

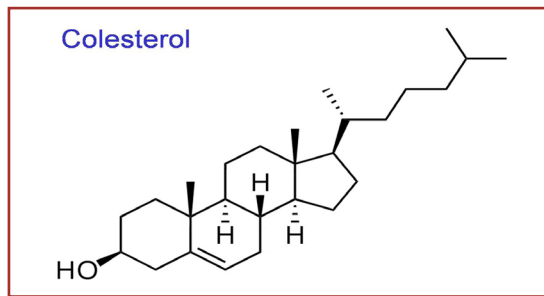
SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ (SLO)?

Es un error congénito de la biosíntesis del colesterol, causado por la deficiencia de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa. Debido a este defecto se produce una elevada concentración de 7-dehidrocolesterol y otros precursores del colesterol en líquidos biológicos y tejidos.

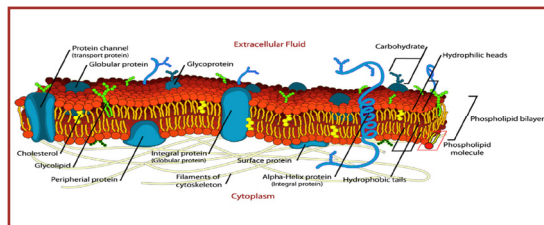
¿QUÉ ES EL COLESTEROL?

El colesterol es un lípido (grasa) complejo que procede en parte de la dieta y en parte de la biosíntesis endógena.



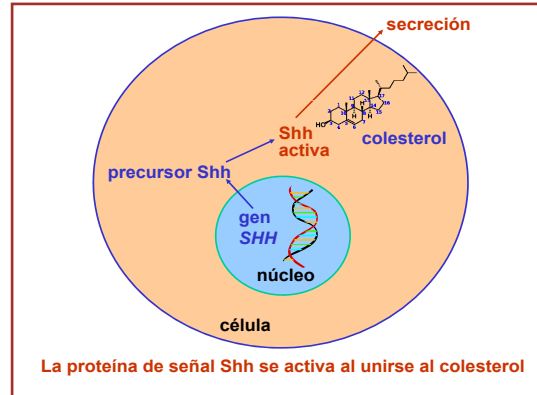
¿CUÁLES SON LAS FUNCIONES DEL COLESTEROL?

Tiene unas funciones metabólicas destacadas como constituyente de las membranas celulares modulando su fluidez y controlando el transporte a través de las mismas. Es un precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares. Además tiene una importante función sobre las moléculas de señal intercelular, como las proteínas de señal (SHH) que se activan al unirse al colesterol y controlan el desarrollo embrionario. Esta



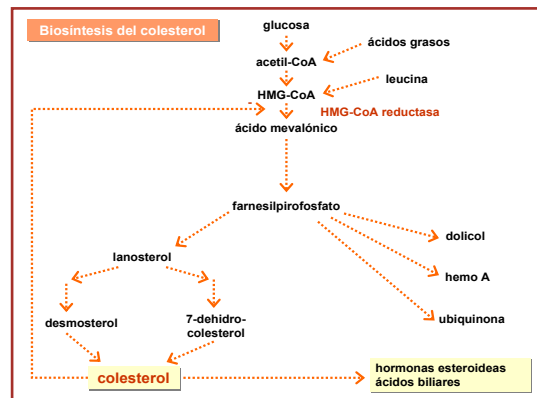
SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

función del colesterol está íntimamente relacionada con el efecto causado por los defectos de la biosíntesis del colesterol en el desarrollo embrionario.



Todas estas funciones del colesterol implican la necesidad de que se mantenga en unas concentraciones constantes (homeostasis) en las membranas celulares.

¿CÓMO SE SINTETIZA EL COLESTEROL?



El colesterol se sintetiza a partir del acetil-coenzima A, que en el cerebro procede principalmente del metabolismo de la glucosa, mientras que en los demás tejidos deriva de la degradación de los ácidos grasos y otros productos energéticos. Un adulto sometido a una dieta pobre en colesterol sintetiza normalmente unos 800 mg de colesterol por día. La velocidad de formación

SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

de colesterol está fuertemente influida por la cantidad absorbida de la dieta. La homeostasis del colesterol se alcanza por un sistema de regulación que detecta las concentraciones de colesterol de las membranas y modula la actividad de las enzimas implicadas en su biosíntesis, especialmente la de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa, de los ácidos grasos, de los triglicéridos y del receptor de LDL.

¿QUÉ OCURRE CUANDO HAY UN ERROR EN LA BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL?

Cuando alguno de los procesos relacionados con ella no se realiza correctamente se produce un error en la biosíntesis del colesterol. El error puede estar en cualquiera de los diversos enzimas que intervienen en su síntesis.

