
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome Smith-Lemli-Opitz: consideraciones actuales para el asesoramiento genético.

Smith-Lemli-Opitz syndrome: current criteria for genetic counseling.

Diana Martín García,¹ Angel Alfonso Aquino Perna.^{II}

Resumen

El síndrome Smith-Lemli-Opitz es un error congénito del metabolismo del colesterol, causado por una deficiencia de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa. Tiene herencia autosómica recesiva y clínicamente se caracteriza por microcefalia, dismorfia facial, sindactilia 2-3 de los pies, anomalías genitales en los varones, retraso del desarrollo físico y mental, trastornos de conducta y múltiples malformaciones mayores y menores. El diagnóstico se basa en la demostración del incremento del 7-dehidrocolesterol en plasma u otros tejidos por cromatografía de gases/espectrometría de masa o de dos mutaciones patogénicas en el gen DHCR7. La suplementación con colesterol dietético o purificado es el tratamiento estándar. En poblaciones de origen caucásico la frecuencia estimada es de 1 en 10 000 a 1 en 70 000 nacimientos. En este trabajo se discuten los principales aspectos clínicos, bioquímicos, genéticos y terapéuticos necesarios para un adecuado asesoramiento genético.

Palabras clave: Smith-Lemli-Opitz, error congénito del metabolismo, diagnóstico, tratamiento, 7-dehidrocolesterol reductasa, asesoramiento genético.

Abstract

Smith-Lemli-Opitz syndrome is a congenital cholesterol metabolism error, caused by a deficiency in 7-dehydrocholesterol reductase enzyme. It has a recessive autosomal inheritance and is clinically characterized by microcephaly, facial dysmorphism, feet 2-3 syndactyly, genital anomalies in males, physical and mental retardation, conduct disorders and multiple major and minor malformations. Diagnosis is based either on demonstrating the increased 7-dehydrocholesterol concentration in plasma or other tissues by gas chromatography / mass spectrometry techniques or on the existence of pathogenic mutations of the DHCR7 gene. The standard treatment consists in supplying dietetic or purified cholesterol. In Caucasian origin populations the estimate frequency ranges from 1:10 000 to 1:70 000 births. In this paper the main clinical, biochemical, genetic and therapeutic issues necessary for an adequate genetic counseling are presented and discussed.

Keywords: Smith-Lemli-Opitz, congenital metabolism error, diagnosis, treatment, 7-dehydrocholesterol reductase, genetic counseling.

¹ Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica de Sancti Spiritus. Cuba. E-mail: diana.martin@ssp.sld.cu.

^{II} Licenciado en Biología. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica de Sancti Spiritus. Cuba.

Introducción

El Smith-Lemli-Opitz (SLO), (OMIM 270400),¹ es un síndrome malformativo asociado a retraso mental, de herencia autosómica recesiva, descrito por primera vez en 1964 por David Smith, Luc Lemli y John Opitz,² de quienes lleva su nombre. Se conoce también como síndrome RSH en alusión al apellido de los tres primeros casos reportados.³ En 1993 se identificó como un error congénito del metabolismo del colesterol y cinco años después se clonó el gen.^{4,5} Ambos descubrimientos permitieron el desarrollo de técnicas para el diagnóstico y a su vez una mejor delineación del fenotipo, que puede variar desde múltiples malformaciones causantes de mortalidad intrauterina o neonatal hasta mínimas alteraciones estructurales, cognitivas y conductuales.

La incidencia de este síndrome es de 1 en 10 000 a 1 en 70 000 nacimientos en poblaciones de origen caucásico.⁶ A pesar de que el SLO no es una enfermedad común, es importante que sea conocida por la comunidad médica para lograr el diagnóstico de los enfermos y que éstos y sus familiares reciban un adecuado asesoramiento genético según los más recientes avances científicos. En este trabajo se discuten los principales aspectos clínicos, bioquímicos, genéticos y terapéuticos relacionados con la enfermedad, necesarios para el asesoramiento genético de enfermos y familiares.

