

J. Uberos¹
A. Rodríguez¹
J. A. Martín¹
S. Broncano
A. Valenzuela²
A. Muñoz²

1. Servicio de Pediatría
Hospital General de Madrid
2. Departamento de Pediatría
Hospital "La Vierge" Granada

Correspondencia:
J. Uberos
Avda. Sabotiers 5. P.º 1.º 1.º
41016, Sevilla, España

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz con expresión genitourinaria mínima y asociado a enfermedad de Perthes

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) descrito por Smith y cols.⁽¹⁾ en 1964, incluye anomalías craneofaciales como microcefalia, raíz nasal ancha, narinas antevertidas, filtrum largo, maxilar superior con crestas alveolares anchas, microrretrognatia, pabellones auriculares inclinados y/o de implantación baja, paladar ojival, hendido o úvula bifida. A estas alteraciones craneofaciales más o menos constantes⁽²⁾, se asocian otras anomalías alternas a varios niveles. A nivel genitourinario se describen tanto genitales ambiguos como criptorquidia. Alteraciones esqueléticas como talla baja, dedos cortos, implantación proximal del pulgar, clinodactilia, metatarso varo, displasia epifisaria punteada o la luxación congénita de cadera han sido descritas de forma inconstante en este síndrome⁽³⁾.

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales y familiares: cabe destacar la no existencia de familiares fenotípicamente similares a nuestro paciente en dos generaciones previas. Fruto de una gestación no controlada al parecer sin incidencias y parto espontáneo a término, desconociéndose peso al nacimiento.

Enfermedad actual: nuestro paciente es un varón de 10 años (Fig. 1) que hasta el presente no es visto en ninguna consulta pediátrica, consultando en esta ocasión por un episodio de apendicitis aguda, remitiéndose nos posteriormente desde el Servicio de Cirugía para su estudio.

Se hacen patentes en una primera inspección un peso adecuado a su edad, baja talla y microcefalia (P: 27,5 Kg (<P25), T: 124 cm (<P3); Pc: 47 cm (P3). Psiquismo no muy afectado, aunque se hace evidente cierta torpeza mental con un coeficiente de desarrollo en el test de Brunnet-Lezine de 0,8.

A nivel craneofacial presenta un cráneo de conformación braquicéfalo con sutura interparietal elevada al tacto. Facies con raíz nasal ancha y narinas discretamente antevertidas. Ojos con coloración clara de iris. Múltiples efélides en piel de cara y cuello, el cabello presenta un tinte de coloración cobriza. Boca séptica con rebordes alveolares toscos, paladar ojival.

A nivel osteoarticular evidenciamos limitación en la abducción/adducción de la articulación coxofemoral derecha, aunque sin dolor referido. Manos toscas con dedos cortos y anchos, con una longitud medio palmar-dedo medio por debajo del percentil 3.

Los genitales externos son masculinos con testes no palpables en bolsa escrotal. No se ha iniciado todavía

