



## A síndrome de Smith-Lemli-Opitz: características fenotípicas e genotípicas dos doentes portugueses

Maria Luís Cardoso<sup>1</sup>, Anabela Bandeira<sup>2</sup>, Altina Lopes<sup>3</sup>, Márcia Rodrigues<sup>4</sup>, Margarida Venâncio<sup>5</sup>, Jorge Sales Marques<sup>6</sup>, Patrícia Janeiro<sup>7</sup>, Inês Ferreira<sup>2</sup>, Dulce Quelhas<sup>3</sup>, Sílvia Sequeira<sup>8</sup>, Gabriela Soares<sup>9</sup>, Teresa Lourenço<sup>4</sup>, Rosário Rodrigues<sup>10</sup>, Ana Gaspar<sup>7</sup>, Luís Nunes<sup>4</sup>, Franklim Marques<sup>1</sup>, Esmeralda Martins<sup>2</sup>

1. Departamento de Ciências Biológicas, Laboratório de Bioquímica, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto
2. Consulta de Metabolismo, Hospital Maria Pia, Centro Hospitalar do Porto
3. Laboratório de Bioquímica Genética, Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, INSA, Porto
4. Serviço de Genética Médica, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central
5. Serviço de Genética Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
6. Consulta de Doenças Metabólicas, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
7. Consulta de Doenças Metabólicas, Serviço de Pediatria, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
8. Unidade de Doenças Metabólicas, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central
9. Consulta de Genética, Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, INSA, Porto
10. Área de Diagnóstico Biomédico, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

### Resumo

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) é uma síndrome polimalformativa de transmissão autossómica recessiva causada por um défice metabólico da biossíntese do colesterol, que se caracteriza por dismorfias craniofaciais, anomalias congénitas de vários órgãos (salientando-se as do esqueleto e do aparelho urogenital), restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), alterações comportamentais e atraso mental. É causada por mutações no gene *DHCR7*, que codifica para a enzima 7-dehidrocolesterol reductase, responsável pelo último passo da via metabólica da síntese do colesterol. A SLOS caracteriza-se por níveis diminuídos de colesterol e concentrações altas do seu precursor, 7-dehidrocolesterol, no sangue e tecidos.

Procedeu-se a uma análise comparativa dos fenótipo e genótipo de quinze casos de SLOS de origem portuguesa, e são tecidas considerações quanto às dificuldades e limitações inerentes ao diagnóstico, e ao facto de esta doença hereditária do metabolismo dever ser considerada no diagnóstico diferencial das situações de (i) hipocolesterolemia, (ii) RCIU e (iii) síndromes polimalformativas, (especialmente quando crianças com atraso de crescimento apresentam simultaneamente sindactília do segundo e terceiro dedos do pé e microcefalia e/ou narinas antevertidas entre outras anomalias).

**Palavras-chave:** Smith-Lemli-Opitz, SLOS, colesterol, hipocolesterolemia, 7-dehidrocolesterol, doença metabólica, síndrome polimalformativa

*Acta Pediatr Port* 2012;43(2):47-52

### Phenotype and genotype of portuguese patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome

#### Abstract

Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) is an autosomal recessive, malformation syndrome due to an inborn error of cholesterol synthesis. It is characterized by a large spectrum of morphogenic and congenital abnormalities including craniofacial, internal organ malformations, limb and skeletal abnormalities, urogenital abnormalities, intra uterine growth retardation (IUGR), behavioral problems and mental retardation. It is caused by mutations in the *DHCR7* gene, resulting in a deficiency of the encoded 7-dehydrocholesterol reductase, which catalyzes the last step of cholesterol biosynthesis pathway. SLOS is characterized by low levels of cholesterol and high concentration of its precursor 7-dehydrocholesterol in blood and tissues.

We compare phenotype as well as genotype of 15 Portuguese patients with the diagnosis of SLOS and discuss the difficulties and limitations on reaching such diagnosis as well as the fact that this disease should be considered in the differential diagnosis of situations such as (i) hypocholesterolemia, (ii) IUGR and (iii) polymalformative syndromes (especially when children with growth retardation present simultaneously 2/3 toe syndactyly, microcephaly and/or anteverted nares, among other malformations).

