

# SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

I. Arroyo Carrera

Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Servicio Extremeño de Salud. Cáceres.

## Summary

### Title: Smith-Lemli-Opitz syndrome.

The Smith-Lemli-Opitz syndrome is an autosomal recessive multiple congenital anomaly/mental retardation pattern caused by an inborn error of cholesterol metabolism. Deficient cholesterol synthesis is caused by inherited mutations of 7-dehydrocholesterol reductase gene, that catalyzes the final step of the pathway: the conversion of 7-dehydrocholesterol to cholesterol. To date, more than 125 different mutations have been identified and more than 750 patients have been reported with an extremely broad clinical spectrum.

This paper describes two patients with a neonatal diagnosis and reviews the syndrome with special insights into genetics, pathogenesis, diagnosis, prenatal included, and treatment.

## Introducción

Aunque el colesterol es fundamentalmente conocido por sus efectos perjudiciales para la salud, es necesario para múltiples funciones celulares y para el desarrollo embrionario normal. Desde el descubrimiento en 1993,<sup>1</sup> de que el síndrome de Smith-Lemli-Opitz está originado por un déficit de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa (3 $\beta$ -hidroxiesterol  $\Delta$ 7-reductasa; DHCR7; EC 1.3.1.21), se ha ido ampliando el número de alteraciones de la biosíntesis del colesterol que ocasionan síndromes malformativos congé-

nitos. Hasta la fecha se han descrito seis que son producidos por deficiencias de enzimas específicas en la vía de síntesis post-esqualeno que forma colesterol a partir del lanosterol<sup>2-4</sup> que son: la displasia HEM o de Greenberg (OMIM 215140), el síndrome CHILD (OMIM 308050), el síndrome de Conradi-Hünermann o condrodisplasia punteada tipo 2 (OMIM 302960), latosterolosis (OMIM 607330), desmosterolosis (OMIM 602398) y el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) (OMIM 270400) (Tabla 1 y Figura 1).

De manera simultánea al reconocimiento del origen de estas patologías, se han ido ampliando nuestros conoci-

TABLA 1

### ENFERMEDADES POR ALTERACIÓN EN LA BIOSÍNTESIS POST-ESQUALENO DEL COLESTEROL

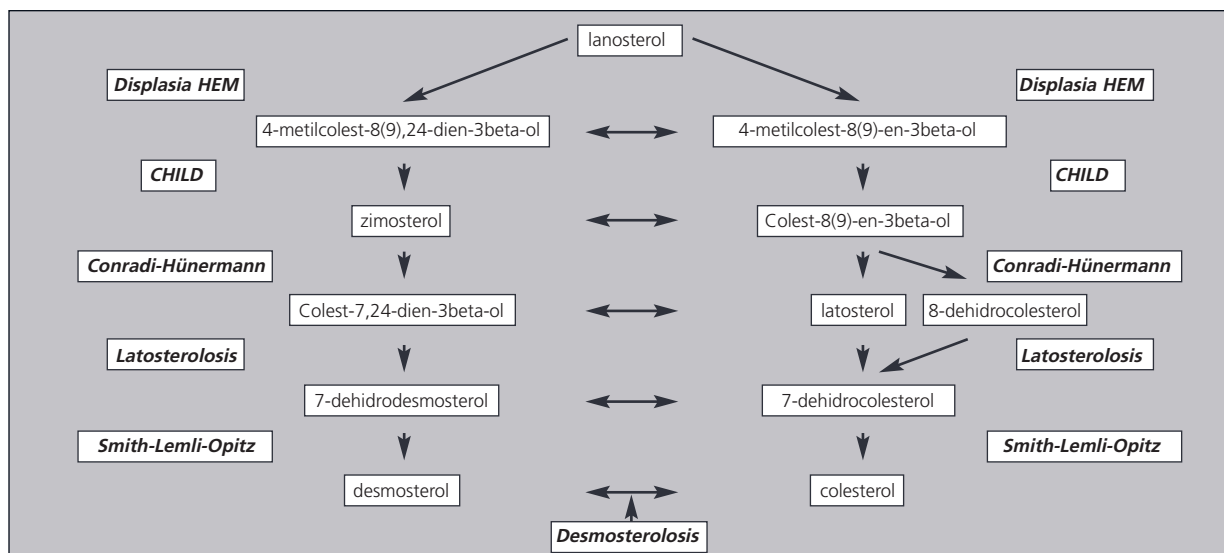
ENFERMEDAD	OMIM	HERENCIA	ENZIMA	GEN	CROMOSOMA
Displasia HEM o de Greenberg <sup>1</sup>	215140	AR	3 $\beta$ -hidroxiesterol- $\Delta$ 14 reductasa	LR	1q32
Síndrome CHILD <sup>2</sup>	308050	Ligada a X	3 $\beta$ -hidroxiesterol deshidrogenasa	NSDHL	Xq28
Síndrome de Conradi-Hünermann <sup>3</sup>	302960	Ligada a X	3 $\beta$ -hidroxiesterol- $\Delta$ 8, 7 reductasa	EBP	Xp11
Latosterolosis	607330	AR	3 $\beta$ -hidroxiesterol- $\Delta$ 5 reductasa	SC5D	11q23
Desmosterolosis	602398	AR	3 $\beta$ -hidroxiesterol- $\Delta$ 24 reductasa	DHCR24	1p33-31
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	270400	AR	3 $\beta$ -hidroxiesterol- $\Delta$ 7 reductasa	DHCR7	11q13

<sup>1</sup> HEM, *hydrops-ectopic calcification-moth-eaten* (hidrops-calcificaciones ectópicas-aspecto radiológico apollinado).