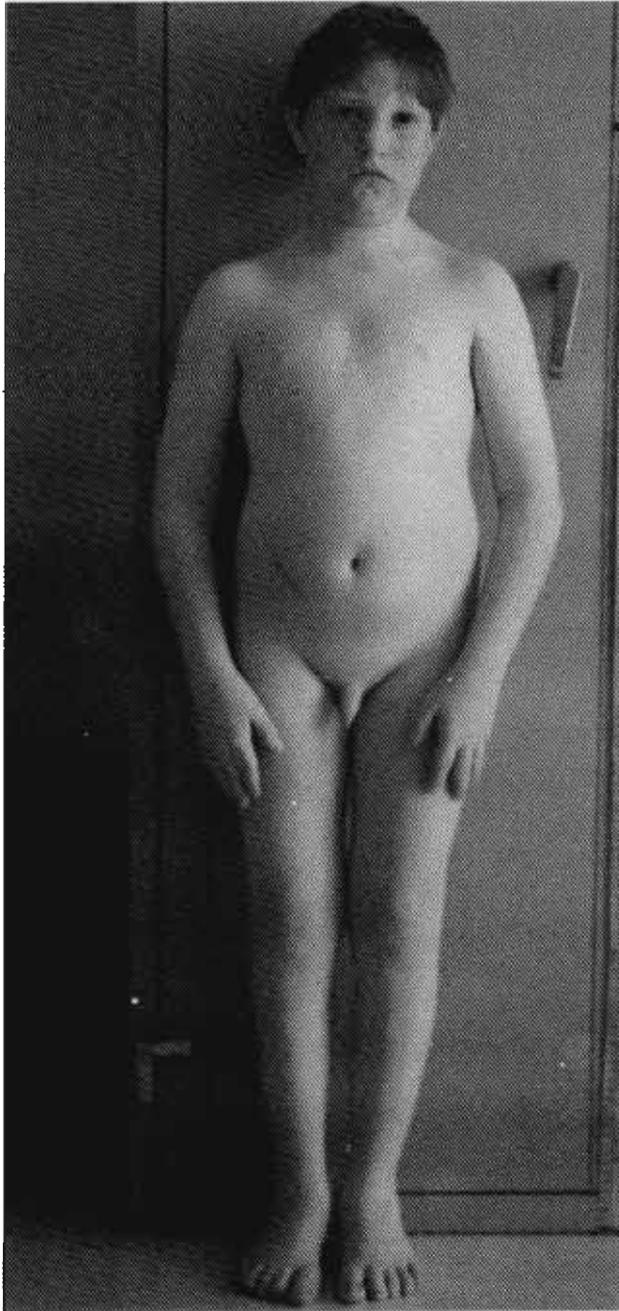


Figura 1. Aspecto de nuestro paciente de 10 años de edad.

desarrollo puberal. Las exploraciones torácica y abdominales son normales.

Exploraciones complementarias: no existen altera-



Figura 2. Radiografía lateral de cráneo donde se observan abundantes impresiones digitales, la sutura coronal aún permanece abierta.



Figura 3. Radiografía de ambas caderas donde se aprecia necrosis de cabeza femoral derecha (Perthes).

ciones hematológicas en ninguna de las tres series. A nivel bioquímico destaca GOT: 18 U/L, GPT: 20 U/L,