**Key-words:** Smith-Lemli-Opitz, SLOS, cholesterol, hypocholesterolemia, 7-dehydrocholesterol, metabolic disease, malformation syndrome

*Acta Pediatr Port* 2012;43(2):47-52

**Recebido:** 01.02.2012  
**Aceite:** 04.05.2012

**Correspondência:**  
Maria Luís Cardoso  
mluis.cardoso@gmail.com  
Faculdade de Farmácia Universidade do Porto  
Departamento de Bioquímica  
Rua Aníbal Cunha, 164  
4050-047 Porto

Esmeralda Martins  
eg.esmeralda@gmail.com  
Hospital Maria Pia  
Rua da Boavista 827  
4050-111 Porto

## Introdução

A importância do colesterol enquanto molécula estrutural e substrato para a biossíntese de hormonas esteróides e de sais biliares há muito que é conhecida<sup>1</sup>. Ao longo dos últimos anos tem também sido amplamente discutido o seu envolvimento nas doenças cardiovasculares<sup>2</sup> e neurodegenerativas<sup>3</sup>, nomeadamente na doença de Alzheimer<sup>4</sup>. Entretanto, descobriam-se-lhe outras funções, nomeadamente a participação no ciclo celular<sup>5</sup>, sinalização durante o desenvolvimento embrionário<sup>6,7</sup> e a associação de níveis baixos de colesterol *in utero* com anomalias fetais múltiplas<sup>1,8</sup>. A mais frequente e melhor caracterizada destas situações é a síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS), MIM #270400, causada pelo défice da última enzima da via da biossíntese do colesterol, a 7-dehidrocolesterol redutase (EC.13.1.21) que cataliza a conversão de 7-dehidrocolesterol (7DHC) em colesterol<sup>9</sup>. A SLOS foi descrita pela primeira vez em 1964<sup>10</sup> caracterizando-se por atraso mental e malformações várias, e redefinida na década de noventa como doença hereditária do metabolismo quando lhe foram inesperadamente associadas a hipocolesterolemia<sup>11,12</sup> e mutações no gene *DHCR7*<sup>13,14</sup>.

O fenótipo dos doentes com esta síndrome é bastante variado<sup>15-17</sup>, sendo caracterizado por um padrão de dismorfias faciais minor (ptose palpebral, narinas antevertidas, micrognatia, fenda palatina, úvula bifida), alterações dos membros (sindactilia do segundo e terceiro dedos dos pés, polidactilia pós-axial), anomalias congénitas múltiplas incluindo: pseudohermafroditismo no sexo masculino, hipobulção pulmonar, agenesia renal, alterações cardíacas e cerebrais, bem como hipotonia neonatal, atraso de crescimento, alterações comportamentais e atraso mental<sup>18</sup>.

## Material e Métodos

Neste estudo são analisadas as características principais do fenótipo, genótipo, tratamento e acompanhamento referentes a quinze doentes pediátricos com SLOS de origem portuguesa

(sete do sexo feminino e oito do masculino); treze destes doentes tiveram diagnóstico bioquímico efectuado na Unidade de Biologia Clínica do Instituto de Genética Médica ou mais recentemente no Centro de Genética Médica do INSA e dois em centros estrangeiros.

A metodologia laboratorial utilizada para pesquisa do composto marcador, 7DHC no plasma/soro, foi a espectrofotometria de ultravioleta seguida, sempre que possível, da cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa, para quantificação dos esteróis séricos. Recorreu-se também à extracção de DNA, reacção em cadeia da polimerase e sequenciação das regiões codificantes do gene *DHCR7* para a caracterização molecular dos doentes<sup>19</sup>.

O grau de gravidade foi estabelecido com base nos critérios propostos por Kelley e Hennekam 2000<sup>20</sup>.

## Resultados e Discussão

Apesar de pouco conhecidas, estão presentemente descritas diversas doenças genéticas<sup>1,8</sup> associadas a hipocolesterolemia, sendo a SLOS a mais frequente, pelo que se justifica uma análise e divulgação das características dos doentes portugueses visando melhorar o reconhecimento / diagnóstico desta patologia.

No Quadro I apresenta-se a informação disponível à nascença, no Quadro II referem-se detalhadamente as manifestações clínicas, detectadas na altura do diagnóstico e no Quadro III os dados bioquímicos, as mutações identificadas, o tratamento administrado e dados de acompanhamento dos 15 doentes com SLOS.

A síndrome caracteriza-se por um vasto leque de alterações, às vezes sugestivas de alteração cromossómica, variando desde as formas ligeiras<sup>21</sup> às incompatíveis com a vida<sup>22</sup>, o que torna por vezes difícil o diagnóstico clínico, sendo essencial a sua confirmação a nível bioquímico e/ou molecular.

