

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz – Relato de caso*Smith-Lemli-Opitz syndrome – case report*

Rebeca Alevato Donadon¹, Anita de Oliveira e Souza¹, Marina Sousa da Silva¹, Wrrsula Britto Perdigão¹,
Juliana Bruno Inácio¹, Huri Brito Pogue¹, Robert Pogue², Maria Teresinha de Oliveira Cardoso³

Resumo

A Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) é um distúrbio de desenvolvimento causada por um defeito na via final da biossíntese do colesterol. É uma síndrome de caráter autossômico recessivo, que se caracteriza por mutações no gene *DHCR7* responsável pela codificação da enzima dehidrocolesterol-delta-7-redutase (DHCR7). Esta enzima atua na via final de síntese de colesterol e portanto, pacientes portadores da Síndrome de Smith-Lemli-Opitz normalmente possuem baixos níveis séricos de colesterol, determinando a gravidade da síndrome, e altos níveis séricos do seu precursor, o 7-dehidrocolesterol. O espectro fenotípico da SSLO é muito amplo variando desde uma doença leve com problemas comportamentais e de aprendizagem a uma síndrome de malformações letais, sendo que as características clínicas mais frequentes são sindactilia do segundo e terceiro dedos dos pés, microcefalia, retrognatismo, narinas antevertidas entre outras. Este artigo relata o caso de paciente do sexo masculino, RLS de 1 ano e 6 meses, fruto de pais não consanguíneos, nascido de parto cesárea com 39 semanas e 1 dia, pesando 1.605 g, medindo 41 cm, com perímetro cefálico de 31 cm e com Apgar de 5 e 9 no primeiro e no quinto minuto, respectivamente. Algumas alterações ao exame físico foram notadas ao nascimento, como baixo peso, microcefalia, microretrognatia, pé torto congênito, sindactilia do segundo e terceiro pododáctilos bilateralmente, fontanela anterior ampla, hipospádia peniana; entretanto apresentou cariótipo normal. Nos exames laboratoriais solicitados, a dosagem de colesterol foi normal, sendo então solicitada a dosagem do seu precursor. Aos dois meses, em novo exame físico, além das alterações supracitadas, nota-se alteração exacerbada em seu desenvolvimento neuropsicomotor, sendo então aventada a hipótese de SSLO. Este artigo tem como objetivo relatar um caso de síndrome genética rara a fim de instruir a população médica sobre sua fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento, além de alertar para a importância de aconselhamento genético.

Palavras chave: Anormalidade congênita, colesterol, sindactilia, microcefalia.

1. Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia da Universidade Católica de Brasília

3. Docente do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília e coordenadora do Núcleo de Genética da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – NUGEN

E-mail do primeiro autor: rebecadonadon@gmail.com

Recebido em 21/10/2015

Aceito, após revisão, em 24/11/2015

Abstract

Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS), described in 1964, is a developmental disorder caused by a defect in the final stages of the cholesterol biosynthesis pathway. It is an autosomal recessive syndrome, which is characterized by mutations in the *DHCR7* gene responsible for encoding the enzyme delta-7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7). This enzyme acts in the cholesterol synthesis pathway and therefore patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome usually have low serum cholesterol levels, determining the severity of the syndrome, and high serum levels of its precursor, 7-dehydrocholesterol. The phenotypic spectrum of SLOS is very broad, ranging from a mild illness with behavioral and learning problems to a lethal malformation syndrome. The most common clinical features are syndactyly of the second and third toes, microcephaly, retrognathia, anteverted nares, among others. This article reports the case of a male patient, RLS, at 1 year and 6 months of age, the result of a non-consanguineous mating, born by caesarian section at 39 weeks and 1 day, weighing 1,605 g and measuring 41 cm with head circumference of 31 cm. Apgar score was 5 and 9 in the first and fifth minutes, respectively. Some changes were noted on physical examination at birth, including low birth weight, microcephaly, microretrognathia, club foot, syndactyly of the second and third toes bilaterally, wide anterior fontanelle, and penile hypospadias. The karyotype was normal. Serum cholesterol levels were normal, and analysis of its precursor was requested. At two months a new physical examination was performed, and in addition to the above changes, there were further alterations in psychomotor development. A diagnosis was then postulated of SLOS. This article aims to report a case of a rare genetic syndrome in order to educate on medical pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment as well as to alert to the importance of genetic counseling.