Características clínicas

El peso promedio al nacer, de individuos con SLO es de 2 700 a 2 800 gramos.⁷⁻¹⁰ La microcefalia puede ser congénita o instaurarse paulatinamente.^{3,7,8,10,11} Los trastornos de la alimentación (pobre succión, poco interés por los alimentos, dificultades para deglutir y/o vómitos) ocurre en la mayoría de los recién nacidos por lo que muchos necesitan alimentación por gavage o gastrostomía.^{2,3,8-10,12} El retardo de desarrollo pondo-estatural es casi universal incluso en aquellos niños con una ingesta calórica adecuada.^{3,13} La hipotonía es muy común en edades tempranas, posteriormente el tono va mejorando y en la infancia tardía puede haber hipertonia con contracturas en flexión de diferentes articulaciones, especialmente en niños que no caminan.^{3,9,12} Las infecciones son frecuentes, fundamentalmente las respiratorias altas, las neumonías y las otitis y tienden a disminuir con la edad.^{3,14}

Craneofacial

La cara típica del SLO comprende además de la microcefalia, estrechamiento bitemporal, *ptosis* palpebral, micrognatia, nariz corta con narinas en anteversión y depresión del puente nasal (Figura 1).^{2,8-10,15} Estas características pueden ser muy sutiles en algunos pacientes.³

Figura 1. A- Paciente de 3 años con facies típica de SLO. Nótese el estrechamiento bitemporal, la *ptosis* palpebral, la depresión del puente nasal, las narinas cortas en anteversión, las orejas grandes, poco plegadas y en rotación posterior y la micrognatia. **B-** Paciente de 12 años con dismorfia facial más sutil. (Fotografías publicadas con el consentimiento de los padres)



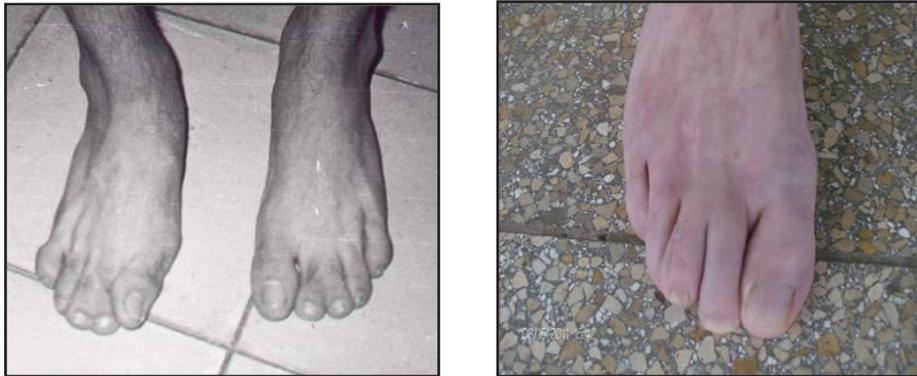
Las orejas suelen ser grandes, de implantación baja y a veces en rotación posterior.^{3,8-10,12} Son muy frecuentes el estrabismo y la catarata congénita.^{3,8-10} La fisura del paladar, tanto duro como blando, la úvula bífida o la hendidura submucosa está presente en más del 50 % de los casos.^{7-10,15} Otros hallazgos comunes son paladar alto y estrecho, hipertrofia gingival, rugosidad del paladar y malposición y maloclusión dentaria.^{2,8,9,14,16}

Esqueleto

La sindactilia 2-3 de los pies, presente en más del 95 % de los pacientes, es el defecto más distintivo

del SLO. Es una sindactilia membranosa que típicamente tiene forma de “Y” pero que puede ser total o mínima (Figura 2).^{3,8,9,16,18} La sindactilia 2-3 de los pies por su relativa frecuencia se ha considerado una “variante normal” y por tanto se subvalora como hallazgo clínico; sin embargo, de la misma manera que las manchas café con leche hacen pensar en la neurofibromatosis, la sindactilia 2-3 de los pies debe hacer sospechar el SLO cuando se asocia a trastornos del aprendizaje, de conducta, ligera dismorfia facial o malformaciones.^{14,18,19}

Figura 2. Sindactilia 2-3 de los pies de severidad variable, desde total hasta mínima.