**Quadro 1** - Informação familiar e perinatal dos doentes com síndrome Smith-Lemli-Opitz

Doentes	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
Sexo	M	F	M	F	F	F	M	M	M	F	F	M	M	M	F
Consanguinidade	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N
Abortamentos					N	2									1
Irmãos	0	0	3 (2 + 1 †) *	0	2	1	0	0	1 (DPN)	0 (DPN)	N	1	1	1	2 gémeos
Gestação de risco	N	N	N	N	?	N	N	N	DG	DG	N	DG	DG	N	Trigemelar
Alterações ecográficas		dilatação pielocalical esquerda			N			oligoâmnios grave	N	N	IUGR	TN † e RCIU ligeira	N	N	N
Tipo de parto	Ventosa	Ventosa	Cesariana 395	Eutóxico 405	Eutóxico	Cesariana	Eutóxico	Eutóxico 355	Cesariana 395	Eutóxico 395	Eutóxico 395	Cesariana 385	Cesariana 395	Cesariana 405	Cesariana 345
Duração da gestação	08/10	08/10	09/10	10/10	08/10	09/10	10	9/10	9/10	08/10	08/10	09/10		07/10	09/10
Appar	3800	3010	3410	3080	2750	2400	3000	2430	3190	3470	2680	2430	3190	3750	1545
Peso (g)	?	46	48,5	47	45	44	47,5	49	46,5	50	46	46	46,5	50	38
Estatura (cm)	?	35	34	33	32	31,2	32	31	33,5	33	33	32	33,8	34	29,5
Perímetro craneano (cm)	?														
Alterações detectadas ao nascimento	Sofrimento Fetal Agudo	Torticolo Congénito	CIV Hipospadias	Cataratas congénitas	Sim	Sim	Hipospadias sindactilia pé valgo	Sim (quadro 2)	Angioma facial	Hipoglicemia Taquipneia Ictericia fisiológica	Ictericia Dificuldades alimentação	Fenda do palato, Micrognatia, Hemangioma no sulco nasolabial, Criptorquia direita, Sindactilia, Hipotonia	SPMF	Sindactilia cutânea mãos e pés	Sim
Necessidade de hospitalização neonat	Sim	N	N	Sim (*)	Sim	Sim	N	Sim (**)	N	N	N	S	N	N	S

Legenda : M- masculino; F- feminino; N - não; (\*)- 2 irmãos vivos e 1 falecido com 24h de vida com tetralogia de Fallot; S-semanas; D-dias; DG-diabetes; IUGR - Atraso de desenvolvimento intra-uterino; CIV - Comunicação intra-ventricular; TN- translucência da nuca, SPMF- síndrome polimalformativa; DPN -diagnóstico pre-natal (\*) Internamento a D18 para pilorotomia por estenose hipertrófica do piloro (\*\*\*) Operado ao D13 a sub-oclusão intestinal

Quadro 2 - Manifestações clínicas na altura do diagnóstico de S. Smith-Lemli-Opitz

