

INFORME DE CASO

Diagnóstico clínico del síndrome Smith-Lemli-Opitz tipo I. Informe de Caso

Dr. Noel Taboada Lugo, Lic. Caridad María Valle Sánchez, Dra. Clara León Mollineda

Centro Provincial de Genética Médica, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Con una baja incidencia, el hallazgo relativamente reciente de que el síndrome Smith-Lemli-Opitz es causado por un trastorno del metabolismo del colesterol, le acrecienta su interés como expresión de un nuevo camino para el mejor conocimiento de los síndromes monogénicos con malformaciones múltiples. Se presenta el caso de un lactante de seis meses de edad que cumple con los criterios que permiten el diagnóstico clínico de este síndrome. Se realiza la descripción dismorfológica detallada del caso y se diferencia del síndrome Smith-Lemli-Opitz tipo II. En la actualidad no existe un tratamiento con probada efectividad para los pacientes con este síndrome; la administración suplementaria de colesterol en la dieta constituye una perspectiva terapéutica lógica pues con ello se deben incrementar, potencialmente, sus niveles plasmáticos y tisulares.

Palabras clave: síndrome de Smith-Lemli-Opitz; genética; diagnóstico

ABSTRACT

With a low incidence, the relatively recent finding that the Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by a disorder of cholesterol metabolism, increases its interest as an expression of a new path for better knowledge of monogenic syndromes with multiple malformations. It presents the case of a six month old infant who fulfil the criteria that allow the clinical diagnosis of this syndrome. The detailed dysmorphological description of the case is made and it differs from the Smith-Lemli-Opitz type II syndrome. At present there is no treatment with proven effectiveness for patients with this syndrome; the supplementary administration of cholesterol in the diet constitutes a logical therapeutic perspective, as this should potentially increase their plasma and tissue levels.

Key wrds: Smith-Lemli-Opitz syndrome; genetics; diagnosis

INTRODUCCIÓN

El epónimo Smith-Lemli-Opitz (SLO), que da nombre a este síndrome, proviene de la asociación de los apellidos de los tres autores de su primera descripción clínica en el año 1964.¹

Su prevalencia al nacimiento se estima en 1/40 000 nacidos vivos, aunque algunos autores la estiman en 1/20 000; ocupa el tercer lugar de frecuencia,

detrás de la fibrosis quística y de la fenilcetonuria, entre la población de piel blanca norteamericana.^{1,2}

En 1993 Tint y colaboradores² identificaron una alteración en la biosíntesis del colesterol en la etiopatogenia de este síndrome. El colesterol resulta de vital importancia en el desarrollo embriológico normal al unirse, de forma covalente, a proteínas que están involucradas en el desarrollo corporal y que tienen su acción durante la etapa de morfogénesis, además de su contribución a la formación de las membranas celulares y de la membrana externa de las mitocondrias. De igual manera desempeña un relevante papel en el metabolismo de los esteroides, los ácidos biliares y de la vitamina D, así como en la mielinización del sistema nervioso.^{2,3}

Este síndrome tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, causado por mutaciones en el gen que codifica para la 7 Dihidrocolesterol reductasa (DHCR7) con locus génico en 11q12-13, lo que origina niveles plasmáticos anormalmente bajos de colesterol y elevadas concentraciones del precursor del colesterol: 7 Dihidrocolesterol.^{2,4}

El diagnóstico clínico se puede realizar al identificarse en un paciente retraso mental, sindactilia entre el segundo y el tercer dedo de los pies y anomalías genitales, con uno o más de los hallazgos siguientes:

- Hipocrecimiento, microcefalia y dismorfia facial (narinas antevertidas, micrognatia, ptosis palpebral, estrabismo y diámetro bifrontal estrecho).
- Trastornos de conducta: rasgos autistas, hiperquinesia, autolesión, irritabilidad y trastornos del sueño.¹

El SLO tipo II, con una severidad mucho mayor, se transmite con el mismo patrón de herencia. En este caso los pacientes son homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones en el gen de la DHCR7, con ninguna o muy reducida actividad enzimática, lo que conlleva a un pronóstico muy grave y a una elevada mortalidad en el período neonatal, por lo que se le denomina también forma letal severa.² En la actualidad muchos autores refieren que, en realidad, se trata de un mismo síndrome, con un amplio espectro del fenotipo clínico, que va desde casos moderados hasta los severamente afectados.^{4,5}