La polidactilia postaxial de manos y/o pies se presenta en alrededor del 50 % de los casos.^{8,10,11,16} Son frecuentes también la implantación proximal del pulgar, braquidactilia de uno o más dedos (fundamentalmente del segundo), clinodactilia, desviación ulnar de los dedos, superposición de los dedos de las manos al cerrarla y surco simio.^{2,3,7,8-10,16} También se ha descrito superposición de dedos de los pies, sindactilia entre otros dedos, acortamiento y/o dorsiflexión del dedo gordo en posición de martillo, deformidades en valgo, varo o varo-equino, luxación o subluxación cadera y *hallux valgus* en pacientes adultos.^{3,7,8-10,14,17}

Genitales

Alrededor del 90 % de los enfermos de sexo masculino tiene malformaciones genitales de severidad variable, dentro de las que se incluyen hipospadia, criptorquidia, micropene, incurvamiento del pene, hipoplasia de las bolsas escrotales, escroto bífido, vagina rudimentaria, genitales ambiguos e incluso sexo reverso (Figura 3).^{3,7,8,10,11,16,17} El SLO es un diagnóstico a considerar en todos los pacientes con genitales ambiguos y sexo cromosómico masculino.^{20,21} La alta frecuencia y la fácil identificación de las malformaciones genitales en los varones explica el mayor número de diagnósticos en este sexo.¹⁴

Figura 3. Genitales ambiguos en un paciente con síndrome de Smith-Lemli-Opitz y cariotipo 46,XY.



Anomalías viscerales

Las malformaciones de órganos internos suelen ocurrir en los casos más graves y pueden afectar a todos los sistemas. Las cardiovasculares se describen en alrededor del 50 % de los pacientes y aunque la mayoría de las cardiopatías conocidas han sido reportadas al menos una vez las más frecuentes son: la persistencia del conducto arterioso (PCA), comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV), canal auriculo-ventricular y coartación de la aorta.^{3,7,8,10,11,16,22} La hipertensión

arterial puede ser un problema clínico.⁶ La hipoplasia y los defectos de lobulación son los defectos pulmonares más comunes y suelen ocurrir en los casos más graves.^{3,8,14,16,19}

Aunque se han descrito múltiples malformaciones digestivas, la estenosis hipertrófica del píloro y la agangliosis intestinal son las más observadas.^{3,7,8-10,19}

Los trastornos de la motilidad del tubo digestivo son causantes de vómitos (especialmente en el primer año de vida), constipación y diarreas.^{2,3,8} La afectación hepática es variable, desde colestasis progresiva en pacientes con formas severas de SLO hasta ligeras a moderadas elevaciones de las transaminasas.^{3,8,10,14,18}

Aproximadamente el 25 % de los pacientes tienen malformaciones del sistema urinario con predominio de la agenesia o hipoplasia renal uni o bilateral.^{3,7,8,10,11,16}

Otras alteraciones reportadas son ectopia renal, riñones en herradura, quistes y malrotación renal, anomalías pieloureterales, reflujo vésico-ureteral y estrechez uretral.^{2,8-10,16,18}

Además de la microcefalia, presente en el 90 % de los pacientes, hay una amplia gama de anomalías estructurales del sistema nervioso central descritas, la agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso y la aplasia o hipoplasia del cerebelo o del vérmix cerebeloso son las más comunes.^{3,8,10,11,14,23}