	Doentes	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	Ocorrência
Crânio e face	Microcefalia	S	S	S	S	S	S	S	S	N (P 5)	S	S	S	S	N	S	13/15
	Proeminência bitemporal	N	N			S	N	N		N	N	S (L)	S		S	S	5/15
	Ponte nasal deprimida /epicar	S	N	S	S	N	S	S		S	S	S	S		S	S	11/15
	Narinas antevertidas	N	N	S (L)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	13/15
	Pto e palpebral	N	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S				10/15
	Pavilhão auricular-inserção bai	N	N	S	S	S	S	N	?	N	S	N	N	S	N	S	6/15
	Pavilhão auricular-rotação posterior		N		S	S	N	S		S	N	S	N		N	S	6/15
	Retrognatismo	S(L)	N	S (L)	N	S	S (L)	S	S		N	S	S (L)	S	S	N	S
Outras		Fácies triangular		Hipoacusia		orelhas descoladas em chavena		micrognatia					micrognatia		micrognatia		6/15
Boca	Fenda palato/lábio	P s edofenda	N	N	S	S	N	N	S	N	N	N	S	S	N	N	6/15
	Palato alto		N	S	S	S	S	S	?	?	N	S	S		N	S	8/15
	Úvula bifida	S	N	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	S	N	N	5/15
	Alterações dentárias	Esmalte		cor amarela úvula triangular lábio sup.	S	?	S	N	N	N	N	N	N		N	S	5/15
	Outras			anomalias esmalte									úvula atrofica				3/15
Olho	Microftalmia	S	N	S (L)	N	N	N	N	?	N	N	N	N	N	N	N	2/15
	Exoftalmia	N	N		N	S	N	N	?	N	N	N	N	N	N	N	1/15
	Cataratas	N	N		S	S	N	N		N	N	N	N	N	N	N	2/15
	Estrabismo	N	N		N	S	S	N	?	N	N	N	N	N	S	S	4/15
	Outras	Miopia		fendas palpebrais ~									ligeiro astigmatismo		Hipermetropia e ambliopia		4/15
	Esqueleto	Sindactilia 2º-3º dedos dos pés	S	S	S	S	S	S	S	S	S (L)	N	S	S	S	S	S
Polidactilia		N	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	2/15
Clinodactilia		S	N		N		N	N		N	N	N	S		N	N	2/15
Outras alterações dos dedos		Dedo em moia	N	dedos em martelo	dedos um pouco em martelo (pés)	metatarsus varus bilateral	mãos pequenas e dedos tubulares	valgismo				Hipoplasia dos polegares	N	apêndice digital mão direita	sindactilia cutânea entre 3.º e 4.º dedos da mão esquerda	pés planos, metatarsus varus bilateral	10/15
Alteração do tamanho dos me		N	N		N	N	S	N		N	N	N	N		N	N	1/15
Cifose e escoliose		S	N	S (L)	S (L)	N		N		N	N	N	N		N	N	3/15
Outras			S (**)											N	N	1/15	
Pele e faneras	Cabelo Hipopigmentado	N	N	S	N		N	N		N	N	N	S		N	N	2/15
	Fotosensibilidade	N	S	N	N		?	N		N	N	N	N		N	N	1/15
	Outras	Hipoplasia unhas (pés)															
SNC e exame neurológico	Atrofia/ventrículos alargados	S (?)	N		N	N	N	S		N	N	N	N	S	N	N	3/15
	Epilepsia	N	S	N	N	N	N	N		N	N	N	N		N	N	1/15
	Alterações da deglutição	S (*)	N	S	S	N		N		N	N	N	N		N	N	3/15
	Hipotonia	S (*)	N	S	S	S	S (L)	S		S	N	N	S	S	N	S	10/15
	Outras alterações				Gastrostomia	Dificuldades mastigação		Hipertonía dos MI					Reflexos débeis		Dificuldades mastigação		4/15
Aparelho cardiovascular	Hipoplasia VE	N	N		N	N	N	S		?	N	N	N	N	N	N	1/15
	Defeitos do septo	N	CIV	CIV	N	N	N	S	?	?	N	N	N	N	N	N	3/15
	Defeitos dos vasos	N	N		N	N	N	S		?	N	N	N	N	N	N	1/15
	Alterações do endocárdio	N			N	N	N	S		?	N	N	N	N	N	N	1/15
	Hipertensão pulmonar	N	N		N	N	N	S		?	N	N	N	N	N	N	1/15
	Hipertensão arterial	N	N	N	N	N	N	S		?	N	N	N	N	N	N	1/15
Outras						(1)											
Aparelho respiratório	Hipoplasia /alterações da lobi	N	N	N	N	N	N	S		N	N	N	N	N	N	N	1/15
	Quisto pulmonares	N	N	N	N	N	N	S		N	N	N	N	N	N	N	1/15
	Alterações cartilagem laringe /traqueia	N	N	N	N	N	N	S		N	N	N	N	N	N	N	1/15
	Outras				Otitis recorrentes												1/15
Aparelho genito-urinário	Hipoplasia /agenesia renal	N	N		N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	1/15
	Outras alterações anatómicas do rim			rimem feradura	N								N	N	N	bacinete rim direito distendido	2/15
	Hipopadias		NA	S	NA	NA	NA	S	S	N	NA	NA	N	N	N	NA	3/15
	Ambiguidade sexual			N	N	N	N			N	N	N	N	N	N	N	0/15
	Outras malformações								criptorquidia			Hipoplasia gr lábios	criptorquidia	N	Hipoplasia gr lábios		4/15
Aparelho digestivo	Refluxo gastroesofágico	DA	N	N	S	DA	N	N		?	?	?(DA)	N	DA	N	N	5/15
	Estenose hipertrofica do piloro	N	N	N	S	N	N	N		N	N	N	N		N	N	1/15
	Alterações motilidade /Hirschj.	N	N	S (egl)	S	S	N	S (obs)		N	N	N	N	S (obs)	N	S (obs)	6/15
	Grau de Severidade (2)	3	4	6	7	6	4	7	10	3	1	4	3	6	1	4	

Legenda - (S) -Sim; (N) Não; (\*) -no período de lactente; (L) ligeira; (\*\*)- diâmetro antropométrico e tórax aumentado; MI -membros inferiores; (egl)- Esvaziamento gástrico lento; (obs)- obstipação marcada; DA- dificuldades de alimentação; CIV-Comunicação intra-ventricular; NA-Não aplicável

(1) - Cor triatriatrium "sinistra" + Estenose das veias pulmonares direitas

(2) -calculado em função das altrações fenotípicas registadas, de acordo com o estabelecido na bibliografia

### Diagnóstico

Nesta série correspondente a um universo multihospitalar, a idade de diagnóstico variou entre os oito dias (P8) e os 11 anos de idade (P1).

