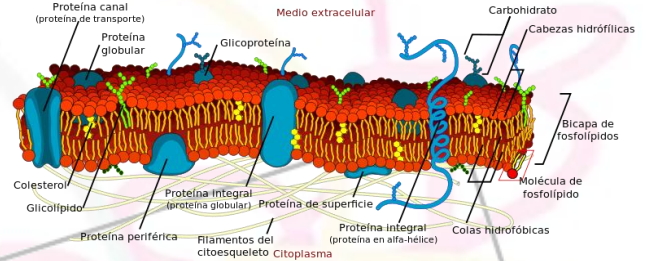


# SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

## O QUE É O SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ (SLO)?

È um defeito congénito da biossíntese do colesterol, causado pela deficiência da enzima 7-dehidrocolesterol reductase. Consequentemente, produz-se uma concentração elevada de 7-dehidrocolesterol(7-DHC) e de outros precursores do colesterol nos líquidos biológicos e tecidos.



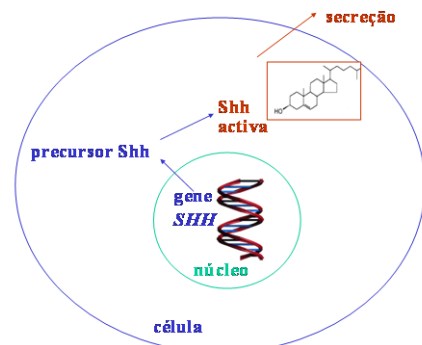
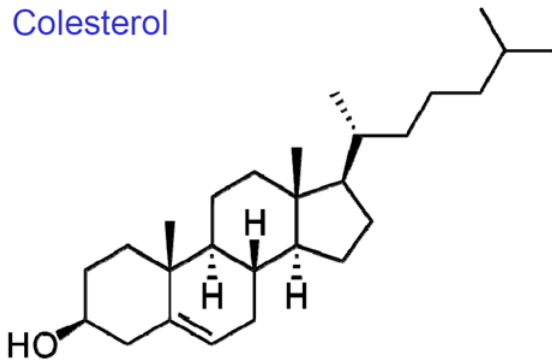
Para desempenhar estas funções é necessário que o colesterol se mantenha em concentrações constantes nas membranas celulares (homeostase).

## O QUE É O COLESTEROL?

O colesterol é um lípido (gordura) complexo proveniente parcialmente da dieta e o restante da biossíntese endógena.

## COMO É SINTETIZADO O COLESTEROL?

Colesterol



A proteína de sinal Shh é activada ao unir-se ao colesterol

## QUAIS SÃO AS FUNÇÕES DO COLESTEROL?

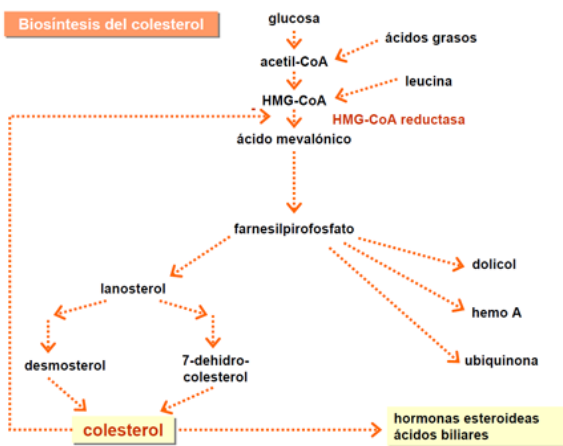
Tem funções metabólicas importantes como constituinte das membranas celulares, modulando a sua fluidez e controlando o transporte através das mesmas. É um precursor de hormonas esteróides e dos ácidos biliares. Tem também uma função importante sobre as moléculas de sinal intercelular, como as proteínas de sinal (SHH) que são activadas ao unirem-se ao colesterol e controlam o desenvolvimento embrionário. Esta função do colesterol está intimamente relacionada com as alterações resultantes dos defeitos da biossíntese do colesterol no desenvolvimento embrionário.

O colesterol é sintetizado a partir da acetil-coenzima A, que no cérebro provem principalmente do metabolismo da glicose, enquanto que nos outros tecidos provem da degradação dos ácidos gordos e outros produtos energéticos. Um adulto submetido a uma dieta pobre em colesterol sintetiza normalmente cerca 800 mg de colesterol por dia. A velocidade de formação de colesterol é fortemente influenciada pela quantidade absorvida da dieta.

A homeostase do colesterol é obtida através de um sistema de regulação que detecta as concentrações de colesterol das membranas e modula a actividade das enzimas implicadas na sua biossíntese, sobretudo a da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductase, dos ácidos gordos, dos triglicéridos e dos receptores de LDL.

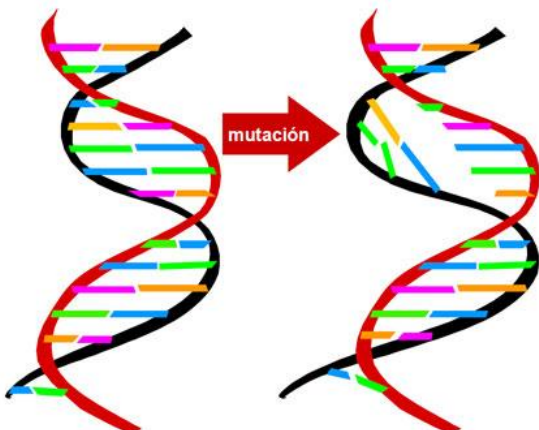
## O QUE ACONTECE QUANDO HÁ UM DEFEITO NA BIOSÍNTESE DO COLESTEROL?