Keywords: Congenital abnormalities, cholesterol, syndactyly, microcephaly.

Introdução

A Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO, OMIM #270400) foi descrita em 1964 por Smith, Lemli e Opitz. O espectro fenotípico da SSLO é muito amplo variando desde uma doença leve com problemas comportamentais e de aprendizagem a uma síndrome de malformações letais. A sindactilia do segundo e

terceiro pododáctilos é a manifestação clínica mais comum, encontrada em 95% dos pacientes.¹ Outras características clínicas frequentemente encontradas são microcefalia, micrognatia, narinas antevertidas, retardo do crescimento, dificuldade de sucção, hipospádia, malformações cardíacas e pulmonares, e distúrbios do comportamento, entre outras.¹ Em

casos graves, pode ocorrer holoprosencefalia.¹ O espectro fenotípico pode incluir retardo mental, e sintomas autistas.²

O número e gravidade das malformações congênitas vistas em portadores da SSLO é inversamente proporcional aos níveis de deidroesteróis como função dos esteroides totais.^{3,4} Uma outra relação inversa também existe entre a atividade residual da enzima deidrocolesterol-delta-7-redutase (DHCR7) e a gravidade do fenótipo dos pacientes,⁵ com pacientes que tem baixa atividade de DHCR7 tendo níveis mais altos da 7-DHC (7-dihidrocolesterol, o precursor do colesterol) e baixos níveis de colesterol. Pacientes com fenótipo grave tem níveis pouco mensuráveis ou não detectáveis da atividade residual da DHCR7, com níveis de 7-DHC/esteróis totais excedendo 50%, enquanto pacientes com fenótipos mais leves tem atividade residual significativa do DHCR7.⁵

A síndrome tem caráter autossômico recessivo, que se caracteriza por mutações no gene *DHCR7*, localizado no cromossomo 11q13 e responsável pela codificação da enzima DHCR7.^{6,7} Esta enzima é responsável pela etapa final na via de síntese de colesterol e portanto, pacientes portadores da Síndrome de Smith-Lemli-Opitz normalmente possuem o distúrbio descrito da razão 7-DHC/esteroides

totais. Entretanto, níveis normais de colesterol não excluem a SSLO.^{1,8} A síntese normal de colesterol é importante para o funcionamento correto da via de sinalização de Sonic Hedgehog, no nível do receptor *Smoothened*⁹, que por sua vez é responsável pela formação do sistema nervoso central, estruturas da face e membros, o que explica muitas das alterações encontradas na SSLO.¹

A maioria dos portadores da SLOS são heterozigotos compostos (ou seja, tem mutações diferentes nos dois alelos do gene). O alelo que é mais comumente mutado, com um terço das mutações, é o c.964-1G>C (IVS8-1G>C).¹⁰ Essa mutação resulta em um defeito do splicing. A mutação IVS8-1G>C resulta em fenótipo grave.^{4,5}

Atualmente, um dos tratamentos preconizados para a SSLO é a suplementação da dieta com alimentos ricos em colesterol.¹ Estima-se que a incidência da síndrome seja de 1 em 20.000 a 60.000 nascimentos.¹¹ Apesar de ser considerada uma síndrome rara, é de extrema importância o seu reconhecimento clínico e manejo terapêutico. Este artigo visa descrever um caso de paciente com suspeita da síndrome de Smith-Lemli-Opitz, para melhor elucidação do seu quadro fenotípico e reconhecimento precoce.