Em todos os doentes foram identificadas alterações à nascença, que *a posteriori* poderiam ser consideradas sugestivas (Quadro I). Metade tiveram necessidade de internamento no período neonatal, tendo dois sido interencionados: P4 com 18 dias de vida por estenose hipertrofica do piloro e P8 ao 13º dia a uma sub-oclusão intes-

**Quadro 3** - S. Smith-Lemli-Opitz. Caracterização bioquímica e molecular, tratamento e acompanhamento

		Doentes														
		P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15
Colesterol	ao diagnóstico	143	109	37	39	inferior ao normal	inferior ao normal	93	17	118	109	112	46	58	ND	ND
	Colesterol HDL (mg/dL)	66	32	9	17	ND	ND	ND	ND	89	46	36	12	ND	ND	ND
	Colesterol LDL (mg/dL)	77	ND	16	5	ND	ND	ND	ND	73	73	58	25	ND	ND	ND
controle recente	Colesterol total	164	117	88	<50	95	ND	104	NP	131	131	125	54	71	121	165
	Colesterol HDL	50	50	23	ND	25	ND	15	NP	33	28	38	12	24	56,4	49
	Colesterol LDL	95	ND	49	ND	57	ND	19	NP	69	65	63	37	26	50	99
Esteróis	Pesquisa 7-DHC por HPLC	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	ND	ND	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
	Colesterol (̑mol/L)	4037	2125	693	264	1684	3494	1477	440	3352	3150	3149	ND	835	ND	2876
	GC-MS															
	7DHC (̑mol/L)	47	153	246	1135	247	148	320	702	254	18	425	ND	1545	ND	434
	8DHC (̑mol/L)		259	98	782	nd	232	283	?	44	35	338	ND	1162	ND	505
	Colesterol (̑mol/L)	2936 (?)	2215	694	ND	ND	ND	2197	NP	3429	3919	4492	ND	2396	ND	4308
	GC-MS															
	7DHC (̑mol/L)	69	61	476	361	ND	ND	418	NP	171	15	275	ND	1950	ND	111
	8DHC (̑mol/L)	33	233	358	376	ND	ND	378	NP	67	33	218	ND	584	ND	219
	Genótipo	[H301R/ W182L]	[F174S/ IVS8-1G>C]	[T93M/ IVS8-1G>C]	[T93M/ Q98X]	[T93M/ N274K]	[T93M/ T93M]	[H301R/ IVS8-1G>C]	[IVS8-1G>C/ ?]	[F174S/ IVS8-1G>C]	[F174S/ IVS8-1G>C]	[T93M/ T93M]	[G410S/ G410S]	[W182L/ IVS8-1G>C]	[F174S/ IVS8-1G>C]	[H301R/ IVS8-1G>C]
Tratamento	Suplemento de gema de ovo			5	N	4 gemas/dia	ND		-	5	5	5	5	N	5	
	Colesterol sintético (mg/Kg/dia)		80	5	120	N	ND	20	-	20-30	20-30	30	30-40	20->40	30	40-60
	Aporte total colesterol			100	ND					80	80	80	?		100	
	Outro	sinvastatina	N		N	SNG até 6 M	N	N	N	Ritalina	N	Ritalina	N	SNG		sinvastatina
Desenvolvimento	Idade ao diagnóstico	11 anos	8 meses	8 meses	3 meses	3,5 anos	7 anos	1 ano	8 dias	6 anos	1 ano	6 anos	9M	2 meses	6 anos	
	Idade actual	21 anos	11 anos	11 anos	8 anos	14 anos	18 anos	14 anos	10 anos	10 anos	8 anos	10 anos	3 anos	10 meses	8 anos	12 anos
	Peso	P5	P5		P50 - P75	<P3	ND	<P5	-	P50	P25 - 50	P50	<P5	<P5	P50 - P75	<P3
	Estatura	P5	P5	<P5	>P10	<P3	ND	<P5	-	P50			<P5	<P5	P50	<P3
	Perímetro craneano	-	<P5		<P5	<P3	ND	<P5	-	P5	<P5	<P5	<P5	<P5	P10 - P25	<P3
	QI	80	Normal	<70				ND	<30	-	60	60	60	<P5	NP	
Informação adicional	Dificuldade aprendizagem	Hiperactividade e irritabilidade	Colaborante calmo	ADPM grave	ADPM (não fala, cumpre ordens simples, não se sabe vestir*		ADPM grave, s/ linguagem, s/ interação, s/ controlo de esfínteres							ADPM	Dificuldade de aprendizagem ligeira; muito tímido; actualmente, mais colaborante	ADPM moderado. Atraso na fala, dificuldades de mastigação e deglutição