<sup>2</sup> CHILD, *congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma and limb defects* (hemidysplasia congénita, eritrodermia ictiosiforme y defectos de miembros).

<sup>3</sup> CDPX2, condrodisplasia punteada tipo 2.

FIGURA 1. Biosíntesis post-esqualeno del colesterol con las enfermedades resultantes de las alteraciones en los pasos enzimáticos.



mientos acerca del papel esencial que tiene el colesterol en la embriogénesis, en especial en la formación del cerebro. El colesterol es un regulador muy importante de las propiedades de las membranas de las células eucariotas de las que forma parte<sup>5</sup>, y es un precursor de los ácidos biliares, las lipoproteínas y las hormonas esteroideas. Además, es necesario para la activación de las proteínas hedgehog, muy importantes durante las primeras fases de la embriogénesis. Se cree que éste es un mecanismo patogénico implicado en el origen de los rasgos dismórficos presentes en estas patologías<sup>6-7</sup>.

Aunque la alteración de las vías morfogenéticas como la hedgehog están implicadas en la patogénesis del fenotipo de estos síndromes, hay otros mecanismos que también intervienen. Por ejemplo la función del colesterol en la sinaptogénesis, que es independiente de la vía hedgehog<sup>8</sup>; y, probablemente, existen otras vías patogénicas todavía no conocidas.

## Casos Clínicos

### Caso 1

Varón, producto de la 1ª gestación de una madre de 39 años de edad, y un padre de 40 que son consanguíneos (la abuela materna del recién nacido y el abuelo paterno son primos hermanos). No tienen antecedentes familia-

res de defectos congénitos. El embarazo, que fue controlado, presentó una metrorragia en el tercer mes, una candidiasis vaginal tratada en el 5º mes, y no hubo exposición conocida a tóxicos y/o teratógenos, aunque la madre tuvo diabetes gestacional no insulino-dependiente. El reconocimiento de los primeros movimientos fetales se realizó con más de 5 meses, pero la madre no sabe valorar retrospectivamente su intensidad. Se realizó amniocentesis por la edad y el resultado fue normal (46,XY). Ecografías prenatales normales. Parto hospitalario, inducido, presentación cefálica. Apgar 1' = 8. 5' = 9. Edad gestacional 41 + 3/7 semanas. Peso 2.940 g (P 25). Talla 48 cm (P 25). Perímetro cefálico 32 cm (P 10).

Al nacimiento se observa una frente estrecha, ptosis palpebral, narinas antevertidas (Figuras 2, 3 y 4), fisura palatina en línea media que afecta a paladar blando (Figura 5), leve micrognatia, pliegue palmar único transversal bilateral (Figura 6), sindactilia cutánea parcial que afecta a 1ª y 2ª falange de los dedos 2º-3º de ambos pies que muestran una forma de uve (Figura 7) e hipospadias escrotal (Figura 8). Presenta dificultad para la alimentación desde el nacimiento precisando aporte por sonda nasogástrica.

Ante la sospecha clínica del síndrome de Smith-Lemli-Opitz, se realiza determinación de colesterol en el laboratorio del hospital, obteniéndose niveles bajos (65 mg/dL). Con este dato se inicia suplemento de la alimentación con colesterol exógeno (Cholesterol module®) a dosis inicial de 80 mg/kg/día, y se envían muestras para estudio de la vía metabólica: colesterol 0,7 mmol/L (valores normales: 1,7 -

FIGURA 2. Fenotipo craneofacial (visión de frente).



FIGURA 3. Fenotipo craneofacial (visión de perfil).



FIGURA 4. Narinas antevertidas.

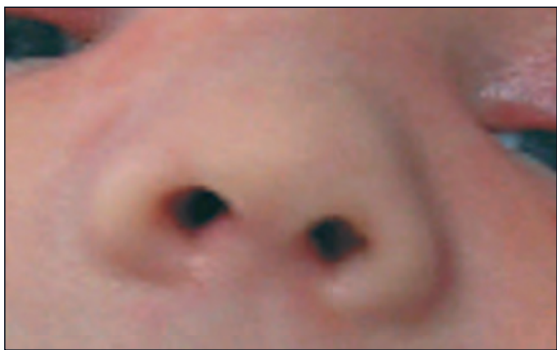


FIGURA 5. Fisura palatina.



FIGURA 6. Pliegue palmar único transverso.



FIGURA 7. Sindactilia cutánea parcial 2º-3º dedo de ambos pies.



FIGURA 8. Anomalia genital (hipospadias escrotal)..