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, RLS, de 1 ano e 6 meses, fruto de pais não consanguíneos, nasceu a termo com 39 semanas e 1 dia de gestação, nascido no Hospital Regional do Paranoá, de parto cesáreo devido a oligoâmnios e apresentação pélvica. A mãe, 24 anos, multigesta, possui história pregressa de um aborto espontâneo no primeiro trimestre e o pai, à época, tinha 23 anos. No pré-natal, iniciado no primeiro trimestre e com 16 consultas realizadas, evidenciou-se início de Doença Hipertensiva Exclusiva da Gravidez (DHEG), sendo esta controlada apenas com dieta. A mãe nega uso de medicamentos, teratógenos e de outras intercorrências durante a gestação, apresentando resultados negativos para as sorologias realizadas. Ao nascer, RLS pesou 1.605 gramas (abaixo do percentil 3º), mediu 41 centímetros (abaixo do percentil 3º), perímetro cefálico de 31 centímetros (abaixo do percentil 10º) e Apgar de 5 e 9 no primeiro e no quinto minuto, respectivamente. Algumas alterações foram notadas ao nascimento, como baixo peso, microcefalia e microretrognatia (Figura 1a – b), pé torto congênito, sindactilia completa simples do segundo e terceiro pododáctilos bilateralmente (Figura 1c – d), fontanela anterior ampla, hipospádia peniana e triagem auditiva alterada em ouvidos direito e esquerdo. Além disso, foi notado que RLS tinha

difficuldade para sugar o seio, o que impossibilitou o aleitamento materno. Apresentou também complicações respiratórias, como hipóxia persistente e insuficiência respiratória, necessitando de internação em UTI.

Com 1 mês de vida, RLS então foi encaminhado do Hospital Regional do Paranoá (HRPa) ao Ambulatório de Genética Médica do Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB) para melhor investigação de suspeita de síndrome genética. Ao novo exame físico, foram observadas outras alterações como implantação alta de cabelo na fronte, sobrancelhas, cabelos ralos e hipopigmentados, fendas palpebrais retas, raiz nasal larga e narinas antevertidas (Figura 1a – b), lábios finos, implantação baixa de orelhas com orelha direita rodada posteriormente, mãos com prega palmar única, clinodactilia bilateral do segundo ao quinto quirodáctilos (Figura 1e), implantação proximal de polegares (Figura 1e) e pilificação em região sacral. Solicitados os exames complementares, RLS apresentou ecocardiograma, fundoscopia, radiografia de coluna e cariótipo (46,XY) normais. Nos exames laboratoriais solicitados, houve alterações em alguns, como imunoglobulinas IgE e IgA aumentadas; ferritina, ferro, vitamina B12, creatinina diminuídas; 25 – hidroxivitamina D no limite inferior do valor de

referência; no hemograma houve hemoglobina baixa, anisocitose e leucocitose. É importante

notar também que a dosagem do colesterol total foi de 138 mg/dL (VR: inferior a 170 mg/dL).



Figura 1: Fotografias do paciente RLS mostrando algumas características faciais e alterações nos membros típicas da SSLO. **(a – b)** Notar microcefalia, micrognatia, narinas antevertidas e ponte nasal larga. **(c – d)** Notar sindactilia do segundo e terceiro dedos dos pés, característica mais frequentemente encontrada. **(e)** Anormalidade nos dedos incluem clinodactilia, implantação proximal de polegar.

O paciente, RLS, ao exame físico realizado no Hospital de Apoio com 16 meses de idade, apresentou peso de 4.350 gramas (abaixo do percentil 3º), 64,1 cm de estatura (abaixo do percentil 3º), IMC igual a 10,58 Kg/m², perímetro cefálico de 42,2 cm (abaixo do percentil 10º) e medidas da distância intercantal interna e externa de 2,2 cm e 7,8 cm, respectivamente. Em bom estado geral, eupnéico, hidratado, corado, com ausculta cardíaca e respiratória normais e ausência de alterações no abdome, RLS mantém as mesmas malformações já supracitadas. Notadamente há atraso em seu desenvolvimento neuropsicomotor, pois não anda, não fala e não se senta sozinho, apenas mantém-se sentado sem apoio e leva comida à boca.

