

SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ (SLO). PRESENTACIÓN DE UN CASO

SMITH-LEMLI-OPITZ SYNDROME (SLO) . A CASE

Manuel Ticona Rendón (1), Diana Ticona Huanco (2), Diana Huanco Apaza (3)

(1)Médico Pediatra-Neonatólogo. Doctor en Medicina y Salud Pública. Profesor Principal UNJBG.

(2)Estudiante de Medicina. Universidad Privada de Tacna.

(3)Obstetra. Doctora en Salud Pública. Hospital Hipólito Unanue de Tacna.

RESUMEN

El Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) es uno de los múltiples síndromes de malformaciones congénitas arquetípicas. El reciente descubrimiento de la causa bioquímica de SLO y la consiguiente redefinición de SLO como un error innato del metabolismo del colesterol han dado lugar a nuevas e importantes posibilidades de tratamiento para los pacientes afectados.

El papel del colesterol en la formación de hormonas esteroides también ha proporcionado una posible explicación de las características del comportamiento anormal de SLO.

**Palabras Claves:** Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, malformaciones congénitas.

ABSTRACT

The Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLO) is one of the multiple archetypal congenital malformation syndromes. The recent discovery of the biochemical cause of SLO and the consequent redefinition of SLO as an inborn error of cholesterol metabolism have led to important new treatment options for patients affected.

The role of cholesterol in the formation of steroid hormones has also provided a possible explanation for the characteristics of the abnormal behavior of SLO.

**Keywords:** Smith-Lemli-Opitz syndrome, congenital malformations.

INTRODUCCIÓN

HISTORIA

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO), fue descrita por primera vez en 1964 por el Dr. David Smith, pediatra belga Luc Lemli, y John Opitz (1,2), en un informe de tres pacientes que tenían una apariencia facial característica común, microcefalia, amplios rebordes alveolares, hipospadias, un patrón característico dermatoglífico, trastorno de alimentación severo y retraso en el desarrollo global. La descripción de muchos de los nuevos casos de SLO durante los próximos 20 años amplió la conocida característica del síndrome, sobre todo en el reconocimiento de las múltiples anomalías internas (3,4). (Tabla 1)

Tabla 1

Los hallazgos en 167 casos clínicamente diagnosticados de síndrome de Smith-Lemli-Opitz en comparación con 164 casos bioquímicamente confirmados.

Descubrimiento	Clinicamente diagnosticado (%)	Bioquímicamente confirmado (%)
Retardo mental	97	95
Retardo del crecimiento postnatal	85	82
Microcefalia	80	84
Anomalías estructurales cerebrales	60	37
Ptosis	69	70
Catarata	23	22
Narinas antevertidas	90	78
Paladar hendido	51	47
Defecto congénito cardíaco	50	54
Lobulación pulmonar anormal	40	45
Estenosis pilórica	15	14
Aganglionosis colónica	12	16
Anomalías renales	40	43
Anomalías genitales	74	65

RESUMEN CLÍNICO

GENERAL

Una comparación de las características más comunes de los pacientes comprobados por diagnóstico bioquímico y clínico, muestra frecuencias similares de las anomalías físicas.

INCIDENCIA

La primera estimación de la incidencia de SLO fue hecha por Lowry y Yong en 34 años de estudio en la Columbia Británica, donde encontró 1/40 000 nacimientos y una frecuencia portadora de 1%.

Entre 1995 y 1998, cuando el conocimiento del defecto bioquímico fue generalizada, los dos laboratorios que realizan al menos el 80% de las pruebas bioquímicas para SLO en los Estados Unidos identificó solo unos 40 casos nuevos por año, o una incidencia estimada de menos de 1 de cada 60 000 nacimientos. Del mismo modo, se han reportado estimaciones de solo 1 de cada 60 000 recién nacidos en el Reino Unido, 1 en 80 000 a 100 000 nacimientos en los Países Bajos. Aunque sigue habiendo cierta incertidumbre acerca de la incidencia absoluta de SLO en algunos países, está claro que hay sorprendentemente diferentes incidencias entre los diversos grupos étnicos (5,6).

CARACTERÍSTICAS CRANEOFACIALES

La "cara SLO" es muy característico del síndrome y fácilmente reconocible en la mayoría de los pacientes. Las características más sobresalientes son microcefalia, estrechamiento bitemporal, ptosis, una raíz nasal corta, fosas nasales antevertidas y un mentón pequeño.

