Nowaczyk MJM, Irons MB. Smith–Lemli–Opitz** syndrome: Phenotype, natural history, and epidemiology. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012; 160C:250-62.
2. **Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta A.** Defective cholesterol biosynthesis in Smith Lemli Opitz syndrome. Lancet. 1993; 341:1414.
3. **Tint GS et al.** Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. N. Engl. J. Med. 1994; 330:107-13.
4. **Waterham HR, Hennekam RCM.** Mutational spectrum of Smith–Lemli–Opitz syndrome. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012; 160C:263-84.
5. **Smith DW, Lemli L, Opitz JM.** A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. J Pediatr. 1964; 64:210-7.
6. **DeBarber AE, Eroglu Y, Merkens LS, Pappu AS, Steiner RD.** Smith-Lemli-Opitz syndrome. Expert Rev Mol Med. 2011; 13:1-24.
7. **Porter FD, Herman GE.** Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. J Lipid Res. 2011; 52:6-34.
8. **Porter FD.** Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet. 2008; 16:535-41.
9. **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:285-94.
10. **Ryan AK, Bartlett K, Clayton P, et al.** Smith Lemli Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype. J Med Genet. 1998; 35:558-65.
11. **Thurm A, Tierney E, Farmer C, et al.** Development, behavior, and biomarker characterization of Smith-Lemli-Opitz syndrome: an update. J Neurodev Disord. 2016; 8:12.
12. **Sikora DM, Ruggiero M, Petit-Kekel K, Merkens LS, Connor WE, Steiner RD.** Cholesterol supplementation does not improve developmental progress in Smith-Lemli-Opitz syndrome. J. Pediatr. 2004; 144:783-91.
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; 19:297-305.
14. **Iros JE, Sánchez GH.** Síndrome de Smith Lemli Opitz. Arch Argent Pediatr. 1970; 68:23-9.
15. **Witsch-Baumgartner M, Lanthaler B.** Birthday of a syndrome: 50 years anniversary of Smith–Lemli–Opitz Syndrome. Eur J Hum Genet. 2015; 23:277-8.
16. **De la Torre Verdu M, Vázquez López M, Carrasco Marina L, Giros ML, Quijano Roy S, Arregui Sierra A.** Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Anomalía en la síntesis de colesterol. An Esp Pediatr. 1997; 46:617-20.
17. **García Fuentes E, Vicioso Recio MI, Castillo Acedo del Olmo E, Matas Jurado MD, Arana Aguera M, López López J.** Diagnóstico bioquímico del Síndrome de Smith-Lemli-Opitz en un paciente con hiperplasia adrenal congénita. An. Esp. Pediatr. 2000; 53:482-7.