6,6 mmol/L), 7-dehidrocolesterol 131,3 micromol/L (valores normales: 0 - 7,5 micromol/L) y beta-colesterol 205,2 micromol/L (valores normales: 2,0 - 12,6 micromol/L).

Pruebas complementarias realizadas: en la ecocardiografía-doppler se objetiva una comunicación interauricular tipo ostium secundum sin repercusión hemodinámica. Las ecografías cerebral y renal neonatal no presentan hallazgos patológicos. En el ECEMC se realizó el cariotipo de alta resolución (550-850 bandas), y el análisis de telómeros con técnicas de FISH, con resultados normales (46,XY. ish Multiprobe-T). Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral realizados a los 4 meses de edad, mostraron una hipoacusia grave bilateral de tipo neurosensorial.

En el estudio del gen para la 7-dehidrocolesterol reductasa (DHCR7) se encontró que el paciente es homocigoto para la mutación G410S. En el estudio de los padres se demostró que ambos son portadores heterocigotos de la misma mutación G410S, que es lo esperado siendo consanguíneos.

La exploración neurológica fue patológica desde el nacimiento, con hipotonía e hipoactividad. Evolutivamente, muestra afectación profunda del desarrollo, presentando una tetraparesia espástica con desconexión del medio y epilepsia difícil de controlar. Presenta también microcefalia progresiva con perímetro cefálico ya inferior al percentil 3 a los 2 meses de vida, y 41,5 cm (- 6,5 cm respecto a percentil 3) en el control a los 31 meses.

Precisó aumento progresivo del suplemento exógeno de colesterol, hasta 200 mg/kg/día a los 7 meses, para conseguir cifras de colesterol en el límite inferior de la normalidad para su edad, que luego fue posible disminuir. Buen crecimiento ponderal que llegó al percentil 97 a los 19 meses de edad, con talla simultánea en el percentil 25, se realizó restricción posterior del aporte calórico. En último control, a los 31 meses de vida, el peso se encuentra en el percentil 50-75, y la talla por debajo del percentil 3.

Entre sus procesos intercurrentes destaca un fracaso multiorgánico con shock hipovolémico y cardiogénico secundario a deshidratación hipernatrémica a los 7 meses de vida.

## Caso 2

Mujer (clínicamente), producto de la cuarta gestación (un aborto espontáneo y dos hijos sanos) de padres rumanos de etnia no gitana, que no reconocen consanguinidad, ambos de 39 años de edad. No refieren historia familiar de defectos congénitos. La gestación fue controlada de forma incompleta, con una ecografía al 4º mes que era estructuralmente normal aunque con decalaje de 1-2 semanas en el crecimiento fetal. No se realiza nuevo control ecográfico hasta la semana 36 observándose edema nucal y ante-

brazos cortos. Se realizó una cesárea por presentación de nalgas. Edad gestacional 40 + 4/7 semanas. Apgar 1' = 7. 5' = 10. Peso 2.700 g (P 10-25). La talla fue de 44 cm (< P 10), y el perímetro cefálico de 35 cm (P 75).

El fenotipo al nacimiento mostró una talla corta con cuello muy corto y piel redundante en nuca (Figuras 9 y 10), nariz pequeña con narinas antevertidas (Figura 11), dos zonas redondeadas de aplasia cutis en vertex menores de 1 cm de diámetro cada una (Figura 12), fisura de paladar blando en línea media, microrretrognatia con encías hipertróficas, lengua pequeña y glosoptosis, pequeñas lesiones a nivel sublingual lateral compatibles con hamartomas, polidactilia postaxial de la mano izquierda con dos dedos extra hipoplásicos, camptodactilia de 2º dedo y pliegue palmar único transversal (Figura 13); la mano derecha, sin polidactilia, presenta camptodactilia de 2º dedo y pliegue palmar único transversal. El pie derecho tiene una polidactilia postaxial y en ambos pies se observa una sindactilia cutánea parcial entre los dedos 2º-3º que tienen forma de uve (Figura 14). Los genitales externos son femeninos normales con ligera hipoplasia de labios menores e introito (Figura 15), fosita coxígea con fondo no visualizable, tejido subcutáneo grueso de forma generalizada con mínimo edema y empastamiento a la movilidad articular sin artrogriposis. Neurológicamente se observa gran hipoactividad con exploración patológica.

Se realiza un análisis del colesterol en el laboratorio del hospital que muestra cifras muy bajas (38 mg/dL). Se enviaron muestras para cuantificación de metabolitos precursores, cuyos resultados mostraron un valor para el 7-dehidrocolesterol de 227,55 micromol/L (valores normales: 0 - 7,5 micromol/L).

Pruebas complementarias: ecografía cerebral, abdominal y ecocardiografía-doppler sin hallazgos patológicos. El cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) realizado en el ECEMC fue 46,XY, masculino normal (Figura 16).

El paciente muestra un deterioro clínico progresivo desde el nacimiento, con fallecimiento a los 5 días de vida. Los padres no autorizaron la necropsia, por lo que no disponemos de material para estudio genético, que no pudo realizarse en sangre del paciente.