Intelecto y conducta

El retardo del desarrollo psicomotor y/o retraso mental son prácticamente constantes y de severidad variables. Es característico el déficit severo en el desarrollo del lenguaje, fundamentalmente activo.^{3,10,19,24,25} Las alteraciones de la conducta ocurren en la mayoría de los pacientes e incluye: trastornos del sueño, autolesión, crisis de opistosquinesis, movimientos estereotipados, conductas ritualistas, irritabilidad, agresividad, hiperquinesia con déficit de atención e hiperreactividad sensorial (tanto visual, auditiva como táctil).^{3,7,8-10,25} En más de la mitad de los pacientes las manifestaciones conductuales se incluyen dentro del espectro autista, por lo que se considera al SLO como la enfermedad genética más relacionada con el autismo, lo que sugiere una posible relación del metabolismo del colesterol con la fisiopatología de este trastorno.²⁵⁻²⁷

Otras

Algunos trabajos reportan la fotosensibilidad en el 50 a 70 % de los enfermos. Se caracteriza por enrojecimiento en áreas de la piel directamente expuestas al sol, frecuentemente asociado a prurito, que puede aparecer apenas minutos después del inicio de la exposición y durar entre 4 y 48 horas, sin dejar huellas en la piel luego de su desaparición.²⁸

La severidad clínica del SLO se determina por la evaluación de 10 estructuras anatómicas según una escala propuesta por Kelley y Hennekam.³ El grado de defectos físicos no se correlaciona con la severidad de los trastornos conductuales, que ocurren hasta en los pacientes menos afectados físicamente.¹⁹

No se han realizado estudios sobre la esperanza de vida de los pacientes con SLO, pero hay evidencias de que la supervivencia está muy relacionada con la gravedad de los defectos viscerales^{14,24} y por supuesto con los cuidados médicos y familiares que reciba.

Etiología

La enfermedad es causada por una deficiencia de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa (7DHCR) que cataliza el último paso en la vía de síntesis del colesterol de Kandutsch-Russell. Típicamente, los pacientes tienen muy bajas concentraciones de colesterol e incremento del precursor 7-dehidrocolesterol (7DHC) y su isómero 8-dehidrocolesterol (8DHC) en todos los tejidos.^{4,25}

El colesterol es precursor en la síntesis de hormonas esteroideas, esteroides neuroactivos, oxisteroides y ácidos biliares, forma parte de las membranas celulares y la mielina e interviene en la embriogénesis por medio de la activación de la proteína Shh y en otros eventos de la cascada de señalización embriológica. Las manifestaciones clínicas están relacionadas con las múltiples funciones biológicas del colesterol, el posible efecto tóxico del 7 y 8DHC y/o de los metabolitos derivados de éstos.^{6,14,19}

El gen que codifica la 7DHCR, conocido como DHCR7, se localiza en 11q13.²⁹ Hasta la fecha se han identificado más de 150 mutaciones, cinco de las cuales (IVS8-1G>C, T93M, W151X, V326L y R404C) representan alrededor del 60 % de los alelos mutados.^{19,29} La frecuencia de las mutaciones varía entre las regiones geográficas, lo que tiene gran importancia en las estrategias para el diagnóstico molecular.^{6,29}

La correlación entre el fenotipo y el genotipo es difícil debido al gran número de mutaciones identificadas y a que la mayor parte de los pacientes son heterocigotos compuestos. No obstante, se ha observado que los genotipos formados por mutaciones que abolen la actividad enzimática se asocian a los fenotipos más graves.^{11,19,24} Pacientes con igual genotipo para el gen DHCR7 difieren en la severidad clínica, lo que sugiere la influencia de otros factores genéticos, epigenéticos, maternos y/o ambientales, aspectos que se estudian en la actualidad.^{6,11,24,29}

Diagnóstico

La “marca bioquímica” del SLO es el incremento del 7DHC. La determinación del 7DHC se realiza en plasma u otros tejidos por cromatografía de gases/espectrometría de masa (CG/EM) aunque pueden emplearse otras tecnologías modernas.^{19,24} La cuantificación del colesterol no se emplea para el diagnóstico porque alrededor del 10 % de los pacientes tienen niveles normales a cualquier edad.^{3,19}