Legenda - ND - Não disponível; NP- impossível; ADPM-atraso psicomotor; SNG-Sonda nasogástrica; 7DHC- 7-dehidrocolesterol; 8DHC - 8-dehidrocolesterol;GC-MS-Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa

tinal. Só neste último o diagnóstico de SLOS foi efectuado no período neonatal: tratava-se de uma apresentação grave e rapidamente fatal (grau de gravidade 10 de acordo com Kelley e Hennekam), compatível com a classificação clássica de SLO tipo II<sup>22</sup>. Os restantes doentes apresentam formas menos graves, todas elas compatíveis com a vida e com gravidade variando entre 1 e 7.

Todos os doentes apresentaram positividade para o teste de pesquisa de 7DHC (marcador bioquímico da síndrome) e grau variável de hipocolesterolemia (Quadro II). A concentração de colesterol ao diagnóstico variou entre 17 (P8) e 143 md/dL (P1). Assim, se nuns doentes a hipocolesterolemia é clara noutros pode ser ligeira ou indetectável (que se explica pelo doseamento conjunto do colesterol e seus precursores pelos micro-métodos empregados nos auto-analizadores dos laboratórios de química clínica<sup>23</sup>) e que implica a análise cromatográfica dos esteróis para os separar e quantificar isoladamente.

### Fenótipo

Como as gestações foram, na maioria dos casos, de termo as alterações antropométricas (Quadro I) não estão relacionados com prematuridade, mas com o RCIU decorrente da carência em colesterol.

Todos os doentes com SLOS apresentam várias anomalias que afectam diversos órgãos e sistemas; contudo, as mais comuns localizam-se a nível do esqueleto, face e aparelho genito-urinário. A sùmula das características principais do fenótipo dos doentes portugueses encontra-se na coluna da direita do Quadro II. As alterações esqueléticas sobretudo das extremidades (14/15) são bastante frequentes nesta síndrome e incluem entre outras: sindactilias, polidactilias e clinodactilia e anomalias dos polegares. A sindactilia dos 2º e 3º dedos dos pés foi encontrada em 93% dos casos e é um sinal fortemente orientador quando associado a microcefalia. Também o “rosto SLOS” é muito característico e facilmente reconhecível na maioria dos doentes: com microcefalia (87%) e narinas antevertidas (87%), estando o retrognatismo (60%) e a ptose palpebral (67%) também presentes na maioria deles; o palato alto (53%) acompanhado ou não de úvula bífida e/ou fenda labial ou palatina são achados bastante comuns. Já as alterações oculares (microftalmia, estrabismo, epicanto e cataratas) estão presentes só em alguns dos doentes.

Outro aspecto importante do fenótipo é a ambiguidade sexual observada em diversos indivíduos do sexo masculino com esta síndrome<sup>16</sup>. No entanto, e apesar da presença de várias alterações no aparelho genito-urinário, nomeadamente hipospadias (37,5% dos rapazes), criptor-

quidia, hipoplasia renal e rim em ferradura, não foi detectado nenhum caso com ambiguidade sexual nesta série. As anomalias cardíacas são raras no presente grupo de doentes, limitando-se a dois casos com comunicação inter-ventricular (CIV).

### Tratamento

A suplementação em colesterol, seja através de uma intervenção dietética<sup>24</sup> quer recorrendo a suplementos sintéticos, constitui a medida terapêutica mais frequentemente utilizada<sup>25</sup> e foi efectiva na elevação da concentração de colesterol total da maioria dos doentes afectando ambas as fracções LDL e HDL (Quadro III). Apesar da melhoria observada em termos bioquímicos e sintomáticos em diversos pacientes, estudos longitudinais começam a evidenciar poucos benefícios deste tratamento em termos de desenvolvimento a longo prazo<sup>26</sup>. A sinvastatina, dados os efeitos colaterais associados<sup>27</sup>, inicialmente só foi administrada ao doente com mais idade, estando neste momento a ser utilizada no tratamento de dois casos. Este fármaco, ao bloquear a síntese de colesterol a montante do défice enzimático, tem a vantagem de reduzir a acumulação de precursores do colesterol que contribuem directamente para o quadro patológico.