## Discusión

El SSLO fue descrito por primera vez en 1964 por estos autores, de los que recibe su nombre<sup>9</sup>, en tres varones no relacionados que presentaban una combinación similar de defectos congénitos. El descubrimiento, en el año 1993, del déficit de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa como el factor causal del síndrome<sup>1,10</sup> convirtió al SSLO en el primer

FIGURA 9. Aspecto fenotípico general.



FIGURA 10. Fenotipo craneofacial.



FIGURA 11. Narinas antevertidas.

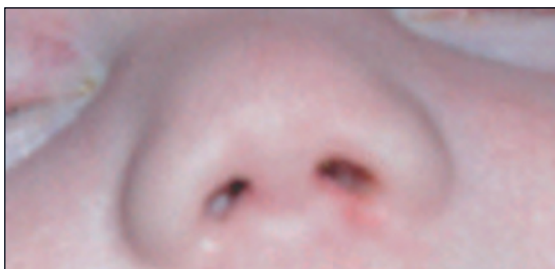


FIGURA 12. Zonas de aplasia cutis en vértex.



FIGURA 13. Polidactilia postaxial en mano izquierda.



FIGURA 14. Sindactilia cutánea parcial 2º-3º dedos de ambos pies + polidactilia postaxial del pie derecho.



FIGURA 15. Genitales externos femeninos, normales con ligera hipoplasia de labios menores e introito.



patrón malformativo congénito conocido debido a un error congénito del metabolismo. El gen que codifica esta enzima está localizado en 11q<sup>12-13</sup>, y tres grupos describieron de forma simultánea mutaciones en pacientes con el síndrome<sup>11-13</sup>. Desde entonces, se han descrito más de 125 mutaciones diferentes en más de 700 pacientes<sup>14-17</sup>.

FIGURA 16. Cariotipo del Caso 2, realizado en el ECEMC. Fórmula cromosómica: 46,XY (inversión sexual).



### Diagnóstico Genético.

#### Frecuencia de las mutaciones

Como en la mayoría de las enfermedades con herencia autosómica recesiva, aproximadamente el 85% de las mutaciones descritas<sup>14</sup> son por error de sentido (misense), aunque también se han identificado con menor frecuencia mutaciones nulas (sin sentido, defectos de la transcripción alternativa -splicing-, inserciones y deleciones) y un pequeño número de casos con una única mutación. Estas mutaciones se encuentran en todas las regiones codificantes y la mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, es decir portan diferentes mutaciones en los dos alelos del gen.

Las mutaciones más frecuentes descritas son las siguientes: IVS8-1G>C (27,3%), originaria de las Islas Británicas, T93M (10,4%) originaria del Mediterráneo, W151X (5,7%) y V326L (4,8%) ambas de origen centroeuropeo y R404C (4,5%). Estas cinco mutaciones representan el 50-60% de

los alelos mutados descritos<sup>14,17</sup> y su frecuencia en los diferentes países refleja claramente las migraciones poblacionales en el tiempo.

La frecuencia en 20 pacientes españoles<sup>16</sup> es del 30% de los alelos mutados con la mutación IVS8-1G>C, 23% T93M y 10% F302L. La mutación encontrada en el caso 1 (G410S) estaba presente en el 7,5% de los alelos de esa serie publicada<sup>16</sup>.

#### Características epidemiológicas del SSLO

Ambos sexos se afectan por igual, aunque están descritos más varones, probablemente por el reconocimiento más fácil de su anomalía genital. El SSLO es una de las anomalías más frecuentes con herencia autosómica recesiva en la población caucásica, sólo superada por la fibrosis quística y la fenilcetonuria, con una frecuencia clínica de 1/10.000-70.000 recién nacidos vivos según las regiones<sup>2-3,17</sup>, y 1/10.000-20.000 en poblaciones de origen del Norte y Centroeuro-

pa<sup>18-20</sup>. Es muy infrecuente en poblaciones de origen asiático o africano.

Un estudio de diagnóstico prenatal en el que se utilizó el estriol no conjugado materno como marcador del SSLO, ofreció una incidencia del síndrome de 1/60.000 nacimientos,<sup>21</sup> y un estudio prospectivo de vigilancia poblacional llevado a cabo durante 3 años en Canadá dio una incidencia mínima de 1/70.358 nacidos vivos<sup>22</sup>.

Existe, sin embargo, una gran discrepancia entre estos estudios de incidencia poblacional y las altas tasas de prevalencia de alelos mutados del gen DHCR7 en poblaciones caucásicas. Diferentes estudios<sup>3,14,17,23-25</sup> dan unas frecuencias ligeramente superiores al 1% para la mutación más frecuente encontrada en los pacientes con SSLO, la IVS8-1G>C. Si tenemos en cuenta que esta mutación se encuentra en aproximadamente el 30% de los casos, y extrapolamos los datos, obtenemos una frecuencia de portadores de mutaciones en el gen DHCR7 del 3-4% de la población, con una predicción de incidencia del síndrome de 1/2.500-4.500 nacimientos si asumiéramos la no existencia de pérdidas fetales.