Microcefalia congénita es muy común. Más de la mitad de los pacientes tienen ptosis, a menudo asimétrico o unilateral. Los defectos oculares incluyen cataratas congénitas, estrabismo y nistagmus.

Una característica distintiva del síndrome es la forma de la nariz; por lo general el puente nasal y la base son amplios, la raíz nasal corta y las fosas nasales antevertidas. El puente nasal puede ser plano o alto, a menudo con un hemangioma capilar llamativo que se extiende a través de la glabella.

Las orejas suelen aparecer de implantación baja y posteriormente giradas. La boca es grande, lo que combinado con micrognatia frecuente, da una apariencia distinta.

Las anomalías intraorales de SLO son importantes para su diagnóstico. La boca es generalmente altamente arqueada, a menudo con una hendidura en la línea media de la úvula, paladar blando, o paladar duro.

#### **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Además de microcefalia, que es casi universal en SLO, anomalías comunes incluyen ventrículos agrandados, ausencia de cuerpo calloso, lóbulos frontales hipoplásicos e hipoplasia cerebelosa.

#### **ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS**

Las anomalías esqueléticas se han revisado en detalle, polidactilia postaxial bilateral o unilateral pueden estar presentes en las manos o, menos comúnmente, los pies o en ambos.

Una de las anomalías más constantemente presente en SLO es el distintivo de sindactilia cutánea de los dedos segundo y tercero, que ha sido bioquímicamente reportado en el 99% de casos.

#### **ANOMALÍAS GENITALES**

Clásicamente, varía desde hipospadias coronal a hipospadias perineoescrotal. En las mujeres, los genitales externos pueden parecer normales o pueden ser distintos como hipoplasia de los labios mayores y menores.

#### **ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES**

Casi la mitad de los pacientes con SLO tienen un defecto cardíaco congénito. Los cinco defectos más frecuentes encontrados en un estudio de 95 casos bioquímicamente confirmados SLO eran canal auriculoventricular, primum comunicación interauricular, el conducto arterioso permeable.

#### **ANOMALÍAS RENALES Y SUPRARRENALES**

Alrededor de una cuarta parte de los pacientes confirmados bioquímicamente SLO tienen anomalías renales, más comúnmente hipoplasia renal o aplasia, quistes corticales renales e hidronefrosis.

#### **ANOMALÍAS PULMONARES**

Lobulación pulmonar anormal e hipoplasia pulmonar son comunes en los casos más gravemente afectados. También han sido descritos, anomalías de los cartílagos laríngeos y traqueales que son comunes incluso entre los pacientes con formas leves de SLO.

#### **ANOMALÍAS GASTROINTESTINALES**

La estenosis pilórica es un problema clínico importante señalado en la descripción original de SLO. En los casos más severos, se produce aganglionosis intestinal.

#### **OTRAS ANOMALÍAS Y PROBLEMAS CLÍNICOS**

Han sido encontrados timo hipoplásico y paratiroides

ausentes. Entre las anomalías dermatológicas y de cabello más comunes son el pelo hipopigmentada. Pezones ampliamente espaciados se mencionan en varias ocasiones.

#### **HISTORIA NATURAL**

El periodo neonatal y la infancia de los pacientes SLO están casi invariablemente perturbados por problemas de alimentación, dificultades para tragar, vómitos e inapetencia.

Hipotonía severa es casi universal en SLO durante la infancia. Sin embargo, durante el segundo año, la masa muscular y el tono a menudo mejoran. También se diagnostica retraso en el desarrollo casi universalmente en los niños con SLO. Los bebés con SLO son pequeños para la edad gestacional y la mayoría continúan creciendo por debajo del tercer percentil a pesar de la ingesta calórica adecuada. El aumento de peso puede ser aún peor en los dos primeros años a causa de problemas de alimentación y de la motilidad gastrointestinal.

Con unas pocas excepciones en ambos extremos, la estatura adulta final y circunferencia de la cabeza están entre 2 y 5 por debajo de lo normal.

Durante la infancia y la niñez, los niños con SLO parecen tener un mayor número de infecciones. Aunque muchas de las infecciones son la otitis media, infecciones de la piel y las neumonías; estas parecen ocurrir con más frecuencia.

#### **DESARROLLO MENTAL Y COMPORTAMIENTO**

Con raras excepciones, retraso psicomotor global es característico de SLOS. Aunque, históricamente, la mayoría de los pacientes se han descrito como gravemente retrasados mentales.