Discussão

A Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) é um distúrbio de desenvolvimento causada por um defeito na via final da biossíntese do colesterol. SSLO é caracterizada por mutações no gene *DHCR7*, codificador da enzima dehidrocolesterol-delta-7-redutase, que impossibilitam a conversão normal do precursor do colesterol, 7-dehidrocolesterol (7-DHC), em colesterol. Para que esta conversão seja normal, há necessidade de NADPH como cofator.^{1,12}

O *DHCR7* se encontra altamente expresso no fígado, na adrenal e no cérebro e isto está diretamente ligado às alterações clínicas encontradas na SSLO.¹ É relatado mais de 130 mutações de *DHCR7*, sendo que a mais comum é no alelo c.964-1G>C (IVS8-1 G>C), configurando uma mutação nula por defeito de splicing. A presença de homozigose para mutações nulas resulta em fenótipos mais severos. Entretanto, a maioria dos pacientes é heterozigota composta e, os casos clássicos e leves se apresentam com a combinação de IVS8-1 G>C e outro alelo *missense* codificando a enzima com uma função residual.^{1,8} Devido à diversidade genotípica encontrada nessa síndrome, estabelecer uma correlação entre genótipo-fenótipo que seja capaz de explicar todas as manifestações da SSLO é difícil. Mais do que isto, o fato que pacientes com o mesmo genótipo podem apresentar fenótipo variando de leve a grave, infere que outros fatores devem influenciar este fenótipo. Um desses fatores de influência seria o nível de ApoE materna que predisporia a fenótipos mais graves nesses pacientes.^{1,8} Um estudo realizado por Witsch-Baumgartner *et al*¹³ comparou a idade de diagnóstico de SSLO e a gravidade da apresentação clínica. Os autores demonstraram que o diagnóstico em idades mais avançadas tinham fenótipos menos graves, enquanto os

pacientes mais jovens apresentaram fenótipos mais graves.

Há muito já se sabe da importância do colesterol como componente estrutural de membrana celular e substrato para os hormônios esteróides (testosterona, progesterona, pregnenolona, androsterona, estrona, estradiol, corticosterona, aldosterona e outros) e sais biliares, além de participar do ciclo celular e da via de sinalização *Sonic Hedgehog* durante o desenvolvimento embrionário, o que explica muitas das manifestações clínicas desta síndrome, além de sua gravidade de apresentação.¹⁴ Cerca de 25% do colesterol do organismo é encontrado no cérebro, sendo este essencial para composição da mielina e dos esfingolípides, responsáveis pela eficiência das sinapses e também da transdução do sinal nervoso. Desta maneira, níveis baixos de colesterol implicam em atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, problemas de aprendizagem e comportamentais.¹⁵

Segundo Cardoso *et al*¹⁴ em estudo realizado com 15 crianças portuguesas portadoras da SSLO, a maior prevalência de alterações físicas observadas foram em face, esqueleto e aparelho geniturinário. Em relação ao esqueleto, as mais comuns foram sindactilia, polidactilia, clinodactilia e anomalias dos 1^{os} quirodáctilos, sendo que a sindactilia do

segundo e terceiro pododáctilos foi encontrada em 93% dos casos.¹⁴ A face dos portadores de SSLO é característica, apresentando-se com microcefalia (87%), narinas antevertidas (87%), retrognatismo (60%), ptose palpebral (67%), palato alto (53%) e alterações oculares que são menos comuns como estrabismo, microftalmia, epicaneto e catarata.¹⁴ Dentre os distúrbios do aparelho geniturinário, as hipospádias fazem-se presentes em 37,5% dos casos.¹⁴ Além dessas manifestações, observa-se que outros sinais precoces podem ser encontrados como indicativos de SSLO, entre eles, crescimento pós-natal prejudicado e dificuldades para se alimentar.¹ Comparando os dados da literatura com o paciente relatado neste caso, observou-se que dentre as manifestações mais frequentes, RLS não apresenta polidactilia, ptose palpebral, palato alto e as alterações oculares citadas pelo estudo, mas em contrapartida, apresentou precocemente alterações como baixo peso, baixa estatura e dificuldade de sugar o seio materno, sendo essas características já manifestações precoces de SSLO.