Esta discrepancia sugiere que la incidencia real puede ser más alta que la reflejada en los estudios clínicos o de población debido a pérdidas fetales no identificadas o a pacientes levemente afectados que no se diagnostican. Algunas mutaciones, por ejemplo los alelos nulos en homocigosis, pueden dar lugar a abortos, mortinatos o muertes neonatales. Se estima que la mortalidad prenatal para los casos más graves del SSLO puede ser hasta del 80%<sup>25-26</sup>.

### *Alteración del metabolismo*

El paradigma clínico de la patogénesis de un error congénito del metabolismo incluye la acumulación de un precursor tóxico y/o el déficit de un producto como consecuencia del defecto enzimático. En el caso del SSLO la acumulación de esteroides precursores como el 7-dehidrocolesterol (7DHC) puede ser potencialmente tóxica aunque no se ha demostrado con certeza,<sup>27</sup> y la deficiencia de colesterol es claramente perjudicial,<sup>28</sup> aunque los mecanismos que conducen a la alteración dismórfica no son totalmente conocidos.

La gravedad del fenotipo se correlaciona inversamente con los niveles sanguíneos de colesterol y con la actividad de la enzima DHCR7, aunque existe variedad fenotípica entre pacientes con la misma mutación. Deben existir otros factores además del genotipo y los niveles de colesterol y 7DHC, que influyan en la expresión del fenotipo. Posiblemente el aporte de colesterol durante la embriogénesis es el factor más importante que determina el fenotipo del síndrome; este colesterol del embrión en desarrollo es producto de la síntesis endógena (que es deficiente en el SSLO) y

de fuentes exógenas, como el transporte de lipoproteínas desde la madre. La apolipoproteína E es una de las sustancias implicadas en este sistema de transporte de colesterol materno-fetal<sup>29</sup>. Se ha demostrado<sup>30</sup> que el genotipo materno de apolipoproteína E influye en el fenotipo, asociándose los fenotipos graves con el alelo E2 materno y los menos graves con la ausencia del alelo ApoE2. Esta asociación con la gravedad del fenotipo persistía después de estratificar para los genotipos de DHCR7, y no se asociaba con el genotipo ApoE del paciente ni paterno<sup>30</sup>. Sin embargo, es probable que otros factores influyan en esta variabilidad, incluyendo genes modificadores o la implicación de otras enzimas en la reducción del C7-8 de los precursores del colesterol, aunque sea en pequeña proporción<sup>17</sup>.

### *Aspectos clínicos del SSLO*

El espectro clínico de los pacientes con SSLO es muy amplio, desde la no viabilidad embrionaria precoz a pacientes que únicamente tienen problemas de aprendizaje, alteración del comportamiento y rasgos dismórficos menores<sup>31-32</sup>. Las manifestaciones fenotípicas más características incluyen microcefalia, anomalías estructurales cerebrales, rasgos dismórficos faciales (ptosis, raíz nasal ancha, narinas antevertidas, filtro largo, fisura de paladar o úvula, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja y rotados posteriormente), anomalías genitales (desde grados variables de hipospadias en el varón hasta la reversión sexual, como en el Caso clínico 2), de miembros (pulgares de implantación proximal, polidactilia, sindactilia cutánea de los dedos 2º-3º de los pies que suele tener forma de uve), cardiopatía, anomalías renales, dificultades para la alimentación, retraso de crecimiento, hipotonía, epilepsia y retraso mental<sup>2-3,17,31-32</sup>.

El retraso psicomotor global es característico del SSLO, con un cociente intelectual que varía entre 20 y 40 en la mayoría de los casos, aunque un 10% de los pacientes están menos afectados. El lenguaje comprensivo está habitualmente menos afectado que el expresivo, y existe un fenotipo conductual de estos pacientes con hiperreactividad sensorial, irritabilidad, trastornos del sueño, conductas de agresión y autolesión, movimientos motores anómalos y reciprocidad social limitada, que entran dentro del espectro autista<sup>33-34</sup>.

El diagnóstico bioquímico se realiza mediante el estudio de los esteroides en plasma. En la mayoría de los casos existen unos niveles de colesterol disminuidos y niveles aumentados de sus precursores: 7-dehidrocolesterol y 8-dehidrocolesterol (8DHC). Sin embargo hay un pequeño número de casos con colesterol en el rango normal y niveles sólo ligeramente elevados de 7DHC y 8DHC3. Por lo tanto, un va-

lor normal de colesterol no excluye el diagnóstico. Este debe confirmarse por el déficit enzimático de DHCR7 en fibroblastos y el estudio de mutaciones del gen.

Desde un punto de vista de práctica clínica, aunque la sindactilia cutánea de los dedos 2º-3º de los pies es una variante de la normalidad, debemos valorar su presencia en un niño con alteraciones conductuales, sobre todo del espectro autista, y considerar el SSLO como posible diagnóstico porque esta anomalía es la más descrita en pacientes con el síndrome, con una frecuencia del 97%<sup>32</sup>.