#### **ESPERANZA DE VIDA**

Es evidente, sin embargo, la esperanza de vida en SLO está determinada en gran medida por la severidad de las malformaciones internas y la calidad de la atención de apoyo general; y no por un proceso degenerativo intrínseca o toxicidad bioquímica.

#### **DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO**

##### **MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO**

Debido a que aproximadamente el 10% de los pacientes con SLO tienen niveles de colesterol sérico normales a cualquier edad, incluyendo al nacer; un nivel de colesterol en la sangre no es una prueba de detección confiable para SLO.

##### **DIAGNÓSTICO PRENATAL**

El diagnóstico prenatal de SLO se ha logrado en muchos embarazos. Según lo informado por varios autores, uno de los primeros signos de un feto SLO es un nivel anormalmente bajo en suero materno de estriol no conjugado. Un número de fetos afectados han sido identificados por el descubrimiento de anomalías fetales sugerentes, como el edema nucal, microcefalia, paladar hendido, polidactilia, riñones quísticos, genitales ambiguos, o un cariotipo 46, XY en un feto fenotípicamente femenino. Determinación del nivel de 7DHC en el líquido amniótico (7,8).

##### **ADMINISTRACIÓN**

Hasta hace poco, SLO solo podía tratarse con métodos de apoyo. Sin embargo, con el reconocimiento y el tratamiento de la deficiencia de la biosíntesis de colesterol en SLO, el cuidado de los pacientes ha cambiado sustancialmente. La

necesidad diaria estimada de colesterol durante la infancia es de 30 a 40 mg / kg / día (9,10).

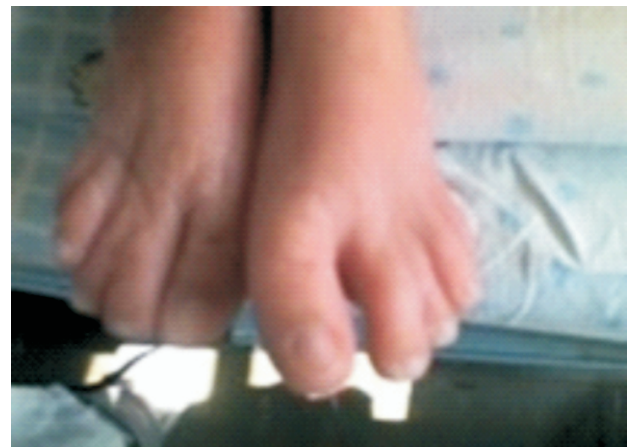
**REPORTE DE CASO**

Recién nacido de sexo masculino, hijo de padres jóvenes, madre de 22 años y padre de 24 años, no consanguíneos, sin antecedentes familiares ni personales de alteraciones congénitas. Primípara, con un peso pre-gestacional de 50 kilos y un aumento de peso a las 40 semanas de gestación de solo 5 kg, Hb de 12.9, serología luética negativa, no presenta ninguna patología durante el embarazo. RN nace de parto vaginal con un peso de 2200 g, talla de 46 cm y PC de 30 cm. Nace con apgar al 1' de 3 por lo que requirió reanimación respiratoria con bolsa y máscara, mejorando; el apgar a los 5' fue de 7.

Al examen físico presentó: hipotonía muscular, disminución de panículo adiposo, microcefalia (PC 30 cm), puente nasal y base amplios, ptosis palpebrar, narinas antevertidas (Fig. 1), implantación baja de pabellones auriculares, hipoplasia mandibular (Fig. 2), boca grande, paladar arqueado, fisura palatina (Fig. 3), dedos largos de pies, sindactilia cutánea de los dedos de pies 2º y 3º (Fig. 4), micropene, hipospadia perineoescrotal (Fig. 5)



**Figura 3**  
Boca grande, fisura palatina



**Figura 4**  
Dedos en "Y", sindactilia de los dedos 2 y 3



**Figura 1**  
Puente nasal y base amplios



**Figura 2. Implantación baja pabellones auriculares, micrognatia**



**Figura 5**  
Hipospadia perineoescrotal

**EVOLUCIÓN**

El paciente estuvo en incubadora durante dos días, presentó débil succión, hipotonía muscular; por lo que se le suministró alimentación láctea por sonda nasogástrica, recuperándose rápidamente, dándole de alta en 5 días, mejorando la hipotonía muscular y alimentación materna exclusiva.