El análisis de mutaciones puede realizarse como confirmación del diagnóstico bioquímico y es especialmente útil en pacientes con resultado bioquímico dudoso o cuando no es posible hacer dicho estudio, pero tiene el inconveniente de ser más costoso.^{19,24}

El diagnóstico prenatal se realiza tanto por métodos bioquímicos como moleculares.^{24,30} Dado que el SLO es una enfermedad autosómica recesiva, las parejas que tengan un hijo enfermo deben ser advertidas de que el riesgo de recurrencia en cada embarazo es del 25 %, por lo que el motivo más frecuente de estudio prenatal es el antecedente de un hijo con este diagnóstico. Otros criterios de indicación son la identificación por ultrasonido de crecimiento intrauterino retardado y malformaciones congénitas y/o bajos niveles de estriol no conjugado en pesquisas bioquímicas del segundo trimestre del embarazo.^{16,20,23,31,32} En relación con la ultrasonografía, que es el método de diagnóstico prenatal más ampliamente difundido en el mundo, ésta permite detectar manifestaciones del SLO en más del 80 % de los casos, sin embargo la frecuente ocurrencia aislada y en ocasiones tardía de algunas de éstas, así como su escasa especificidad hacen que el ultrasonido no sea un método de elección para el diagnóstico intrauterino.³³

Se desarrollan estrategias para la detección prenatal a través de la determinación de esteroides anormales en orina de embarazadas con fetos SLO.³⁴

Incidencia y frecuencia de portadores

Los estimados de incidencia al nacimiento reportados varían entre 1 en 10 000 y 1 en 70 000 en poblaciones de origen caucásico.⁶ Sin embargo, varios estudios de frecuencia de las mutaciones más comunes, han estimado una frecuencia general de portadores en dichas poblaciones de 2 a 3 %, lo que implicaría una incidencia del SLO mucho mayor de la observada y según lo cual sería una de las enfermedades autosómicas recesivas más frecuentes.¹⁴ La rareza de consanguinidad entre los padres de los enfermos y la existencia de varios reportes en los que más de un miembro de la familia (no hermanos) están afectados,

son otros dos elementos que apoyan la hipótesis de que la frecuencia de portadores es relativamente alta.^{17,18}

La discrepancia entre la incidencia observada y esperada de SLO parece resultar de los casos no diagnosticados a causa de fenotipos muy ligeros y los abortos, pérdidas fetales o neonatales resultantes de los fenotipos más graves.^{14,19,35,36}

Tratamiento

Una vez definido el defecto bioquímico causante del síndrome se hipotetizó que aportando una fuente exógena de colesterol se podía incrementar la concentración de éste y disminuir la síntesis endógena de 7DHC, a través de la regulación de la vía por la HMG-CoA reductasa, por lo que la suplementación con colesterol dietético (fundamentalmente yema de huevo) y/o como preparado medicamentoso se convirtió en el tratamiento estándar.^{6,24} Varios estudios han mostrado una mejoría de los parámetros bioquímicos después de iniciado el tratamiento.^{12,17,37,38} Se refieren beneficios en el desarrollo físico y psicomotor, conducta, audición, fotosensibilidad, síntomas gastrointestinales, polineuropatía y frecuencia y respuesta a las infecciones.^{17,37-41} Para la mayor parte de estos síntomas la mejoría es anecdótica.⁴² Los cambios en la conducta son difíciles de explicar por el efecto directo del colesterol sobre el SNC, ya que éste no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero sí podría ocurrir por un efecto indirecto de otros metabolitos como los esteroides neuroactivos o los oxisteroles o por la acción sobre las células endoteliales de los capilares cerebrales.⁶ Existen pocos estudios controlados, por lo que se requiere investigar más para determinar la verdadera eficacia del tratamiento con colesterol,⁴²⁻⁴⁴ del que no se han observado efectos adversos.^{16,41,45}