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente masculino, de seis meses de edad, producto de un embarazo a término, en el que el único hallazgo, en los estudios genéticos prenatales, fue el de niveles bajos de alfa feto proteína. En el estudio de la genealogía, por ambas líneas familiares, no existe evidencia de algún trastorno hereditario o cromosómico. Tanto la madre como el padre, de 19 y 34 años respectivamente, tienen un fenotipo normal y no existe consanguinidad entre ellos. Parto eutócico a las 37 semanas de gestación, peso al nacer: 2 950gramos, talla: 50cm, perímetro cefálico: 31cm (por debajo del tercer percentil) y prueba de APGAR: 8/9.

Hallazgos clínicos:

Al examen dismorfológico se constató un patrón dismórfico cráneo-facial: microcefalia, diámetro bifrontal estrecho, frente huidiza, pliegues epicantos,

hipertelorismo, puente nasal deprimido, con narinas antevertidas, filtro largo y aplanado, bordes palatinos prominentes y fisura palatina, cuello corto, micrognatia, pabellones auriculares displásicos, con discreta rotación posterior y de implantación baja (figura 1).

Extremidades: presencia de pliegue palmar transversal bilateral, mano cerrada con pulgar aducto, sindactilia entre segundo y tercer dedo en ambos pies (figura 2).

Genitales: hipospadias y escroto bífido (figura 3).

Desarrollo psicomotor: hipotonía marcada.

Otros: fístula sacra congénita, por lo que se solicitó una interconsulta con el Especialista en Cirugía, que constató foramen cerrado, sin secreciones ni aumento de volumen.



Figura 1. Patrón dismórfico cráneo-facial



Figura 2. Sindactilia bilateral entre segundo y tercer dedos



Figura 3. Hipospadias

Resultados de estudios complementarios e interconsultas médicas:

Ultrasonido renal: compatible con la normalidad

Ecocardiograma: cavidades cardíacas de diámetro normal, curva de Ep tipo I TACP -85, septum interauricular e interventricular íntegros. Aorta abdominal pulsátil. Se observó una imagen de ductus con Doppler a color. Diagnóstico: ductus permeable sin repercusión hemodinámica.

Niveles de colesterol sérico: 1,22mmol/l

Las fotografías fueron obtenidas y publicadas con el consentimiento informado de los padres y se tuvieron en cuenta los aspectos éticos de la utilización de la imagen fotográfica en Genética Clínica.⁶

Evaluación diagnóstica:

Debido a que en el paciente se evidencian los criterios para el diagnóstico clínico de síndrome SLO y niveles bajos de colesterol plasmático se concluyó que se trata de un síndrome SLO tipo I pues, a pesar de que el patrón dismórfico cráneo-facial es similar al del SLO tipo II, en este último caso los genitales presentan una franca ambigüedad y las malformaciones viscerales son más frecuentes y más graves:

- Cardiopatías congénitas: comunicación inter-auricular e interventricular, hipoplasia de cavidades izquierdas
- Nefrourológicas: hidronefrosis, agenesia o hipoplasia renal, displasia quística renal, además de disfunción hepática y pancreática
- Acortamiento rizomélico y mesomélico de las extremidades y presencia de polidactilia, hallazgos que no se observan en este caso.^{2,4}

El tono muscular, que es hipotónico en la infancia temprana, tiende a ser hipertónico con el transcurso del tiempo.²

Intervención terapéutica:

En la actualidad no existe un tratamiento con probada efectividad para los pacientes con este síndrome, la administración suplementaria de colesterol en la dieta constituye una perspectiva terapéutica lógica debido a que con ello se deben incrementar los niveles plasmáticos y tisulares de colesterol y disminuir los niveles de 7 Dihidrocolesterol.