**EXAMENES**

Los exámenes de laboratorio: Hb 12.4, hemograma normal, plaquetas normal, glucosa y creatinina normal, disminución del colesterol (dato muy importante para el diagnóstico de este síndrome).

Otros exámenes: ecografía transfontanelar normal, interconsulta a cardiología normal

**DISCUSIÓN**

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) es una enfermedad poco frecuente de herencia autosómica recesiva caracterizada por una alteración multisistémica generalizada con numerosas anomalías fenotípicas.

Nuestra experiencia demuestra que el diagnóstico del síndrome Smith-Lemli-Opitz puede resultar fácil de diagnosticar en neonatos, sin embargo, en nuestro medio el diagnóstico es solo clínico, además el análisis que pudimos obtener es el colesterol que está disminuido dato importante en el diagnóstico.

El diagnóstico del síndrome de Smith-Lemli-Opitz es importante para enfermos y familiares. Como se demuestra en este caso, el tratamiento aunque no revierte la enfermedad,

redunda en un incremento de la calidad de vida, lo que también puede suceder en pacientes de mayor edad. El tratamiento es crítico para la supervivencia y mejoría de la calidad de vida, es por ello que el diagnóstico clínico de este síndrome debe confirmarse bioquímicamente.

Los familiares pueden recibir un asesoramiento genético certero así como los beneficios del diagnóstico prenatal, que es posible a través de la cuantificación de 7DHC en líquido amniótico o vellosidades coriónicas, o la demostración de mutaciones en ambos alelos de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa, el cual solo se puede realizar en países desarrollados.

**CONCLUSIONES**

En conclusión, el síndrome de SLO ahora puede considerarse el ejemplo por excelencia de dismorfología metabólica. Es bien definido bioquímicamente, enzimática y molecularmente. Sin embargo, muchas partes de la patogénesis, es decir, las vías de desarrollo implicadas, aún quedan por dilucidar, y mucho trabajo que hay que hacer para llegar a los regímenes terapéuticos óptimos. SLO fue el primer síndrome de malformación en el que se encontró una perturbación del metabolismo del colesterol.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Kelley R, Hennekam R. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2000; 37:321-335.
2. Johnson V. Smith-Lemli-Opitz Syndrome: Review and Report of Two Affected Siblings. *Z. Kinderheik* 1975; 119:221-234.
3. García E, Vicioso M, Del Castillo E, Matas D, Arana M, López J. Diagnóstico bioquímico del síndrome de Smith-Lemli-Opitz en un paciente con hiperplasia adrenal congénita. *An Esp Pediatr* 2000; 53:482-487.
4. Smith D, Lemli L, Opitz J. A new organized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 1964; 64:210-217.
5. Jiménez A, Valdivia R, Hernández L, León L, Machín Y, Torrecilla L. Síndrome de Smith Lemli Opitz: Presentación de un caso con diagnóstico bioquímico. *Gaceta Médica Espirituana* 2001; 3(3).
6. Cardoso M, Fortuna A, Castedo S, Martins m, Montenegro N, Jakobs C, Clayton P, Vilarinho L. Diagnóstico Pré-Natal de Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. *Arq Med* 2005;19(1).
7. Wayne J, Nakamura L, Eng B, Hunnisett L, Chitayat D, Costa T, Nowaczyk M. Smith-Lemli-Opitz syndrome: carrier frequency and spectrum of DHCR7 mutations in Canada. *J Med Genet* 2002;39:e31.
8. Schoen E, Norem C, Keefe J, Krieger R, Walton D. Maternal Serum Unconjugated Estriol as a Predictor for Smith-Lemli-Opitz Syndrome and Other Fetal Conditions. *Obstet & Gynecol* 2003;102:167-72.
9. Waterham H, Wanders R. Biochemical and genetic aspects of 7-dehydrocholesterol reductase and Smith-Lemli-Opitz. *Biochim Biophys Acta* 2000;1529:340-56.
10. Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, Benachi A, Dumez Y, Munnich A, Cormier-Daire V. Antenatal manifestations of Smith-Lemli-Opitz (RSH) Syndrome: A retrospective Survey of 30 cases. *Am J Med Genet* 2004;124A:423-6.

**CORRESPONDENCIA:**

Diana Ticona Huanco  
cusisinia@hotmail.com

Recibido: 15-07-2015

Aceptado: 15-10-2015