Devido ao colesterol ser uma biomolécula essencial para a homeostase do organismo, dependendo do grau de gravidade das mutações no gene *DHCR7*, podem haver malformações incompatíveis com a vida (Figura 2), e, portanto, abortos espontâneos podem ocorrer, mesmo sem uma causa

evidente.¹⁴ A partir da análise dos antecedentes gestacionais da mãe de RLS constatou-se a presença de um aborto espontâneo no primeiro trimestre, sendo possível inferir que este aborto

seria também de um feto portador da SSLO, porém de expressividade mais grave, se comparado com RLS.

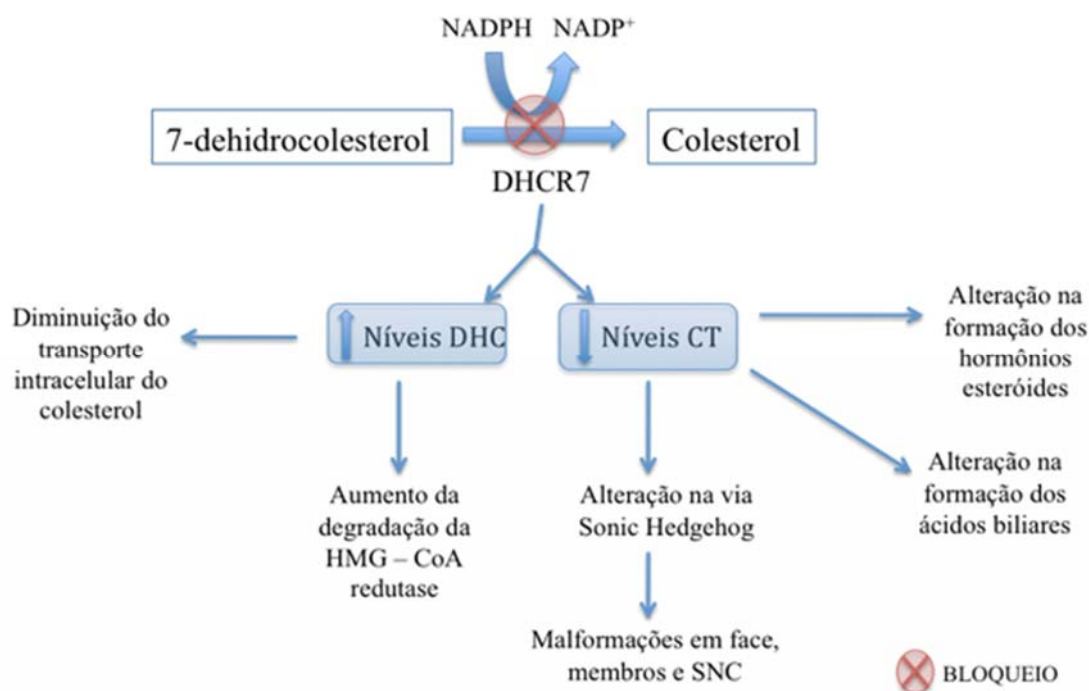


Figura 2: Alterações bioquímicas na Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Mutações no gene *DHCR7* impedem a conversão de 7DHC em colesterol, resultando em aumento dos níveis de 7-DHC e redução dos níveis de colesterol. O colesterol tem múltiplas funções biológicas, logo o distúrbio de sua biossíntese e os efeitos tóxicos causados pelo seu precursor (7-DHC) geram alterações sistêmicas