A pesar de que pueden existir problemas en la síntesis normal de ácidos biliares, la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles es rara, por lo que los ácidos biliares no se emplean habitualmente. La suplementación de esteroides en situaciones de estrés no es necesaria pues la deficiencia de hormonas esteroideas adrenales es poco común en pacientes con fenotipo ligero o moderado.⁴²

Con el propósito de reducir la síntesis endógena del 7DHC en el SNC se ha ensayado el empleo de simvastatina en el tratamiento ya que este medicamento cruza la barrera hematoencefálica. Debido a que los resultados son controversiales, la simvastatina no es una alternativa terapéutica aceptada.^{42,45-49}

Otras áreas potenciales de investigación en el campo

del tratamiento incluye la administración directa de colesterol al cerebro, el uso de antioxidantes, el desarrollo de esteroides sintéticos que atraviesen la barrera hematoencefálica u ocasionar la disrupción parcial de la misma, la suplementación prenatal de colesterol, el trasplante al cerebro de células madres neurales y la terapia génica.^{42,50}

importantes avances en el conocimiento del SLO que han repercutido favorablemente en el asesoramiento genético de la enfermedad, especialmente en las áreas del diagnóstico y la prevención. En la actualidad la mayor parte de las investigaciones están dirigidas a dilucidar los mecanismos patogénicos, que en un futuro conducirán a protocolos de tratamiento más eficaces para mejorar la calidad de vida de los enfermos.

Conclusiones

En las últimas dos décadas se han producido

Referencias bibliográficas

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {MIM number}: #270400 {Date last edited}: 4/19/2013 . World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
2. Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatrics*. 1964;64(2):210-7.
3. Kelly RI, Hennekam R. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet*. 2000;37:321-35.
4. Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta A. Defective cholesterol biosynthesis in Smith Lemli Opitz syndrome. *Lancet*. 1993;341:1414.
5. Moebius FF, Fitzky BU, Lee JN, Paik YK, Glossmann H. Molecular cloning and expression of the human delta7-sterol reductase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:1899-1902.
6. Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res*. 2011;52(1):6-34.
7. Krakowiak PA, Nwokoro NA, Wassif CA, Battaile KP, Nowaczyk MJM, Connor W, et al. Mutation analysis and description of sixteen RSH/Smith Lemli Opitz syndrome patients: polymerase chain reaction-based assay to simplify genotyping. *Am J Med Genet*. 2000;94:214-27.
8. 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.
9. Correa-Cerro LS, Wassif CA, Waye JS, Krakowiak PA, Cozma D, Dobson NR, et al. DHCR7 nonsense mutations and characterization of mRNA nonsense mediated decay in Smith Lemli Opitz syndrome. *J Med Genet*. 2005;42:350-57.
10. Goldenberg A, Chevy F, Bernard C, Wolf C, Cormier-Daire V. Circonstances cliniques du diagnostic du syndrome de Smith Lemli Opitz et tentatives de corrélation phénotype-génotype: à propos de 45 cas. When should Smith Lemli Opitz syndrome be considered? A serie of 45 cases. *Arch Pédiatr*. 2003;10:4-10.
11. Ciara E, Nowaczyk MJM, Witsch-Baumgartner M, Malunowicz E, Popowska E, Jezela-Stanek A, et al. DHCR7 mutations and genotype-phenotype correlation in 37 Polish patients with Smith Lemli Opitz syndrome. *Clin Genet*. 2004;66:517-24.
12. Linck LM, Lin DS, Flavell D, Connor W, Steinert 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.
13. Lee RWY, McGready J, Conley SK, Yanjanin NM, Nowaczyk MJM, Porter FD. Growth charts for individuals with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2012.
14. Nowaczyk MJM, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: Phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Nov 15;160C(4):250-62. doi: 10.1002/ajmg.c.31343.
15. Nowaczyk MJM, Tan M, Hamid JS, Allanson JE. Smith-Lemli-Opitz syndrome: Objective assessment of facial phenotype. *Am J Med Genet*. 2012;158A:1020-8.
16. Quélin C, Loget P, Verloes A, Bazin A, Bessièrès B, Laquerrière A, et al. Phenotypic spectrum of fetal Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Eur J Med Genet*. 2012;55:81-90.
17. Nwokoro NA, Mulvihill JJ. Cholesterol and bile acid replacement therapy in children and adults with Smith Lemli Opitz (SLO/RSH) syndrome. *Am J Med Genet*. 1997;68:315-21.
18. Cunniff C, Kratz L, Moser A, Natowicz M, Kelley R: Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. *Am J Med Genet*. 1997;68:263-69.
19. Porter FD. Smith Lemli Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:535-41.
20. Adam MP, Fechner PY, Ramsdell LA, Badaru A, Grady RE, Pagon RA, et al. Ambiguous genitalia: What prenatal genetic testing is practical? *Am J Med Genet*. 2012;158A(6):1337-43.
21. Barbaro M, Wedell A, Nordenstrom A. Disorders of sex development. *Semin Fetal Neonatol Med*. 2011;16:119-27.