### *Diagnóstico prenatal y cribado (screening)*

El diagnóstico prenatal del SSLO puede realizarse en gestaciones de riesgo (antecedentes previos de pacientes afectados y/o hallazgos ecográficos prenatales compatibles con el síndrome) determinando niveles elevados de 7DHC y del cociente 7DHC/colesterol en células de biopsia corial<sup>35</sup> o líquido amniótico. Existe una correlación directa entre los niveles de 7DHC en líquido amniótico y la gravedad clínica del síndrome<sup>36</sup>. Se puede realizar la confirmación de la mutación familiar en ADN de las células de la biopsia corial.

Los hallazgos ecográficos prenatales de malformaciones compatibles con el SSLO son muy útiles como sospecha diagnóstica, pero deben siempre confirmarse bioquímica y/o molecularmente. En una revisión de una serie de 30 casos<sup>37</sup> los autores proponen sospechar el SSLO con la combinación prenatal de retraso de crecimiento intrauterino más una malformación (edema nucal, polidactilia o anomalía renal, cardíaca o genital).

El cribado (screening) de la población puede realizarse midiendo niveles de estriol no conjugado materno ( $\mu\text{E3}$ ) en sangre u orina. La síntesis de esta hormona de la gestación es dependiente del colesterol producido por el feto, y sus niveles son bajos o indetectables en madres con fetos afectados del SSLO. Esta prueba puede ser discriminante a partir de las 12 semanas de gestación. Aunque el  $\mu\text{E3}$  es una de las sustancias que se determinan en el cribado serológico de aneuploidías del segundo trimestre, y podría ser utilizado de manera aislada para el cribado específico del SSLO, la práctica clínica está abandonando el cribado serológico de aneuploidías en el segundo trimestre por el más precoz de primer trimestre, que no incluye el  $\mu\text{E3}$  entre las sustancias a cuantificar.

El hallazgo de niveles maternos bajos de  $\mu\text{E3}$  puede completarse determinando en plasma y/u orina materna hormonas esteroideas fetales anómalas (tipo equino) sintetizadas a partir de 7DHC: dehidroestriol y dehidropregnanetriol<sup>38</sup>, su presencia eleva mucho el grado de sospecha de afectación fetal por el SSLO. Estas sustancias son detectables por espectrometría de masas en tandem<sup>39</sup>. Con la generaliza-

ción de esta técnica en las Unidades Autonómicas de Diagnóstico de Metabolopatías Congénitas en nuestro país, debería contemplarse la inclusión de este síndrome dentro de los programas de cribado prenatal, además de los neonatales ya en funcionamiento y ampliación.

### *Tratamiento*

Después del reconocimiento de la alteración metabólica, se iniciaron tratamientos con suplementos de colesterol sintético en forma de suspensión oleosa o acuosa en los niños más pequeños y/o alimentos ricos en colesterol en niños más mayores. De esta forma se consiguen aumentar los niveles de colesterol disponibles y disminuir secundariamente los niveles de 7DHC/8DHC por inhibición de la HMG-CoA reductasa.

Aunque el suplemento de colesterol es actualmente una práctica clínica habitual después del diagnóstico de un paciente con SSLO, no hay estudios controlados que demuestren su eficacia<sup>17</sup>. En la literatura, la respuesta al tratamiento varía mucho de unos pacientes a otros y entre diferentes protocolos. Hay estudios observacionales que describen respuestas beneficiosas que incluyen mejoría del crecimiento, de la conducta, disminución de las infecciones<sup>40-41</sup> y fotosensibilidad,<sup>42</sup> aunque otro trabajo con mejor diseño metodológico<sup>43</sup> no confirma estos resultados de mejoría en el desarrollo neurológico, a pesar de mejorar significativamente las alteraciones bioquímicas referidas (aumento de los niveles de colesterol y disminución de los niveles de 7DHC).

Una posible explicación de la ausencia de respuesta en el neurodesarrollo es la presencia frecuente de malformaciones cerebrales en el síndrome y la incapacidad del colesterol para atravesar la barrera hematoencefálica.

Los suplementos utilizados varían entre 30 mg/kg/día (síntesis endógena en la infancia) y > 125 mg/kg/día, con mayores requerimientos en los primeros años de vida, la adolescencia y períodos de stress, infecciones o cirugía<sup>41</sup>.

Aunque la síntesis de sales biliares no está significativamente disminuida en los pacientes con SSLO,<sup>44</sup> se ha propuesto asociar sales biliares al tratamiento con colesterol, al menos en el primer año de vida, pero lo cierto es que no existe ningún dato bioquímico ni de experimentación animal que apoye este tratamiento.

Otro tratamiento propuesto es la utilización de simvastatina, un inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa, que bloquea un paso previo de la vía de síntesis de colesterol, evitando la formación de grandes cantidades de los esteroides precursores: 7DHC/8DHC, limitando la exposición a sus potenciales metabolitos tóxicos. La simvastatina, además, cruza la barrera hematoencefálica,<sup>45</sup> pudiendo tratar



el defecto bioquímico presente en el cerebro de los pacientes con SSLO. Otro efecto de la simvastatina es la regulación de la transcripción de genes controlados por el factor de transcripción SREBP, uno de los cuales es DHCR7. Por lo tanto, si existe alguna actividad residual en el DHCR7 mutado, la regulación de su transcripción puede aumentar parcialmente la síntesis de colesterol.