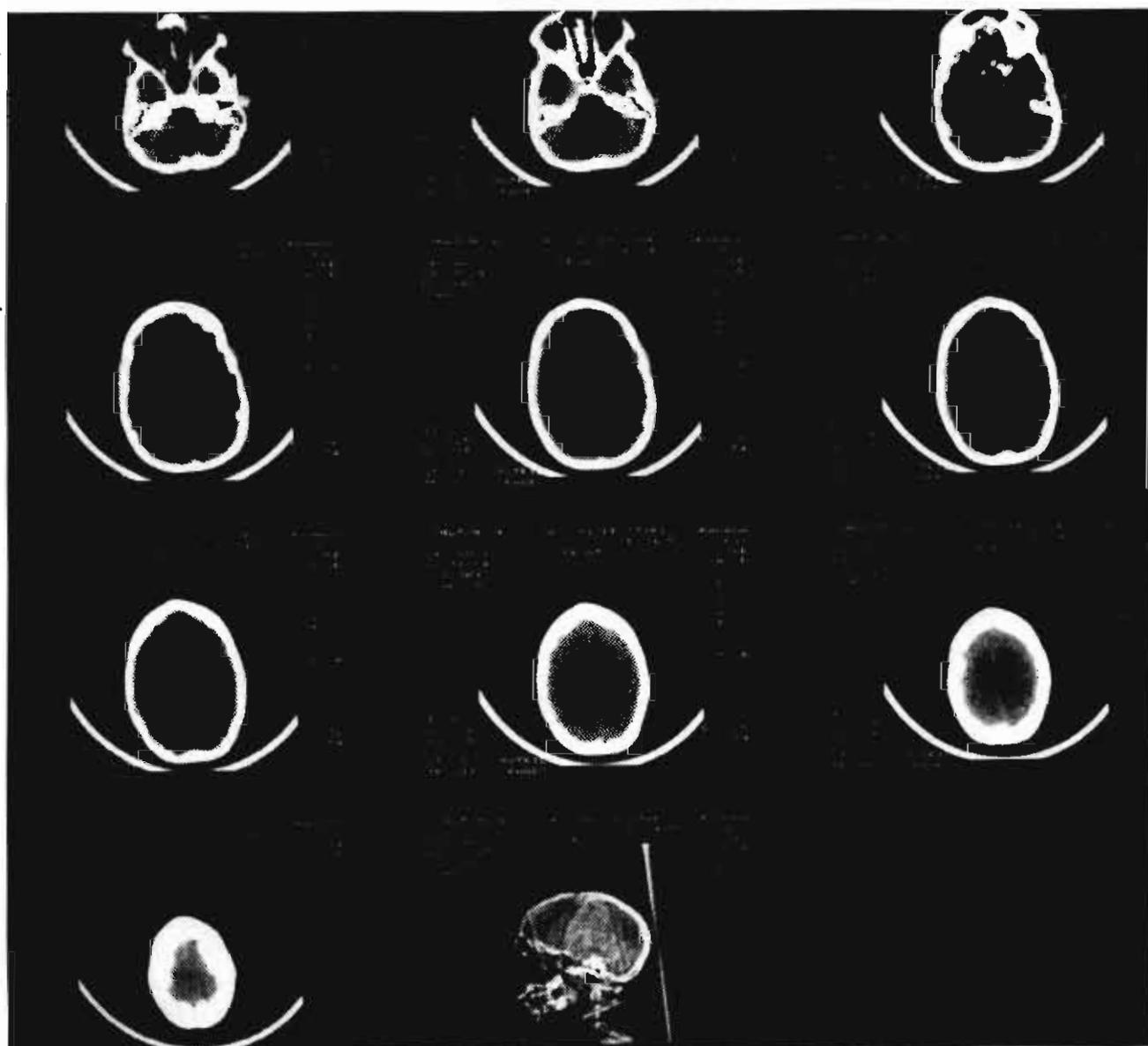


Figura 4. TAC de cráneo donde se evidencia dilatación de ventrículos laterales como único hallazgo morfológico. No existen otras alteraciones densitométricas.

fosfatasa alcalina: 260 U/L, calcio: 9,3 mg/dl, fósforo: 3,9 mg/dl, colesterol-LDL: 110 mg/dl, triglicéridos: 90 mg/dl, glucosa: 80 mg/dl, urea: 18 mg/dl, cobre sérico 143 µg/dl, ceruloplasmina: 60 mg/dl. El valor de TSH basal es de 9,8 mU/ml, y de 43,1 mU/ml (30 min), 29,9 mU/ml (60 min) y 24,2 mU/ml (90 min); tras hipoglucemia

insulínica. La T_4 total es de 7,6 ng/ml. El estudio genético se nos informa como un cariotipo masculino normal (46 XY) sin alteraciones de bandas. En el estudio radiológico se aprecia un cráneo braquicéfalo, múltiples impresiones digitales (Fig. 2). Edad ósea acorde con la cronológica. A nivel coxofemoral un aplastamiento de la cabeza del

fémur derecho (enfermedad de Perthes). El rastreo ecográfico abdominal no evidencia otras anomalías internas asociadas. La TAC de cráneo muestra dilatación moderada de astas posteriores en ventrículos laterales (Fig. 4), sin otras alteraciones densitométricas ni estructurales. El EEG registra una actividad poco organizada y sincronizada con elementos theta (5 c/sg) y algunos paroxismos de ondas agudas y elementos lentos que toman ocasionalmente una morfología de complejo punta-onda en ambos hemisferios.

DISCUSIÓN

Se conocen en la actualidad dos formas clínicas de SSLO, ambas de transmisión mendeliana recesiva, y cada una de ellas con pronóstico netamente diferente, aunque en escasas ocasiones se ha descrito en este síndrome una traslocación $t(4;21)^{(6)}$, lo habitual es la ausencia de alteraciones genéticas demostrables. En el caso que nos ocupa la inexistencia de antecedentes familiares conocidos nos remite a una forma de presentación *de novo*. El SSLO tipo I, donde incluimos el caso que presentamos, presenta diferentes niveles de expresión y morbimortalidad según el grado de afectación genitourinaria y/o existencia de polidactilia^(5,6). Por el contrario, el SSLO tipo II es de mayor letalidad que el tipo I, e incluye muy frecuentemente paladar hendido (70%), polidactilia (85%), cataratas (50%) y pseudohermafroditismo (70%), habiéndose descrito en esta forma asociaciones con cardiopatías congénitas de diversos tipos (75%), en especial tetralogía de Fallot⁽⁷⁾.

La etiología del SSLO permanece desconocida en la actualidad, habiéndose descrito para el tipo II diversas alteraciones tanto a nivel de los peroxisomas como

alteraciones lipídicas amplias⁽⁷⁾. No obstante, y en lo que respecta al tipo I su patogénesis sigue siendo incierta en la actualidad⁽⁸⁾.