La dosis de colesterol, usada en los diferentes protocolos terapéuticos, varía de 20 a 300mg/kg/día. En algunos estudios se incorporan, además, dosis suplementarias de ácidos biliares. En trabajos recientes se ha usado una formulación farmacológica de colesterol cristalino en suspensión acuosa u oleosa. Otras opciones para la administración suplementaria de colesterol incluyen el uso de yema de huevos, mantequilla y nata de leche.⁷

Seguimiento y resultados:

La severidad de la deficiencia mental en el síndrome SLO tipo I es usualmente de moderada a severa; sin embargo, los niños afectados son sociables, con un lenguaje receptivo mejor que el expresivo. Pueden observarse en estos pacientes, además, rasgos conductuales del espectro autista, automutilación y conducta agresiva.^{2,5}

El paciente se encuentra hemodinámicamente estable, con dieta suplementaria rica en colesterol, a base de huevos. Se mantiene con tratamiento fisioterapéutico y de estimulación temprana por el Servicio de Defectología debido al marcado retardo del neuro-desarrollo que presenta.

DISCUSIÓN

El hecho de contar con criterios diagnósticos previamente establecidos, mediante la delineación fenotípica de los pacientes con síndrome SLO, facilita la orientación diagnóstica en el ejercicio profesional de Especialistas en Pediatría, Neurología, Cardiología, Endocrinología y Psiquiatría infantil que pueden brindar atención especializada ante el espectro fenotípico que se presenta en el cuadro clínico de estos pacientes que resulta del efecto pleiotrópico del gen que codifica para la 7 Dihidrocolesterol reductasa.

La limitación de este informe de caso es la no disponibilidad en el medio de estudios moleculares para el estudio específico de las mutaciones en el gen DHCR7. En la literatura médica se describen cientos de diferentes mutaciones alélicas en este gen, localizadas en la región codificante del gen (exones 3-9), en la que la mayoría son mutaciones sin sentido y, en menor medida, nulas, entre las que se encuentran mutaciones sin sentido y de corrimiento del marco de lectura.^{8,9}

Este amplio espectro mutacional es consistente con la mayoría de los trastornos genéticos de herencia autosómica recesiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taboada LN, Lardoeyt FR. Criterios para el diagnóstico clínico de algunos Síndromes Genéticos. Rev Cubana Ped [Internet]. 2003 Ene-Abr [citado 20 Oct 2017];75(1):[aprox. 8p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312003000100007&script=sci_arttext&tlng=pt
2. Kenneth LJ. Smith Lemli Opitz Syndrome. In: Smiths recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 114-7.
3. Dietschy JM. Central nervous system: cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration. Biol Chem. 2009 Abr;390(4):287-93. Doi: 10.1515/BC.2009.035.
4. Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet. 2008 May;16(5):535-41. Doi: 10.1038/ejhg.2008.10.
5. Sikora DM, Pettit-Kekel K, Penfield J, Merkens LS, Steiner RD. The near universal presence of autism spectrum disorders in children with Smith Lemli Opitz syndrome. Am J Med Genet A [Internet]. 2006 Jul [citado 20 Oct 2017];140(14):1511-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16761297>
6. Taboada LN. El consentimiento informado en la práctica asistencial e investigativa de la Genética Clínica. Acta Med Centro [Internet]. 2017 [citado 23 Oct 2017];11(3):[aprox. 12p.]. Disponible en: <http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/775/1058>
7. Thurn A, Tierney E, Farmer C, Albert P, Joseph L, Ewedo S, et al. Development, behavior, and biomarker characterization of Smith-Lemli-Opitz syndrome: an update. J Neurodev Dis [Internet]. 2016 Abr [citado 23 Oct 2017];8(12):[aprox. 15p.]. Disponible en: <https://jneurodevdisorders.biomedcentral.com/articles/10.1186/s11689-016-9145-x>
8. H Yu, Patel SB. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Clin Genetics [Internet]. 2005 [citado 23 Oct 2017];68(5):383-91. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.2005.00515.x/full>

9. Francis KR, Ton AN, Xin Y, O'Halloran PE, Wassif CA, Malik N, et al. Modeling Smith-Lemli-Opitz syndrome with induced pluripotent stem cells reveals a causal role for Wnt/ β -catenin defects in neuronal cholesterol synthesis phenotypes. Nat Med. 2016 Abr;22(4):388-96. Doi: 10.1038/nm.4067.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 13-10-2017

Aprobado: 12-2-2018

Noel Taboada Lugo. Centro Provincial de Genética Médica. Calle 1ra e/ A y B, Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42221456
noeltl@infomed.sld.cu