Sin embargo, se han descrito complicaciones y/o efecto paradójico del tratamiento con simvastatina, con disminución de la síntesis de los esteroides endógenos en pacientes gravemente afectados<sup>46</sup>. La cuantificación de la actividad enzimática residual de DHCR7 puede ser útil para seleccionar aquellos pacientes que teóricamente pueden tener buena respuesta a la simvastatina y también aquellos con ninguna o poca actividad residual que, en teoría pueden presentar efectos negativos del tratamiento. Hasta la fecha, las publicaciones de respuesta al tratamiento con simvastatina son series de casos, algunas con efectos positivos<sup>47</sup> y otras no<sup>48</sup>. Hacen falta ensayos con un número elevado de casos para poder cuantificar sus efectos, tanto beneficiosos como los potencialmente perjudiciales.

Un problema no totalmente resuelto es si la afectación del sistema nervioso central en los pacientes con SSLO es una lesión fija ya establecida o si es un problema funcional debido a la anormal composición de los esteroides de las membranas. Si fuera así, la corrección de la alteración bioquímica podría tener efecto terapéutico positivo. Dos trabajos en modelos animales apoyan que algunas manifestaciones clínicas neurológicas pueden ser reversibles<sup>49-50</sup>. Ante este dato, podría postularse el hipotético beneficio terapéutico de la infusión directa de colesterol en el sistema nervioso central para obviar la incapacidad de paso del mismo a través de la barrera hematoencefálica, u otros métodos que permitan este paso.

En resumen, en el momento actual no existe tratamiento curativo para el SSLO y además de lo referido previamente debemos realizar medidas de soporte en el aspecto nutricional, rehabilitador, atención temprana y cirugía correctora de las malformaciones presentes. Hemos de individualizar el tratamiento en función de la situación clínica de cada paciente, valorando en cada caso la adecuación del esfuerzo terapéutico. Es también muy importante ofrecer a la familia apoyo psicológico, ayuda social, estudio familiar de portadores y diagnóstico prenatal.

## Referencias

- Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK. Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Lancet* 1993;341:1414.
- Hennekam RCM. Congenital brain anomalies in distal cholesterol biosynthesis defects. *J Inher Metab Dis* 2005;28:385-392.
- Porter FD. Human malformation syndromes due to inborn errors of cholesterol synthesis. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:607-613.
- Herman GE. Disorders of cholesterol biosynthesis: prototypic metabolic malformation syndromes. *Hum Mol Genet* 2003;12:R75-R88.
- Simons K, Ikonen E. How cells handle cholesterol. *Science* 2000;290:1721-1726.
- Koide T, Hayata T, Cho KW. Negative regulation of Hedgehog signaling by the cholesterologenic enzyme 7-dehydrocholesterol reductase. *Development* 2006;133:2395-2405.
- Cooper MK, Wassif CA, Krakowiak PA, et al. A defective response to Hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis. *Nat Genet* 2003;33:508-513.
- Goritz C, Mauch DH, Pfrieger FW. Multiple mechanisms mediate cholesterol-induced synaptogenesis in a CNS neuron. *Mol Cell Neurosci* 2005;29:190-201.
- Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 1964;64:210-217.
- Tint GS, Salen G, Batta AK, et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:107-113.
- Fitzky BU, Witsch-Baumgartner M, Erdel M, et al. Mutations in the Delta7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8181-8186.
- Wassif CA Maslen C, Kachilele-Linjewile S, et al. Mutations in the human sterol delta7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 1998;63:55-62.
- Waterham HR, Wijburg FA, Hennekam RCM, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase gene. *Am J Hum Genet* 1998;63:329-338.
- Correa-Cerro LS, Porter FD. 3 $\beta$ -hydroxysterol  $\Delta$ 7-reductase and the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab* 2005;84:112-126.
- Jira PE, Waterham HR, Wanders RJA, Smeitink JAM, Sengers RCA, Wevers RA. Smith-Lemli-Opitz syndrome and the DHCR7 gene. *Ann Hum Genet* 2003;67:269-280.
- Witsch-Baumgartner M, Clayton P, Clusellas N, et al. Identification of 14 novel mutations in DHCR7 causing the Smith-Lemli-Opitz syndrome and delineation of the DHCR7 mutational spectra in Spain and Italy. *Hum Mutat* 2005;25:412-419.
- Yu H, Patel SB. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet* 2005;68:383-391.
- Bzdúch V, Beluchová D, Skodová J. Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Slovakia. *Am J Med Genet* 2000;90:260.
- Witsch-Baumgartner M, Ciara E, Loëffler J, et al. Frequency gradients of DHCR7 mutations in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome in Europe: evidence for different origins of common mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:945-950.
- Ciara E, Popowska E, Piekutowska-Abramczuk D, et al. SLOS carrier frequency in Poland as determined by screening for Trp151X and Val326Leu DHCR7 mutations. *Eur J Med Genet* 2006;49:499-504.
- Schoen E, Norem C, O'Keefe J, Krieger R, Walton D, To TT. Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith-Lemli-Opitz syndrome and other fetal conditions. *Obstet Gynecol* 2003;102:167-172.
- Nowaczyk MJM, Zeesman S, Wayne JS, Douketis JD. Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Canada: results of three-year population surveillance. *J Pediatr* 2004;145:530-535.