¿POR QUÉ SE PRODUCE UN ERROR EN LA BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL?

Cada una de las proteínas implicadas en el metabolismo del colesterol está determinada genéticamente (codificada). Cuando se produce una mutación (cambio estable y hereditario) en un gen que codifica alguna de estas proteínas, ésta muestra alteraciones en su concentración o estructura que pueden alterar su función. Se dice que existe un error innato de la biosíntesis del colesterol.

¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS DE UN DEFECTO DE LA BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL?

Pueden acumularse compuestos que no se han transformado correctamente (por ejemplo: 7-dehidrocolesterol) y que son tóxicos si están en exceso. Además se produce un defecto en la síntesis de colesterol, metabolito con importantes funciones fisiológicas. Estas alteraciones son causa de diversas enfermedades denominadas **colesteropatías**.

¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES COLESTEROLOPATÍAS?

La más frecuente y conocida es el síndrome de

SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

SLO, pero se han descrito defectos en todos los pasos de la síntesis del colesterol (desmosterolosis, latosterolosis, condrodisplasia punctata ligada al X, síndrome de CHILD, etc...). Todos ellos son enfermedades multisistémicas, caracterizadas por dismorfia facial y múltiples malformaciones, que presentan habitualmente anomalías en las extremidades y afectación dermatológica.

¿QUÉ SÍNTOMAS PRODUCE EL SÍNDROME DE SLO?

Los principales hallazgos clínicos son: retraso mental, retraso psicomotor, fallo de medro, microcefalia, malformaciones cerebrales, ptosis, cataratas, narinas antevertidas, paladar hendido, cardiopatía congénita, lóbulos pulmonares anómalos, estenosis de píloro, aganglionosis de colon, anomalías renales, anomalías genitales, sindactilia del segundo y tercer dedo del pie y polidactilia.

La hipotonía grave de origen central es un signo común, al que contribuye la hipoplasia muscular secundaria a la mala nutrición en los primeros años de vida. El fallo de medro se manifiesta en la mayoría de pacientes, que son pequeños para su edad gestacional y se desarrollan por debajo del tercer percentil, aunque su ingesta sea correcta. Las infecciones son frecuentes y pueden llegar a ser muy graves. También son habituales las alergias a las proteínas de la leche y de la soja. El retraso psicomotor global también es característico del síndrome de SLO.

En cuanto al curso de la enfermedad, los trastornos de la alimentación se pueden presentar ya en el período neonatal e incluyen succión anómala, dificultades en la deglución, vómitos y ausencia de apetito. Muchos pacientes requieren sonda nasogástrica y posteriormente gastrostomía. El reflujo gastroesofágico es también un problema frecuente.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL SÍNDROME DE SLO?

El diagnóstico se basa en el hallazgo de una concentración sérica elevada de 7-dehidrocolesterol y, en algunos casos, también de 8-dehidrocolesterol. La confirmación diagnóstica se realiza por estudio del metabolismo del colesterol en fibroblastos de los pacientes y mediante el estudio mutacional del

SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

gen que codifica a la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa (*DHCR7*). El estudio genético molecular permite el consejo genético y el diagnóstico prenatal.

¿TIENE TRATAMIENTO EL SÍNDROME DE SLO?

El tratamiento del síndrome de SLO se basó desde el momento en que se conoció su base bioquímica en la **suplementación de la dieta con colesterol** en forma de productos naturales (huevos, nata, vísceras, carnes) o colesterol puro con o sin suplementación con ácidos biliares. (en ayunos persistentes, por procesos infecciosos o intervenciones). No obstante, la terapia con colesterol tiene limitaciones, ya que no parece atravesar la barrera hematoencefálica y las concentraciones aumentadas de 7-dehidrocolesterol no se reducen adecuadamente, persistiendo por tanto su efecto tóxico. Por ello se ha propuesto el uso de inhibidores de hidroximetil-CoA reductasa (estatinas) para reducir las concentraciones de 7-dehidrocolesterol. El tratamiento puede mejorar el crecimiento, el carácter y la fotosensibilidad de los niños afectados.

El síndrome de SLO conlleva graves consecuencias para quien lo padece. El diagnóstico y tratamiento precoces y un buen control del estado nutricional pueden ayudar a estos pacientes.



Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA

Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, Espanya
+34 93 253 21 00
Fax +34 93 203 39 59
www.hsjdbcn.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Drets reservats.

Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA

SINDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ



UNIDAD DE SEGUIMIENTO
DE LA PKU Y OTROS
TRASTORNOS METABÓLICOS
HOSPITAL SANT JOAN DE DÉU