

## PRESENTACIÓN DE CASO

### *Síndrome Smith-Lemli-Opitz. Presentación de un caso*

#### **Smith-Lemli-Opitz Syndrome: a case report**

**Anabel Sánchez Orraca<sup>1</sup>, Melissa Toledo Licourt<sup>2</sup>, Miladys Orraca Castillo<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Estudiante de quinto año de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río. Cuba. [milgene@infomed.sld.cu](mailto:milgene@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup>Estudiante de primer año de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río. Cuba. [deysili@infomed.sld.cu](mailto:deysili@infomed.sld.cu)

<sup>3</sup>Especialista de Primer y Segundo Grado en Genética Médica. Doctora en Ciencias Biomédicas. Máster en Atención Integral al Niño. Titular. Investigadora Auxiliar. Hospital Pediátrico Provincial Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río. Cuba. [milgene@infomed.sld.cu](mailto:milgene@infomed.sld.cu)

---

## RESUMEN

**Introducción:** el síndrome de Smith-Lemli-Opitz es el más frecuente de los errores congénitos del metabolismo del colesterol. Es una enfermedad rara, de baja prevalencia, su diagnóstico precoz es imprescindible para garantizar calidad de vida.

**Presentación del caso:** niño residente en la provincia de Pinar del Río, de 10 años de edad, que acude a consulta de Genética Clínica remitido desde el servicio municipal por presentar signos dismórficos y retardo del desarrollo psicomotor. Se le diagnostica un síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Se describen los estudios bioquímicos y moleculares, así como el protocolo de seguimiento en la enfermedad.

**Conclusiones:** es importante el conocimiento del síndrome de Smith-Lemli-Opitz para garantizar un diagnóstico precoz que conduzca a mejor calidad de vida y a evitar las secuelas que dicha entidad pueda producir.

**DeCS:** COLESTEROL/METABOLISMO, SMITH-LEMLI-OPITZ, 7-DEHIDROCOLESTEROL REDUCTASA.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Smith-Lemli-Opitz Syndrome is the most frequent of the congenital errors of cholesterol metabolism. It is a rare disease of low prevalence, its early diagnosis is essential to guarantee the quality of life.

**Case report:** a 10-year old child living in Pinar del Rio province, attending Clinical Genetics Office was referred from the municipal service for presenting dysmorphic signs and delayed psychomotor development. He is diagnosed with Smith-Lemli-Opitz syndrome. Biochemical and molecular studies are described, as well as the follow-up protocol of the disease.

**Conclusion:** it is important to discern the Smith-Lemli-Opitz syndrome to set up an early diagnosis that leads to a better quality of life and to avoid the sequelae that this disease can provoke.

**DeCS:** CHOLESTEROL/METABOLISM; SMITH-LEMLI-OPITZ, 7-DEHIDROCOLESTEROL REDUCTASA.

## INTRODUCCIÓN

Los lípidos son beneficiosos y necesarios para mantener sano el organismo, ya que ellos cumplen en términos generales funciones estructurales, sobre todo a nivel celular y de membranas en todo el cuerpo. <sup>1</sup>

El colesterol es un esteroide (lípidos) que se encuentra en los tejidos corporales y en el plasma sanguíneo de los vertebrados. Se presenta en altas concentraciones en el hígado, médula espinal, páncreas y cerebro, es imprescindible para la vida animal por sus numerosas funciones: es un componente muy importante de las membranas plasmáticas de los animales, precursor de la vitamina D, precursor de las hormonas sexuales, corticoesteroidales de las sales biliares y de las balsas de lípidos. <sup>1</sup>

En 1994 se descubrió la relación del síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) con el metabolismo del colesterol. En esta entidad hay una deficiencia de la enzima que transforma el 7-dehidrocolesterol en colesterol. Por tanto, se describen concentraciones significativamente bajas de colesterol en sangre y un incremento de más de 1 000 veces de los niveles de 7-dehidrocolesterol. <sup>2</sup>

El SLOS ocurre con relativamente elevada frecuencia, aproximadamente un enfermo de entre 20 000 a 30 000 nacimientos en las poblaciones del norte y centro de Europa. Por lo que se considera una enfermedad rara de muy baja prevalencia. <sup>2</sup>

En la clínica de este síndrome destacan la sindactilia entre el segundo y el tercer dedo del pie, la microcefalia, el retraso mental, la micrognatia y la fisura palatina. Asimismo, aparecen con mucha frecuencia alteraciones genitales, y malformaciones en otros órganos. <sup>1</sup>

Se presenta un caso con síndrome de Smith-Lemli-Opitz en el que se definen sus características clínicas, bioquímicas y genéticas.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Niño residente en la provincia de Pinar del Río, municipio Guane, de 10 años de edad, que acude a consulta de Genética Clínica remitido desde el servicio municipal por presentar signos dismórficos y retardo del desarrollo psicomotor.