23. Battaile KP, Battaile BC, Merckens LS, et al. Carrier frequency of the common mutation IVS8-1G>C in DHCR7 and estimate of the expected incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab* 2001;72:67-71.
24. Nowaczyk MJ, Nakamura LM, Eng B, et al. Frequency and ethnic distribution of the common DHCR7 mutation in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2001;102:383-386.
25. Opitz JM, Gilbert-Barness E, Ackerman J, et al. Cholesterol and development: the RSH ("Smith-Lemli-Opitz") syndrome and related conditions. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002;21:153-181.
26. Nowaczyk MJ, Wayne JS, Douketis JD. DHCR7 mutation carrier rates and prevalence of the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: where are the patients?. *Am J Med Genet A* 2006;140:2057-2062.
27. Gaoua W, Wolf C, Chevy F, Ilien F, Roux C. Cholesterol deficit but not accumulation of aberrant sterols is the major cause of the teratogenic activity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome animal model. *J Lipid Res* 2000;41:637-646.
28. Ohashi K, Osuga J, Tozawa R, et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase gene. *J Biol Chem* 2003;278:42936-42941.
29. SolcÁ C, Pandit B, Yu H, Tint GS, Patel SB. Loss of apolipoprotein E exacerbates the neonatal lethality of the Smith-Lemli-Opitz syndrome mouse. *Mol Genet Metab* 2007;91:7-14.
30. Witsch-Baumgartner M, Gruber M, Kraft HG, et al. Maternal apoE genotype is a modifier of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2004;41:577-584.
31. Cunniff C, Kratz LE, Moser A, Natowicz MR, Kelley RI. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. *Am J Med Genet* 1997;68:263-269.
32. Kelley RI, Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2000;37:321-335.
33. Tierney E, Nwokoro NA, Porter FD, et al. Behaviour phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2001;98:191-200.
34. Sikora DM, Pettit-Kekel K, Penfield J, Merckens LS, Steiner RD. The near universal presence of autism spectrum disorders in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140:1511-1518.
35. Nowaczyk MJ, Heshka T, Kratz LE, Kelley RE. Difficult prenatal diagnosis in mild Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2000;95:396-398.
36. Dallaire L, Mitchell G, Giguere R, Lefebvre F, Melancon SB, Lambert M. Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome is possible by measurement of 7-dehydrocholesterol in amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1995;15:855-858.
37. Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, et al. Antenatal manifestations of Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome: a retrospective survey of 30 cases. *Am J Med Genet A* 2004;124:423-426.
38. Shackleton CH, Roitman E, Guo LW, et al. Identification of 7(8) and 8(9) unsaturated adrenal steroid metabolites produced by patients with 7-dehydrocholesterol-delta7-reductase deficiency (Smith-Lemli-Opitz syndrome). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;82:225-232.
39. Pitt JJ. High-throughput urine screening for Smith-Lemli-Opitz syndrome and cerebrotendinous xanthomatosis using negative electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2007;380:81-88.
40. Nwokoro NA, Mulvihill JJ. Cholesterol and bile acid replacement therapy in children and adults with Smith-Lemli-Opitz (SLO/RSH) syndrome. *Am J Med Genet* 1997;68:315-321.
41. Irons M, Elias ER, Abuelo D, et al. Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome: results of a multicenter trial. *Am J Med Genet* 1997;68:311-314.
42. Azurdia RM, Anstey AV, Rhodes LE. Cholesterol supplementation objectively reduces photosensitivity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Dermatol* 2001;144:143-145.
43. Sikora DM, Ruggiero M, Petit-Kekel K, Merckens LS, Connor WE, Steiner RD. Cholesterol supplementation does not improve developmental progress in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr* 2004;144:783-791.
44. Steiner RD, Linck LM, Flavell DP, Lin DS, Connor WE. Sterol balance in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Reduction in whole body cholesterol synthesis and normal bile acid production. *J Lipid Res* 2000;41:1437-1447.
45. Saheki A, Terasaki T, Tamai I, Tsuji A. In vivo and in vitro blood-brain barrier transport of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors. *Pharm Res* 1994;11:305-311.
46. Starck L, Lovgren-Sandblom A, Bjorkhem I. Simvastatin treatment in the SLO syndrome: a safe approach?. *Am J Med Genet* 2002;113:183-189.
47. Jira PE, Wevers RA, de Jong J, et al. Simvastatin. A new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 2000;41:1339-1346.
48. Haas D, Garbade SF, Vohwinkel C, et al. Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *J Inher Metab Dis* 2007;30:375-387.
49. O'Brien WT, Xu G, Batta A, et al. Developmental sensitivity of associative learning to cholesterol synthesis inhibitors. *Behav Brain Res* 2002;129:141-152.
50. Fliesler SJ, Vaughan DK, Jenewein EC, Richards MJ, Nagel BA, Peachey S. Partial rescue of retinal function and sterol steady-state in a rat model of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res* 2007;61:273-278.