En nuestro paciente, las anomalías craneofaciales (microcefalia, hipertelorismo, rebordes alveolares toscos, paladar ojival), talla baja, anomalías genitourinarias (criptorquidia), osteoarticulares (manos cortas y aunque no descrita de forma constante, también la enfermedad de Perthes), desempeño (retraso psicomotor leve), neurológicas (EEG anómalo y dilatación de ventrículos laterales) y cutáneas (distribución irregular de la pigmentación, iris de color claro), nos parecen suficientemente indicativas del cuadro sindrómico a que nos referimos.

El retraso psicomotor que puede variar ampliamente en graduación, se acompaña típicamente de diversas anomalías EEG y estructurales, siendo la dilatación ventricular un hallazgo frecuente en el SSLO tipo I⁽⁹⁾; en tanto, la hidrocefalia y holoprosencefalia, son más característicos del SSLO tipo II⁽¹⁰⁾.

La ausencia de células agangliónicas comunicada por Cass y cols.^(11,12), tiene una frecuencia aproximada de un 20%, y es responsable de la hipopigmentación segmentaria, que en nuestro paciente se manifiesta como áreas hipopigmentadas alternas con efélides en áreas de exposición al sol.

El SSLO puede cursar con displasia epifisaria punteada, luxación de cadera, coxa valga, cúbito valgo y falanges terminales cortas⁽¹³⁾; nuestro paciente, presenta de entre estas anomalías, un tarso varo bilateral, manos con eje axial corto y falanges acortadas. La enfermedad de Perthes comunicada en nuestro paciente es una eventualidad poco frecuente y observada en el curso de otras patologías osteoarticulares frecuentes en el SSLO, como la displasia punteada epifisaria -que no presenta nuestro paciente-.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Smith DW, Lemli L, Opitz JW. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 1964;64:210.
- 2 Opitz JM. Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome bibliography. *Am J Med Genet* 1987;28:745-750.
- 3 Gibson R. A case of Smith-Lemli-Opitz syndrome of multiple congenital anomalies in association with dysplasia epiphysealis punctata. *Can Med Ass J* 1965;92:574.
- 4 Hill S, Creasy M, Bundy S. A family, with three sisters with the 4p-syndrome, originally reported as suffering from the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Ment Defic Res* 1991;35:76-80.
- 5 Bialer MG, Penchaszadeh VB, Kahn E, Libes R, Krigsman G, Lesser ML. Female external genitalia and mullerian duct derivatives in a 46,XY infant with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1987;28:723-731.
- 6 Merrer ML, Briard ML, Girards S, Mulliez N, Moraine C, Imbert MC. Lethal acrodysgenital dwarfism: a severe lethal condition resembling Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 1988;25(2):88-95.

J. Uberos
A. Rodríguez
J.A. Martín
S. Broncano
A. Valenzuela
A. Muñoz

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz con expresión genitourinaria mínima y asociado a enfermedad de Perthes

- 142
- 7 Curry CJR. Smith-Lemli-Opitz syndrome type II: Multiple congenital anomalies with male pseudohermaphroditism and frequent early lethality. *Am J Med Genet* 1987; **26**:45-57.
 - 8 Barnes EC, Opitz JM, Barnes LA. Perspectiva del patólogo sobre enfermedades genéticas: Malformaciones y dismorfología. *Clin Pediatr Nort Am* 1989; **1**:179-205.
 - 9 Marion RW, Alvarez LA, Marans ZS, Lantos G, Chitayat D. Computed tomography of the brain in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Child Neurol* 1987; **2**, **3**:198-200.
 - 10 Verloes A, Ayme S, Gambarellei D, Gonzales M, Le Merrer M, Mulliez N, Roune J. Holoprosencephaly-Polydactyly (pseudotrisonomy 13) syndrome: A syndrome with features of hydroletharus and Smith-Lemli-Opitz syndromes. A collaborative multicentre study. *J Med Genet* 1991; **28**:297-303.
 - 11 Pehlów P, Walthcr F. Hirschprung-Galantscher infantilismus. *Pediatr-grenzgeb* 1991; **30**, **3**:245-252.
 - 12 Cass D. Aganglionosis Associated anomalies. *J Pediatr-Child Health* 1990; **26**:351-354.
 - 13 Cherstvoj ED, Lazjuk GI, Lurie IW. The pathological anatomy of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet* 1975; **7**:382-387.