



Trabajo Original

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández Policlínico Comunitario Área Centro Sancti Spiritus

Síndrome de Smith Lemli Opitz. Presentación de un caso con diagnóstico bioquímico.

Syndrome of Smith-Lemli-Opitz. Presentation of a case with biochemical diagnosis.

Dr. Alfredo Jiménez Ramírez, Dra. Raisa Valdivia Alfaro, Dra. Lay Hernández González, Dra. Ladis León Corrales, Dra. Yakelín Machín Valero, Dra. Liliana Torrecilla

RESUMEN

Se reporta un caso del Síndrome de Smith – Lemli – Opitz, en una niña de 4 años, con confirmación clínica y bioquímica (cromatografía de gases), por lo que sería el primer caso confirmado de esta patología en Cuba. Es una enfermedad autosómica dominante, y se produce por un déficit de la enzima 7 dehidrocolesterol reductasa, que cataliza el último paso del metabolismo del colesterol. Tiene una incidencia estimada de 1: 20 000 a 1: 60 000 nacimientos. Se realiza una revisión bibliográfica al respecto por lo poco conocida que es esta enfermedad.

DeCS: SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ, CROMATOGRAFIA DE GASES

SUMMARY

A case of Smith's Syndrome - Lemli - Opitz is reported in a 4 year-old girl, with clinical and biochemical confirmation (gas chromatography). This is probably the first confirmed case of this pathology in Cuba. It is a dominant autosomal disease, and develops from a deficit of the 7-dehydrocholesterol reductase enzyme that catalyzes the last step of cholesterol metabolism. It has an estimated incidence of 1: 20 000 to 1: 60 000 births. A bibliographical review is made in this respect as very little is known about this disease.

MeSH: SMITH-LEMLI-OPITZ SYNDROME, CHROMATOGRAPHY, GAS

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Smith Lemli Opitz (SLO) fue descrito por primera vez en 1964 por los investigadores del que toma dicho nombre, por hallazgos clínicos similares encontrados en 3 pacientes, llamándose inicialmente Síndrome RSH (por la iniciales de los 3 niños estudiados), y con este nombre aún puede encontrarse en bibliografías¹. Es un error congénito del metabolismo, de herencia autosómico dominante. Estudios del mapeo genético humano demostraron en 1993 que en el SLO la base etiológica se encuentra localizado en el cromosoma 11q 12-13 y es causado por mutaciones en el gen de la 7-dehidrocolesterol reductasa, que cataliza la conversión del 7-dehidrocolesterol en colesterol^{1,2,3,4}. La frecuencia estimada es de 1/20 000 a 1/40 000 nacimientos en países donde se ha estudiado a profundidad el síndrome (Estados Unidos, Gran

Bretaña); sin embargo en Asia y África los reportes indican una incidencia de 1/100 000 a 1/200 000,6,7.

Características clínicas del SLO

Las características clínicas del síndrome son variadas, fundamentalmente localizadas a nivel de la cara, miembros y genitales, aunque pueden afectar a cualquier aparato o sistema^{1,8,9,10,11,12}, de manera didáctica, se resume a continuación:.

Más del 50 % de los pacientes:

- Retraso mental (100%)
- Microcefalia (90%)
- Retardo en el desarrollo físico postnatal
- Sindactilia cutánea 2-3 dedos de los pies (<95 %)
- Ptosis palpebral (70 %)
- Micrognatia
- Orejas de baja implantación
- Paladar hendido (50 %)
- Microglosia
- Nariz corta y narinas en anteversión
- Engrosamiento de los arcos alveolares
- Criptorquidia
- Hipospadia (70 %)
- Hipotonía
- Trastornos en la alimentación
- Trastornos en la conducta

Del 10 al 50 % de los pacientes:

- Cataratas
- Polidactilia postaxial
- Crecimiento intrauterino retardado
- Defectos cardíacos (persistencia del conducto arterioso, anomalías de la pared interventricular, etc.)
- Displasia quística renal
- Enfermedad de Hirschprung (15 %)
- Enfermedad colestásica hepática
- Hiperplasia adrenal
- Anomalías en la lobulación pulmonar
- Pies equinovaros
- Estenosis pilórica (15 %)
- Genitales ambiguos
- Hipoplasia del cuerpo calloso
- Fotosensibilidad
- Agenesia renal
- Hiperhidrosis
- Acrocianosis