### Examen dismorfológico

Cráneo y cara: microcefalia, desproporción cráneo-cara, ptosis palpebral bilateral, micrognatia, nariz pequeña y antevertida, orejas de baja implantación y rotación posterior, úvula bifida (Figura 1).



**Figura 1.** Dismorfias cráneo facial

Cardiovascular: drenaje anómalo de venas pulmonares y comunicación interventricular (operado).

Sistema osteomioarticular: baja talla, disminución del panículo adiposo. Asimetría de ambos miembros inferiores, clinodactilia del quinto dedo de ambas manos, sindactilia entre el segundo y tercer dedo de ambos pies en forma de Y (Figura 2).



**Figura 2.** Sindactilia entre segundo y tercer dedo de los pies en forma de Y.

Genitales: hipospadia

Otros: discapacidad cognitiva moderada a severa, hiperactividad.

### **Exámenes complementarios**

Estudio bioquímico mediante cromatografía de capa fina: presencia de 7-dehidrocolesterol y 8-dehidrocolesterol elevados en plasma.

Estudio molecular: Métodos ARMS y PCR-RFLP, mutación IVS 8-1 G-C

## DISCUSIÓN

El colesterol se presenta en altas concentraciones en el hígado, médula espinal, páncreas y cerebro. El nombre de «colesterol» procede del griego, kole (bilis) y stereos (sólido), por haberse identificado por primera vez en los cálculos de la vesícula biliar por Michel Eugène Chevreul quien le dio el nombre de «colesterina», término que solamente se conservó en el alemán (Cholesterin).<sup>3</sup>

La biosíntesis del colesterol tiene lugar en el retículo endoplasmático liso de todas las células de los animales vertebrados.<sup>4</sup> En el organismo existen dos fuentes del colesterol: la endógena y la exógena. La fuente endógena procede de las células del organismo, casi todas tienen la capacidad de sintetizar colesterol. La fuente exógena del colesterol se obtiene a través de la dieta, de la cual se ingiere una cantidad variable de este.<sup>3,4</sup>

La 7-dehidrocolesterol reductasa es una enzima que cataliza la producción de colesterol por medio de la reducción del doble enlace C7=C8 del 7-dehidrocolesterol (7-DHC) usando NADPH como cofactor. En los humanos esta enzima está codificada por el gen DHCR7 localizado en el cromosoma 11. La proteína tiene una longitud de 475 aminoácidos, un peso molecular de 54,5 kDa, y se expresa sobre todo en las células de las glándulas suprarrenales, el hígado, los testículos y el cerebro.<sup>5</sup>

Deficiencias en esta enzima se correlacionan con el síndrome de Smith-Lemli-Opitz o también conocido como síndrome SLO o síndrome RSH. El SLOS es un desorden frecuente del metabolismo de los esteroides con malformaciones congénitas características y dismorfias, ambos elementos están presentes en este paciente. Todos los pacientes sufren discapacidad cognitiva. Los niños con SLOS tienen altos niveles de 7-DHC (como se reporta en esta presentación) y bajos niveles de colesterol.<sup>6-8</sup>

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz afecta por igual a hombres y a mujeres, aunque se diagnostica más fácilmente en varones, ya que las malformaciones genitales son más visibles que en las mujeres, tal y como se presenta en este caso la hipospadia.

Actualmente se han encontrado en el gen DHCR7 más de 130 mutaciones relacionadas con el síndrome.<sup>11</sup> Estas mutaciones en el gen DHCR7 son heredadas con un patrón autosómico recesivo, esto significa que una persona, para presentar el síndrome, debe haber heredado el gen mutado por parte de los dos padres. Si sólo lo recibe de uno de los padres, no presentará la enfermedad, pero sí podría ser portadora y transmitirla en el futuro.<sup>10</sup>

### Diagnóstico clínico

Los criterios clínicos no están bien establecidos para el SLOS. Un conjunto de anomalías lo pueden sugerir, pero las más comúnmente aceptadas son las siguientes:

- Características faciales: microcefalia, frente estrecha, pliegues epicánticos, ptosis palpebral, micrognatia, nariz pequeña y antevertida e implantación baja de las orejas, paladar fisurado).
- Sindactilia del 2-3 dedo de los pies en forma de Y.
- Retardo del crecimiento, baja talla, discapacidad intelectual, anomalías genitales como hipospadia y/o criptorquidia, polidactilia postaxial, problemas de conducta.<sup>9,11</sup>

### Exámenes para el diagnóstico

Concentraciones séricas de 7-DHC: en estos pacientes se encuentra elevado.