Quando algum dos processos com ela relacionados não se realiza correctamente produz-se um **defeito na biossíntese do colesterol**. O defeito pode ser em qualquer uma das diversas enzimas que intervêm na sua síntese.



## PORQUE SE PRODUZ UM DEFEITO NA BIOSÍNTESE DO COLESTEROL?

Cada uma das proteínas implicadas no metabolismo do colesterol está determinada geneticamente (codificada). Quando se produz uma **mutação** (mudança estável e hereditária) num gene que codifica alguma destas proteínas, este apresenta alterações na sua concentração ou estrutura que podem alterar a sua função. Diz-se que existe um **defeito congénito na biossíntese do colesterol**.



## QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS DE UM DEFEITO DA BIOSÍNTESE DO COLESTEROL?

Podem acumular-se compostos que não se transformaram correctamente (por exemplo: 7-DHC) e que, em excesso, são tóxicos. Além disso produz-se um defeito na síntese de colesterol, metabolito com importantes funções fisiológicas. Estas alterações são causa de diversas doenças designadas por colesteropatias.

## QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS COLESTEROLOPATIAS?

A mais frequente e a mais conhecida é o síndrome de SLO, embora se tenham descrito defeitos em todos os passos da síntese do colesterol (desmosterolose, lanosterolose, condrodysplasia punctata ligada ao X, síndrome de CHILD, etc...). Todas elas são doenças multisistémicas, caracterizadas por dismorfia facial e múltiplas malformações como anomalias das extremidades e lesões dermatológicas.

## QUAIS OS SINTOMAS DO SÍNDROME DE SLO?

Os principais sinais clínicos são: atraso mental, atraso psicomotor, má progressão ponderal, microcefalia, malformações cerebrais, ptose palpebral, cataratas, narinas antevertidas, fenda palatina, cardiopatia congénita, anomalias dos lóbulos pulmonares, estenose do píloro, aganglionose do cólon, malformações renais e dos genitais externos, sindactilia do segundo e terceiro dedos dos pés e polidactilia.

A hipotonía grave de origem central é um sinal comum. Para a hipotonia contribui a fraqueza muscular secundária à malnutrição dos primeiros anos de vida. A má progressão de peso é uma manifestação comum na maioria dos doentes - são crianças leves para a idade gestacional e crescem abaixo do percentil três, mesmo que alimentados de forma correcta. As infecções são frequentes e podem ser muito graves. São também habituais as alergias às proteínas do leite e à soja. O atraso psicomotor global é também uma característica do síndrome.

Os problemas alimentares, que podem surgir ainda no período neonatal, incluem dificuldades na sucção ou deglutição, vómitos e falta de apetite. Muitos doentes necessitam de uma sonda nasogástrica e,

posteriormente, de uma gastrostomia. O refluxo gastroesofágico é também um problema frequente.

## COMO SE DIAGNOSTICA O SÍNDROME DE SLO?

O diagnóstico é feito pela elevada concentração sérica de 7-DC e, em alguns casos, também de 8-DC. A confirmação diagnóstica é feita pelo estudo do metabolismo do colesterol nos fibroblastos dos doentes e pelo estudo molecular do gene que codifica a enzima 7-DC reductase (*DHCR7*). O estudo molecular permite o aconselhamento genético e o diagnóstico prenatal.

## O SÍNDROME DE SLO TEM TRATAMENTO?

Desde que se conhece a sua base bioquímica, o tratamento do síndrome de SLO, baseia-se na **suplementação da dieta com colesterol** sob a forma de **produtos naturais** (ovos, nata, vísceras, carnes) ou colesterol puro, por vezes, também com **ácidos biliares** (no jejum prolongado, por processos infecciosos ou intervenções cirúrgicas). O tratamento com colesterol tem algumas limitações, já que o colesterol não parece atravessar a barreira hematoencefálica e não ocorre uma redução adequada das elevadas concentrações de 7-DHC no sistema nervoso, persistindo portanto o seu efeito tóxico.

Foi proposta a utilização de **inibidores da hidroximetil-CoA reductase (estatinas)** para reduzir as concentrações de 7-DHC. O tratamento pode melhorar o crescimento, a personalidade e a fotosensibilidade das crianças afectadas.

O Síndrome de SLO tem consequências graves para aqueles que padecem desta doença. O diagnóstico e o tratamento precoces e um bom controle do estado nutricional podem ajudar estes doentes.



Passeig Sant Joan de Déu, 2  
08950 Esplugues de Llobregat  
Barcelona, España  
Tel: +34 93 203 39 59

[www.hsjdbcn.org](http://www.hsjdbcn.org) / [www.guiametabolica.org](http://www.guiametabolica.org)

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.

Tradução: Sílvia Sequeira, Hospital de dona Estefânia, Lisboa, **Elisa Leão Tele**  
Unidade de Doenças Metabólicas, Centro Hospitalar de São João, EPE