Apesar de a maior parte das alterações descritas na SSLO estarem relacionadas à deficiência de colesterol, é visto que o precursor - 7-dehidrocolesterol - e seus derivados também tem efeitos tóxicos que contribuem para a patogênese das malformações.¹ O 7-DHC sofre um processo de

isomerização e resulta na formação do 8-dehidrocolesterol (8-DHC) e ambos se acumulam no sangue e nos tecidos causando modificações destes.¹ Nos fibroblastos, o 7-DHC acaba tornando ineficiente o transporte do colesterol para dentro destas células, além de agir na enzima HMG-CoA redutase – enzima

esta que catalisa uma das vias de biossíntese do colesterol – aumentando sua degradação.¹ Esses dois processos em conjunto resultam na diminuição intracelular dos níveis de colesterol e na diminuição da síntese de colesterol, respectivamente, agravando ainda mais o defeito primário da mutação no *DHCR7*.

O diagnóstico clínico da SSLO é confirmado pelos níveis elevados de 7-deidrocolesterol no plasma e nos tecidos.¹ A deficiência da conversão desse precursor em colesterol levaria à hipótese de que o padrão de diagnóstico laboratorial esperado para a SSLO seria níveis elevados do precursor, o 7-deidrocolesterol, e níveis diminuídos de colesterol. Sobre isso, por haver relato que embora seja frequente esse padrão laboratorial, os níveis de colesterol plasmático podem ainda se encontrar dentro dos limites normais, pois a dosagem conjunta do colesterol e de seus precursores pelo método padrão empregado nos laboratórios não consegue distinguir entre colesterol e 7-deidrocolesterol, resultando então em um falso valor normal de colesterol devido à elevada quantidade de seu precursor.^{1,14} Os resultados dos exames laboratoriais de RLS diferem deste padrão, com valor da dosagem de seu colesterol no nível elevado (138 mg/dL - VR: inferior a 170 mg/dL) e dosagem do precursor nos níveis dentro da normalidade. Apesar deste desvio de

padrão diagnóstico, como há fortes evidências clínicas de SSLO, o segmento do raciocínio diagnóstico é continuado com uma análise detalhada das mutações do DNA.¹

Por conseguinte, o tratamento consiste basicamente em uma dieta rica em colesterol, que além de aumentar seus níveis plasmáticos e teciduais, diminui os níveis de 7-DHC pelo mecanismo de feedback negativo na HMG-CoA redutase.^{1,16} Alguns alimentos podem ser citados como uma fonte rica desta biomolécula como gema de ovo, manteiga natural e peixes de água fria (cavala, salmão, sardinha, camarão).¹⁵ Autores comprovam que este tipo de dieta traz benefícios efetivos para a saúde dos portadores de SSLO, dentre eles, melhora dos distúrbios comportamentais (irritabilidade, socialização), melhora do crescimento, diminuição do risco de infecções e melhora da força e do tônus muscular.¹ Segundo Kelley,¹⁷ esses pacientes podem ainda chegar a andar, falar e a interagir socialmente pela primeira vez, melhorando significativamente a qualidade de vida deles. Alguns autores demonstraram que o colesterol adquirido por meio da dieta não cruza a barreira hematoencefálica, e, portanto, não trata os distúrbios bioquímicos no sistema nervoso central, além do que não normaliza os níveis de 7-DHC que causam efeitos deletérios persistentes.¹ Por este motivo, está em estudo o uso da sinvastatina (inibidora

da HMG-CoA redutase) para tratamento da SSLO. Sua função nos portadores desta síndrome seria diminuir os níveis de 7DHC e, diferentemente do que ocorre em indivíduos hígidos, não reduziria os de colesterol plasmático.¹⁶ Para estes pacientes, deve ser feito acompanhamento multidisciplinar a fim de tratar as mais variadas manifestações clínicas da SSLO, podendo ser necessário o uso de aparelho auditivo, gastrostomia, suplementação hormonal, cirurgias, entre outras.¹⁶

Devido a SSLO ser uma doença de caráter autossômico recessivo, sabe-se que a frequência de portadores é relativamente alta e por este motivo, cada vez mais vê-se a necessidade de se fazer aconselhamento genético.¹ Tal prática é fundamental para alertar os pais de que cada irmão do portador possui 25% de chance de ter a doença, 50% de chance de ser um portador assintomático e 25% de ser não ser portador.¹⁸