### Epidemiologia e Genética

A incidência estimada de SLOS com base na detecção de níveis aumentados de 7DHC é de 1:10.000 a 1:60.000 recém-nascidos vivos, dependendo da região<sup>28</sup>. Efectivamente parece haver uma grande diferença no número de portadores em grupos étnicos distintos, sendo mais frequente nas populações caucasianas do norte da Europa e mais baixa em África e Ásia<sup>16</sup>. No nosso país com quinze casos diagnosticados em 11 anos estaremos com uma frequência aproximada de 1:75.000. Para esta situação poderão concorrer (i) características populacionais próprias, (ii) alguns casos de abortamento espontâneo de fetos afectados de SLOS, (iii) interrupções médicas da gravidez (IMG) devido a malformações sem efectivação do diagnóstico genético, (iv) podendo ainda alguns casos de SLOS com fenótipo ligeiro/moderado não estar diagnosticados.

Em termos genotípicos, P12 apresenta homozigotia para a mutação G410S o que está de acordo com o esperado dada a consanguinidade expressa dos progenitores. Efectivamente, dado o elevado número de mutações descritas para o gene *DHCR7* é esperado um baixo número de homozigóticos (20%) a nível mutacional, sendo os doentes, na sua maioria, heterozigóticos compostos nesta e noutras séries. Na nossa população as mutações mais comuns são (Quadro II): IVS8-1G>C encontrada em 9/30 alelos (e que é a mutação mais frequente e característica da população caucasiana), a T93M presente em 7/30 alelos (comum nas populações mediterrâneas<sup>29</sup>) e a F174S identificada pela primeira vez em doentes portugueses<sup>19</sup> e presente em 4/30 alelos. Estas três mutações no seu conjunto caracterizam 73% dos alelos mutados nos nossos doentes.

### Alterações ecográficas e diagnóstico pré-natal

Em 29% dos casos foram detectadas alterações ecográficas, sendo em P2 uma dilatação pielocalicial esquerda que permitiu o diagnóstico pré-natal (DPN) desta alteração, oligoâmnios grave no P8, restrição de crescimento intrauterino em P1, translucência da nuca aumentada e ligeira restrição do crescimento intra-uterino no P12. Estes resultados estão de acordo com outras séries que evidenciam que, no SLOS, nem sempre as alterações pré-natais são detectáveis ecograficamente<sup>30</sup>, principalmente nas formas ligeiras da síndrome.

Registou-se a ocorrência de dois abortamentos de causa não esclarecida prévios a P6, e de uma interrupção médica da gravidez anterior a P15 (devido à detecção por ecografia obstétrica de uma malformação cerebral) havendo a possibilidade de se tratar de fetos afectados pela mesma patologia. Aliás, a discrepância entre a prevalência esperada (teórica) de SLOS em diversas populações com base no número de heterozigóticos e a prevalência estabelecida com base no número de diagnósticos efectuados, leva a considerar a existência de uma quantidade significativa de abortamentos espontâneos de fetos com esta patologia, em que o diagnóstico etiológico não é estabelecido<sup>28</sup>.

Uma vez que a SLOS tem associado um fenótipo que, para além das múltiplas malformações, mais ou menos marcadas, inclui também atraso mental de grau variável e mortalidade precoce, sobretudo nas formas mais graves, o DPN orientado é disponibilizado às famílias afectadas.

Nesta série (Quadro I) foram dois os casais (pais de P9 e P10) que requereram DPN desta patologia, o qual foi realizado por análise cromatográfica dos esteróis no líquido amniótico e pesquisa das mutações no gene *DHCR7* nos amniócitos, tendo sido identificado um feto afectado, com subsequente IMG.

### Conclusão

Foi nosso objectivo rever as características dos doentes Portugueses com SLO e a sensibilização para o diagnóstico desta síndrome polimalformativa de natureza metabólica.

Assim, da análise pormenorizada dos quinze casos, podemos concluir que esta síndrome deverá ser considerada no diagnóstico diferencial das seguintes situações: hipocolesterolémias, RCIU e síndromes polimalformativas, especialmente em crianças com atraso de crescimento e de desenvolvimento psicomotor que apresentam simultaneamente sindactilia entre os 2º e 3º dedos dos pés e microcefalia e/ou narinas antevertidas, entre outras malformações.

### Agradecimentos

Os autores agradecem o contributo, Dra. Maria do Céu Novaz (Consulta de Desenvolvimento, Serviço de Pediatria, Unidade de Saúde Local do Norte Alentejano) da Dra. Carla Correia (Serviço de Dietética, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central) e da Doutora Lúcia Lacerda (Laboratório de Bioquímica Genética, Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, INSA, Porto).