22. Lin AE, Ardinger HH, Ardinger RH, Cunniff C, Kelly RI. Cardiovascular malformations in Smith Lemli Opitz syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;68:270-8.
23. Shinawi M, Szabo S, Popek E, Wassif C, Porter D, Potocki L. Recognition of Smith Lemli Opitz syndrome (RSH) in the fetus: utility of ultrasonography and biochemical analysis in pregnancies with low maternal serum estriol. *Am J Med Genet.* 2005;138A:56-60.
24. DeBarber AE, Eroglu Y, Merckens LS, Pappu AS, Steiner RD. Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13:e24
25. Diaz-Stransky A, Tierney E. Cognitive and behavioral aspects of Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Nov 15;160C(4):295-300. doi: 10.1002/ajmg.c.31342.
26. Bukelis I, Porter FD, Zimmerman AW, Tierney E. Smith Lemli Opitz syndrome and autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry.* 2007;164(11):1655-61.
27. Sikora DM, Pettit-Kekel K, Penfield J, Merckens LS, Steiner RD: The near universal presence of autism spectrum disorders in children with Smith Lemli Opitz syndrome. *Am J Med Genet.* 2006;140A:1511-8.
28. Martin JA, Taylor C, Trehan M, Baron ED, Anstey AV. Phototesting in patients with Smith Lemli Opitz syndrome confirms sensitivity to UV-A. *Arch Dermatol.* 2006;142:647-8.
29. Waterham HR, Hennekam RCM. Mutational spectrum of Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med net Part C Semin Med Genet* 160C. 2012: 263–284.
30. Wayne JS, Eng B,Waye JS, Eng B, Nowaczyk MJ. Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) by DHCR7 mutation analysis. *Prenat Diagn* 2007;27(7):638-40.
31. Dubuisson J, Guibaud L, Combourieu D, Massadier J, Raudrant D. Apport de l'écographie fœtale dans le dignostic prénatal du syndrome de Smith Lemli Opitz. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2008;36 :525-8.
32. Craig WY, Haddow JE, Palomaki GE, Roberson M. Identifying Smith Lemli Opitz syndrome in conjunction with prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2006; 26(9):842-9.
33. Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, Benach A, Dumez Y, Munnich A, Cormier-Daire V. Antenatal manifestations of Smith Lemli Opitz (RSH) syndrome: a retrospective survey of 30 cases. *Am J Med Genet* 2004;124A:423-6.
34. Shackleton CH, Marcos J, Palomaki GE, Craig WY, Kelley RI, Kratz LE, et al. Dehydrosteroid measurements in maternal urine or serum for the prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Am J Med Genet* 2007;143(18):2129-36.
35. Jezela-Stanek A, Ciara E, Malunowicz E, Chrzanowska K, Latos-Bielenska A, Krajewska-Walasek M. Differences between predicted and stablished diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome in the Polish population: underdiagnosis or loss of affected fetuses? *J Inherit Metab Dis.* Artículo publicado online: 16 junio 2010. <http://hinari-gw.who.int/whalecomwww.springerlink.com/whalecom0/content/f39697n3802n4wv3/fulltext.pdf>