Concentraciones séricas de colesterol: se presenta la hipocolesterolemia.

Estudio de las mutaciones:

En el reporte de este caso le fueron realizados estos estudios, coincidiendo con las alteraciones reportadas.

## Protocolo para el seguimiento en consultas

Las consultas para el manejo y seguimiento de estos casos deben estar integradas por el pediatra, genetista, psicólogo, trabajador social, defectólogo, nutricionista, y deben evaluarse los siguientes aspectos:

- Examen físico: haciendo especial énfasis en las mensuraciones generales, o sea, una evaluación antropométrica general.
- Evaluación neurológica, oftalmológica, cardiovascular, musculo-esquelética, genitourinaria, gastrointestinal, asesoramiento nutricional y evaluación auditiva.<sup>8, 11</sup>

## CONCLUSIONES

Es importante el conocimiento del síndrome de Smith-Lemli-Opitz para garantizar un diagnóstico precoz que conduzca a mejor calidad de vida y a evitar las secuelas que dicha entidad pueda producir.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martos Silvan C. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: Síntomas, Causas y Tratamiento [Internet] 2017 [Citado Enero 2017]. Disponible en: <http://www.lifeder.com/sindrome-smith-lemli-opitz/>
2. Jiménez Ramírez A, Valdivia Alfaro R, Hernández González L, León Corrales L, Machín Valero Y, Torrecilla, L. Síndrome de Smith Lemli Opitz. Presentación de un caso con diagnóstico bioquímico. Gaceta Médica Espirituana [Internet] 2001 [Citado en Enero de 2017]; 3(3): [Aprox. 4p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.3.\(3\)\\_06/p6.html](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.3.(3)_06/p6.html)
3. Kelley RI, Kratz L. Cholesterol synthesis disorders. In: Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic diseases, [Internet]. 2014. [Citado en Enero de 2017]; [Aprox. 15p.]. Disponible en: [https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-40337-8\\_36.pdf](https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-642-40337-8_36.pdf)
4. Tint GS, Irons M, Elias ER, Batha AK, Frieden R et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. N Engl J Med. [Internet]. (1994). [Citado en Enero de 2017]; 330: [Aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199401133300205#Top=&t=articleTop>
5. 7-DEHYDROCHOLESTEROL REDUCTASE; DHCR7. OMIM#602858. On line mendelian inheritance in man [Internet] 2017 [Citado Enero 2017]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/602858>
6. Opitz JM, Furtado LV. The RSH/"Smith Lemli Opitz" syndrome: Historical footnote. Am J Med Genet. [Internet]. 2012. [Citado en Enero de 2017]; 160C(4): 242:249 [Aprox. 7p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31341/full>
7. Nowaczyk MJM, Irons M. Smith Lemli Opitz syndrome: phenotype, natural history and epidemiology. Am J Med Genet. [Internet]. 2012. [Citado en Enero de 2017]; 160C(4): 250-262 [Aprox. 7p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31343/full>
8. SMITH-LEMLI-OPITZ SYNDROME; SLOS. OMIM# 270400. On line mendelian inheritance in man: [Internet] 2017 [Citado Enero 2017]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/270400>

9. Witsch-Baumgartner, M., &Lanthaler, B. Birthday of a syndrome: 50 years anniversary of Smith–Lemli–Opitz Syndrome. *European Journal of Human Genetics*. [Internet]. 2014. [Citado en Enero de 2017]; 23(3): 277-8 [Aprox. 2p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/ejhg/journal/v23/n3/full/ejhg201487a.html>
10. Ellingson MS, Wick MJ, White WM, Raymond KM, Saenger AK et al. Pregnancy in an individual with mild Smith-Lemli-Opitz syndrome. *ClinGenet*. [Internet]. 2014. [Citado en Enero de 2017]; 85(5): [Aprox. 2p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883898/>
11. Nowaczyk MJM. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *GeneReviews*. [Internet] 2013 [Citado en Enero de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>