

---

## PRESENTACIÓN DE CASOS

---

### ¿Interacción génica como causa de holoprosencefalia en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz? A propósito de un caso.

### Genic interaction as a cause of holoprosencephaly in Smith-Lemli-Opitz syndrome? About a case.

*Diana Martín García,<sup>I</sup> Angel Alfonso Aquino Perna,<sup>II</sup> Miguel Rodríguez Vázquez.<sup>III</sup>*

#### Resumen

El síndrome Smith-Lemli-Opitz es un error congénito del metabolismo del colesterol ocasionado por una deficiencia de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa. Clínicamente se caracteriza por retraso mental y malformaciones congénitas, entre ellas la holoprosencefalia que ocurre en alrededor del 5% de los pacientes. La mayoría de los casos reportados en la literatura tienen formas clásicas de holoprosencefalia y fenotipo severo de Smith-Lemli-Opitz y son homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones que anulan la actividad enzimática. Se presenta una paciente que tiene un fenotipo ligero de Smith-Lemli-Opitz y un incisivo central único como manifestación mínima de holoprosencefalia. El estudio molecular demostró la presencia de dos mutaciones transmembranales, una de ellas no descrita con anterioridad, que preservan cierto grado de actividad funcional de la enzima. Se hipotetiza que otros factores genéticos fetales y/o maternos pueden haber contribuido a la expresión fenotípica.

**Palabras clave:** Síndrome Smith-Lemli-Opitz, holoprosencefalia.

#### Abstract

Smith-Lemli-Opitz syndrome is a congenital cholesterol metabolism error caused by a deficiency in the 7-dehydrocholesterol reductase enzyme. It is clinically characterized by mental retardation and congenital malformations, among them holoprosencephaly that occurs in 5 % of the patients. Most of the cases reported in the literature show classic holoprosencephaly forms and a severe Smith-Lemli-Opitz phenotype and are compound homozygotes or heterozygotes for mutations that cancel enzymatic activity. A female patient with a slight Smith-Lemli-Opitz phenotype and a single central incisor as a minimum holoprosencephaly manifestation is presented. The molecular study demonstrated the presence of two transmembrane mutations, one of them previously undescribed, which preserve a certain degree of functional activity of the enzyme. It is believed that other fetal genetic and/or maternal factors may have contributed to the phenotypic expression.

**Keywords:** Smith-Lemli-Opitz syndrome, holoprosencephaly.

---

<sup>I</sup> Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Sancti Spíritus. Cuba.

<sup>II</sup> Licenciado en Biología. Profesor Asistente. Sancti Spiritus. Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Sancti Spíritus. Cuba.

---

## Introducción

El síndrome Smith-Lemli-Opitz (SLO) (OMIM 270400)<sup>1</sup> es un error congénito del metabolismo del colesterol, de herencia autosómica recesiva, debido a una deficiencia de la enzima 7-dehidrocolesterol reductasa, que cataliza el último paso de la vía de síntesis del colesterol de Kandutsch-Russell. Se caracteriza bioquímicamente por valores reducidos de colesterol e incrementados de 7-dehidrocolesterol (7DHC) y su isómero 8-dehidrocolesterol (8DHC). Las manifestaciones fenotípicas más comunes son retraso mental, microcefalia, dismorfia facial, sindactilia 2-3 de los pies, anomalías genitales en los varones, retraso del desarrollo físico, trastornos de conducta y una amplia variedad de malformaciones de órganos internos.<sup>2,3</sup> Alrededor del 5 % de los pacientes presentan diversos grados de holoprosencefalia (HPE), lo que sugiere el papel de la deficiencia del colesterol en la etiología de este defecto de la segmentación del cerebro anterior, etiológicamente heterogéneo, que ocurre con una frecuencia muy baja en recién nacidos vivos de la población general.<sup>4-6</sup>

Se presenta una paciente con un fenotipo ligero del síndrome Smith-Lemli-Opitz acompañado de un incisivo central único, una manifestación facial mínima de la secuencia de HPE.