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico prenatal puede realizarse a través de la determinación de bajos niveles de estriol materno (sérico, urinario, amniótico); por amniocentesis o biopsia de vellosidades corionicas^{13,14,15}; puede encontrarse también disminuido el 7 dehidrocolesterol y el colesterol en el líquido amniótico^{1,16,17}. Ultrasonográficamente pueden encontrarse hallazgos sugestivos (oligoamnios, malformaciones propias de la enfermedad, sobre todo aquellos ultrasonidos Doppler en tercera dimensión). Algunos estudios revelan niveles bajos de alfafeto proteína^{18,19}.

El diagnóstico bioquímico de la enfermedad se basa en la demostración por medio de cromatografía de gases/espectrometría de masas, de niveles incrementados de 7-dehidrocolesterol y disminuidos de colesterol^{1,20}.

TRATAMIENTO

Actualmente se emplea un tratamiento sustitutivo con colesterol dietético (altas dosis de colesterol: 300 mgs/kg/día, preferentemente alimentos naturales como vísceras (cerebro, riñón, hígado), carnes, huevo, o colesterol purificado que mejora notablemente la calidad de vida de estos pacientes¹.

DESARROLLO

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino, nacido a término con peso de 2540 gramos, talla: 45 cm, CC: 32 cm.

Desde el periodo neonatal presentó serias dificultades en la alimentación, dadas por pobre succión, desinterés por los alimentos y abundantes reflujos, presentándose estado de desnutrición así como sepsis urinaria.

Examen físico:

Craneofacial: microcefalia, micrognatia, paladar blando hendido, engrosamiento y rugosidad de los arcos alveolares, malposición dentaria, orejas bajas y de rotación posterior, ptosis palpebral, estrabismo, narinas en anteversión.

Manos: implantación proximal del pulgar, acortamiento asimétrico de los dedos, hipoplasia de las eminencias hipotenares.

Pies: sindactilia cutánea entre los dedos 2 y 3, acortamiento del quinto dedo, pies planos - valgos.

Retardo notable del desarrollo psicomotor.

Retardo del desarrollo físico (peso y talla en el tercer percentil para la edad, en varias ocasiones por debajo de este)

Trastornos de la conducta (agresividad, autolesión, trastornos del sueño, llanto fácil)

No malformaciones de órganos internos hasta el momento.

Estudio bioquímico

Colesterol: 84 mg/dl

7- Dehidrocolesterol: 12 mg/dl (Rango de normalidad < 0.2 mg/dl)

8- Dehidrocolesterol: 12 mg/dl (Rango de normalidad < 0.2 mg/dl)

Método: Cromatografía de gases/ espectrometría de masas.

TRATAMIENTO

Se indicó un tratamiento sustitutivo con colesterol dietético a dosis de 100 mg/kg/día. El alimento más empleado es el huevo (yema de huevo hervida), además de vísceras (cerebro, riñón, hígado) y carnes.

Se trabaja también en la rehabilitación física y en la estimulación de la actividad psíquica, tratamiento que consideramos muy importante ya que gracias a este actualmente la niña, reconoce a los familiares, come sola, camina con andador, se observa mejoría de la conducta, las curvas de peso y talla son normales para la edad y la de circunferencia cefálica va en aumento, el reflujo es ocasional y ha disminuido la frecuencia de infecciones.

Es importante destacar que todos estos pasos positivos en la conducta de la niña que han permitido su mejor inserción a la familia y sociedad, han sido después de realizado el diagnóstico e impuesto el tratamiento dietético. El apoyo psicológico y rehabilitador a la paciente y familiares por parte del médico de la familia, ha constituido la columna vertebral de esta situación.

DISCUSIÓN

Es una enfermedad relativamente poco frecuente, pero estudios genéticos realizados en la provincia sugieren que al menos en Cuba, existen entre 100 – 120 casos, sin diagnóstico ni tratamiento.