## Referências

1. Clayton PT. Disorders of cholesterol biosynthesis *Arch Dis Child* 1998;78:185-9.
2. Kratz M. Dietary cholesterol, atherosclerosis and coronary heart disease. *Handb Exp Pharmacol* 2005;170:195-213.
3. Liu JP, Tang Y, Zhou S, Toh BH, McLean C, Li H. Cholesterol involvement in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Mol Cell Neurosci* 2010;43: 33-42.
4. Solomon A, Kivipelto M. Cholesterol-modifying strategies for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2009;:695-709.
5. Fernández C, Lobo Md Mdel V, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Cholesterol is essential for mitosis progression and its deficiency induces polyploid cell formation. *Exp Cell Res* 2004;300:109-20.
6. Farese RV Jr, Herz J. Cholesterol metabolism and embryogenesis. *Trends Genet* 1998;14:115-20.
7. Gofflot F, Hars C, Illien F, Chevy F, Wolf C, Picard JJ, et al. Molecular mechanisms underlying limb anomalies associated with cholesterol deficiency during gestation: implications of Hedgehog signaling. *Hum Mol Genet* 2003;12 :1187-98.
8. Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res* 2011;6:34.
9. Salen G, Shefer S, Batta AK, Tint GS, Xu G, Honda A, et al. Abnormal cholesterol biosynthesis in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 1996;37:1169-80.
10. Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 1964;64:210-7.
11. Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK. Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Lancet* 1993;341(8857):1414.
12. Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen T, et al. Defective Cholesterol Biosynthesis Associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *New Engl J Med* 1994;330:107-13.
13. Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, Lin D, Linck LM, Connor WE, 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.
14. Fitzky BU, Witsch-Baumgartner M, Erdel M, Lee JN, Paik YK, Glossmann H, et al. Mutations in the Delta7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:8181-6.
15. Worthington S, Goldblatt J. Smith-Lemli-Opitz syndrome: further delineation of the phenotype. *Clin Dysmorphol* 1997;6:263-6.
16. Ryan AK, Bartlett K, Clayton P, Eaton S, Mills L, Donnai D, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype. *J Med Genet* 1998;35:558-65.
17. Jezela-Stanek A, Ciara E, Malunowicz EM, Korniszewski L, Piekutowska-Abramczuk D, Popowska E, et al. Mild Smith-Lemli-Opitz syndrome: further delineation of 5 Polish cases and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2008; 51:124-40.
18. Nowaczyk MJ, Whelan DT, Heshka TW, Hill RE. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a treatable inherited error of metabolism causing mental retardation. *CMAJ* 1999;161:165-70.
19. Cardoso ML, Balreira A, Martins E, Nunes L, Cabral A, Marques M, et al. Molecular studies in Portuguese patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome and report of three new mutations in DHCR7. *Mol Genet Metab* 2005;85(3):228-35.
20. Kelley RI, Hennekam R. The Smith-Lemli-Opitz. *J Med Genetics* 2000;37:321-35.
21. Nowaczyk MJ, Whelan DT, Hill RE. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotypic extreme with minimal clinical findings. *Am J Med Genet* 1998;78:419-23.
22. Bzdúch V, Behúlová D, Kozák L, Skodová J, Véghová E, Dello Russo A, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome with extremely low plasma cholesterol. *J Inher Metab D.* 2000:638-9.
23. Jira PE, de Jong JG, Janssen-Zijlstra FS, Wendel U, Wevers RA. Pitfalls in measuring plasma cholesterol in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Chem* 1997;43: 129-133.
24. Linck LM, Lin DS, Flavell D, Connor WE, Steiner RD. Cholesterol supplementation with egg yolk increases plasma cholesterol and decreases plasma 7-dehydrocholesterol in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2000;93:360-5.
25. Irons M, Elias ER, Tint GS, Salen G, Frieden R, Buie TM, et al. Abnormal cholesterol metabolism in the Smith-Lemli-Opitz syndrome: report of clinical and biochemical findings in four patients and treatment in one patient. *Am J Med Genet* 1994;50:347-52.
26. Tierney E, Conley SK, Goodwin H, Porter FD. Analysis of short-term behavioral effects of dietary cholesterol supplementation in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 2010;152A(1):91-5.
27. Starck L, Lövgren-Sandblom A, Björkhem I. Simvastatin treatment in the SLO syndrome: a safe approach? *Am J Med Genet* 2002;113:183-9.
28. Yu H, Patel SB. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet* 2005;68:383-91.
29. Witsch-Baumgartner M, Ciara E, Löffler J, Menzel HJ, Seedorf U, Burn J, 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;9:45-50.
30. Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, Benachi A, Dumez Y, Munnich A, et al. Antenatal manifestations of Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome: a retrospective survey of 30 cases. *Am J Med Genet A* 2004;124A:423-6.