36. Nowaczyk MJ, Waye JS, Douketis JD. DHCR7 mutation carrier rates and prevalence of the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: where are the patients? *Am Med Genet* 2006;140A(19):2057-62.
37. Elias ER, Irons MB, Hurley AD, Tint GS, Salen G. Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith Lemli Opitz suyndrome. *Am J Med Genet* 1997;68:305-10.
38. Starck L, Lövgren-Sandblom A, Björkhem I. Cholesterol treatment forever? The first Scandinavian trial of cholesterol supplementation in the cholesterol-synthesis defect Smith Lemli Opitz syndrome. *J Int Medic* 2002;252:314-21.
39. Starck L, Björkhem I, Ritzén EM, Nilsson BY, von Döbeln U. Beneficial effects of dietary supplementation in a disorder with defective synthesis of cholesterol. A case report of a girl with Smith Lemli Opitz syndrome, polyneuropathy and precocious puberty. *Acta Paediatr* 1999;88:729-33.
40. Azurdia RM, Anstey AV, Rhodes LE. Cholesterol supplementation objectively reduces photosensitivity in the Smith Lemli Opitz syndrome. *Br J Dermatol* 2001;144:143-5.
41. Irons M, Elias ER, Abuelo D, Bull MJ, Greene CL, Johnson VP, et al. Treatment of Smith–Lemli–Opitz Syndrome: Results of a Multicenter Trial . *Am J Med Genet* 1997; 68:311-4.
42. Svoboda MD, Christie JM, Eroglu Y, Freeman KA, Steiner RD. Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome and other sterol disorders. *Am J Med Genet Part C.* Artículo publicado online: 5 oct 2012. <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1002/ajmg.c.31347/full>.
43. Sikora DM, Ruggiero M, Pettit-Kekel K, Merckens LS, Connor WE, Steiner RD. Cholesterol supplementation does not improve developmental progress in Smith Lemli Opitz syndrome. *J Pediatr* 2004;144:783-91.
44. 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:91-5.
45. Hass D, Garbade SF, Vohwinkel C, Muschol N, Trefz FK, Penzien JM et al: Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith Lemli Opitz syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:375-87.

46. Jira PE, Wevers RA, Jong J, Rubio-Gozalbo E, Janssen-Zijlstra FSM, van Heyst AFJ, et al: Simvastatin: a new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 2000;41:1339-46.
47. Starck L, Lövgren-Sandblom A, Björkhem I: Simvastatin treatment in the SLO syndrome: a safe approach? *Am J Med Genet* 2002;113:183-9.
48. Chan YM, Merkens LS, Connor WE, Roullet JB, Penfield JA, Jordan JM, et al: Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith Lemli Opitz syndrome (SLOS) *Pediatr Res* 2009; 65:681-5.
49. Szabó G, Oláh AV, Kozak L, Balogh E, Nagy A, Blahakova I, et al. A patient with Smith Lemli Opitz syndrome: novel mutation of the DHCR7 gene and effects of therapy with simvastatin and cholesterol supplement. *Eur J Pediatr* 2010;169(1):121-3.
50. Opitz JM, Furtado LV. The RSH/“Smith–Lemli–Opitz” syndrome: Historical footnote. *Am J Med Genet Part C*. Artículo publicado online: 11 oct 2012. <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlineibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1002/ajmg.c.31341/full>.