El tratamiento es crítico para la supervivencia y mejoría de la calidad de vida, es por ello la importancia de un diagnóstico confirmado como en el caso que ocupa. La expectativa de vida de estos pacientes es baja, por las complicaciones que traen aparejadas las diversas malformaciones del síndrome.

En la provincia se está montando una prueba cualitativa que permitirá en un futuro el diagnóstico de la enfermedad a un bajo precio; el diagnóstico confirmativo de nuestra paciente fue posible gracias a la ONG “The SLO Foundation for Research Funding” de Estados Unidos, ya que la cromatografía de gases/espectrometría de masas es altamente costosa y no se realiza actualmente en Cuba. El Servicio de Genética de la provincia se puede considerar como la “casa matriz” en los estudios del síndrome.

Nota: Agradecemos el apoyo brindado por el servicio de Genética Comunitaria para la realización de esta investigación, en especial a la Dra. Diana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kelly R, Henneka MR. The Smith Lemli Opitz Syndrome. Review article. *Med Genet* 2000;37:321-335.
2. Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Barra AK. Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Lancet* 1993;341:1414.
3. Wassif CA, Maslen C, Kachilelc-Linjewile S, et al. Mutations in the human sterol delta7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am Hum Genet* 1998;63:55-9.
4. Waterham HR, Wijburg FA, Hennekam RCM, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase gene. *Am Hum Genet* 1998; 63:329-38.
5. Tsukahara M, Fujisawa K, Yamamoto K, et al. Smith-Lemli-Opitz Syndrome in Japan. *Am J Med Genet* 1998;75:11819.
6. Hanissian AS, Summitt RL. Smith-Lemli-Opitz syndrome in a negro child. *Pediatr* 1969;74:303-5.
7. Verma IC, Ghai OP. Smith-Lemli-Opitz syndrome in an Indian child. *Indian J Pediatr* 1971;8:221-2.
8. Kelley RI. Editorial. A new face for an old syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 68:251-6.
9. Gracia I, Nieto JA, Nistal M, et al. Asociación de aniridia con tumor embrionario no renal (gonadoblastoma) en niño con Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. *An Esp Pediatr* 1976; 9:19-24.
10. Ruvalcaba BHA, Reichert A, Smith DW. Smith-Lemli-Opitz syndrome. Case report. *Arch Dis Child* 1968;43:6203.
11. Patterson K, Toomey KE, Chandra RS. Hirschsprung disease in a 46XY phenotypic infant girl with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr* 1983;103:425-7.
12. Kim EH, Boutwell WC. Smith-Lemli-Opitz syndrome associated with Hirschsprung disease, 46XY female karyotype, and total anomalous pulmonary venous drainage. *J Pediatr* 1985;106:861.
13. Stewart FJ, Nevin NC, Doman JC. Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1995;56: 286-7.
14. McGaughan JM, Clayton PT, Mills KA, Rimmer S, Moore L, Donnai D. Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1995;56:269-271.
15. Black DP, McCorkie D, Stanley WS, et al. Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz Syndrome in pregnancy with low maternal serum oestriol and sex reversed fetus. *Prenat Diagn* 1999;19(1):68-71.
16. Rossiter JP, Holman KJ, Kelley RL. Smith-Lemli-Opitz syndrome: prenatal diagnosis by quantification of cholesterol precursors in amniotic fluid. *Am J Med Genet* 1995; 56:272-275.
17. Tint G, Abuelo D, Cordier M, et al. Fetal Smith-Lemli-Opitz Syndrome can be detected accurately and reliably by measuring amniotic fluid dehydrocholesterol. *Med Genet* 1998;7(18):651-658.
18. Kratz LE, Kelley RI. Prenatal diagnosis of the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1999;82:376-381.
19. Lalaha F, Salmona F, Fogliani S, et al. Prenatal diagnosis of genetic Syndromes may be facilitated by serendipitous findings of fetal blood sampling. *Prenat Diagn* 1998;5(8):834-837.
20. Kelley RI. Diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome by gas chromatography/mass spectrometry of 7-dehydrocholesterol in plasma, amniotic fluid and cultured skin fibroblasts. *Clin Chim Acta* 1995; 236:45-58.