O prognóstico da SSLO é variável e está diretamente relacionado ao genótipo e à gravidade das manifestações fenotípicas, sendo que malformações cardíacas e cerebrais podem levar ao óbito precoce. Entretanto, há relatos de indivíduos que sobrevivem até a idade adulta, podendo até mesmo ter relações sociais e laborais normais.¹⁹

Conclusão

Tendo em vista que a Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) causa distúrbios do desenvolvimento e alterações bioquímicas, seu diagnóstico correto é importante para que se possa instituir uma conduta adequada o mais precocemente possível visto que malformações ameaçadoras à vida como as do sistema nervoso central, cardíacas e pulmonares podem estar presentes. Por conseguinte, é de fundamental relevância relatar novos casos uma vez que se relatados com uma frequência significativa, eles podem contribuir para o aprimoramento do manejo terapêutico, que hoje em dia ainda se apresenta com poucas alternativas.

Referências

1. Forbes DP. Smith–Lemli–Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics*. 2008; 16:535-41.
2. Tierney E, Nwokoro NA, Porter FD, Freund LS, Ghuman JK, Kelley RI. Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 2001; 98:191-200.
3. Jira PE, Wevers RA, de Jong J et al. Simvastatin: A new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res*. 2000; 41:1339-46.

4. Witsch-Baumgartner M, Schwentner I, Gruber M, et al. Age and origin of major Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS) mutations in European populations. *J Med Genet.* 2008; 45(4):200-9.
5. Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, 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.
6. David WS, Luc L, John MO. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Peds.* 1964; 64(2):210-7.
7. OMIM. Smith-Lemli-Opitz Syndrome; SLOS; #270400. [acesso em 19 mai 2013]. Disponível em: <http://www.omim.org/entry/270400>.
8. Grace K, Sandra KC, Chrstopher AW, Forbes DP. Discordant Clinical Phenotype and Sterol Biochemistry in Smith-Lemli-Opitz Syndrome. [acesso em 19 mai 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3027211/>
9. Cooper MK, Wassif CA, Krakowiak PA, et al. A defective response to Hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis. *Nat Genet.* 2003; 33:508-13.
10. Correa-Cerro LS, Porter FD. 3beta-hydroxysterol Delta7-reductase and the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab.* 2005; 84:112-26.
11. U.S. National Library of Medicine. Smith-Lemli-Opitz syndrome. [acesso em 22 jun 2013]. Disponível em <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/smith-lemli-opitz-syndrome>
12. Michael KC, Christopher AW, Patrycja AK, Jussi T, Ruoyu G, Richard IK, Forbes DP, Philip AB. A defective response to Hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis. *Nature Genetics.* 2003; 33:508-13.
13. Martina WB, Barbara UF, Miroslava O, et al. Mutational Spectrum in the $\Delta 7$ -Sterol Reductase Gene and Genotype-Phenotype Correlation in 84 Patients with Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 2000; 66 (2):402-12.
14. Maria LC, Anabela B, Altina L et al. A Síndrome de Smith-Lemli-Optiz: características fenotípicas e genotípicas dos doentes portugueses. *Acta Pediatr Port.* 2012; 43(2):47-52.
15. Natasha CMB. Cholesterol: Friend or Foe. [acesso em 22 jun 2013]. Disponível em: <http://www.westonaprice.org/know-your-fats/cholesterol-friend-or-foe>
16. Robert DS, Bruce B. Management and Treatment. [acesso em 22 jun 2013]. Disponível em:

<http://emedicine.medscape.com/article/949125-treatment>

17. Richard IK. A new face for an old syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; 68(3):251-6.
18. Malgorzata JMN. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. [acesso em 22 jun 2013]. Disponível

em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>

19. Simona B, Forbes P. Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO). [acesso em 22 jun 2013].

Disponível em:

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=818