## Presentación del caso

Paciente de sexo femenino que fue diagnosticada a los 34 años de edad. La madre falleció por complicaciones del asma bronquial. No hay consanguinidad ni antecedentes patológicos familiares de interés. No pudo obtenerse información acerca del embarazo.

En su historia clínica se registra que nació a término, por cesárea debido a presentación pelviana, con un peso de 2 600 g. En el periodo neonatal y lactancia tuvo pobre succión, poco interés por los alimentos y trastornos del sueño fundamentalmente nocturno. En la infancia presentó hipotonía y retardo del desarrollo psicomotor: al año no tenía sostén cefálico adecuado, caminó a los 2 ½ años y pronunció las primeras palabras a los 5 años.

Su peso y talla se han mantenido siempre por debajo del 3er percentil para la edad. Presenta microcefalia, estrechamiento bitemporal, hendiduras palpebrales estrechas y con desviación mongoloide, exotropía del ojo derecho, punta nasal ancha con narinas en anteversión, orejas de baja implantación y rotación posterior, micrognatia y paladar estrecho y rugoso. Se observa un incisivo central único (Figura 1-A) que se confirma en la radiografía del maxilar superior.

**Figura 1 A.** Incisivo central único.



En las manos hay acortamiento del 2do dedo y clinodactilia del 5to, sindactilia membranosa proximal, hiperelasticidad interfalángica y superposición de los dedos al cerrar las manos. En los pies tiene sindactilia membranosa, en forma de Y, entre el 2do y 3er dedos (Figura 1-B), flexión del 1er dedo y pies planos. Además presenta escoliosis. Tiene retraso mental moderado, hipersensibilidad táctil en los pies, hiperquinesia y en sentido general es alegre y amorosa. Su lenguaje es de alrededor de 50 palabras y pronuncia frases de 3-4 palabras.

**Figura 1 B.** Sindactilia 2-3 de los pies.



El diagnóstico bioquímico se realizó por cromatografía de gases/espectrometría de masa, con valores de colesterol y 7DHC de 2 830  $\mu\text{mol/L}$  y 283  $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente. El estudio molecular demostró la presencia de las mutaciones T93M y D234Y, esta última no reportada en otros enfermos. Los resultados bioquímicos y moleculares de la paciente fueron previamente publicados por Nowaczyk y col. (paciente 4).<sup>7</sup>

No tiene malformaciones de órganos internos. No se le han podido realizar estudios imagenológicos del sistema nervioso central. Su cariotipo es 46, XX.

El score de severidad anatómica según Kelley y Hennekam<sup>4</sup> es de 10.

## Discusión

El caso presentado en este trabajo tiene un fenotipo ligero de SLO con una microforma de HPE: un incisivo central único y es heterocigoto compuesto para dos mutaciones transmembranales.

En la literatura hay un solo caso referido con un incisivo central único, que es el paciente número 29 de Ciara y col,<sup>8</sup> que tiene un fenotipo moderado (*score* de severidad anatómica de 35), valores de colesterol de 2 860  $\mu\text{mol/L}$  y 7DHC de 268  $\mu\text{mol/L}$  y a semejanza del caso reportado en este trabajo es heterocigoto compuesto para dos mutaciones transmembranales (L157P y V326L).

Existen varios casos publicados con SLO y formas clásicas de HPE.<sup>9-14</sup> Se conocen las características moleculares en el caso de Nowaczyk, el de Weave y varios fetos cuyos resultados no han sido publicados pero fueron referidos personalmente por Kelley RI en el trabajo de Weaver. Todos son homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones nulas, que abolen la actividad enzimática.

La ocurrencia de HPE en el SLO se relaciona con la participación del colesterol en el autoprocesamiento de la proteína Shh y en otros eventos de la cascada de señalización embriológica.<sup>15</sup> Es de esperarse que los bajos niveles de colesterol característicos del SLO interfieran en estos procesos. Sin embargo, la deficiencia en la síntesis del colesterol por sí sola no explica la aparición de las manifestaciones de HPE que están presentes en una pequeña proporción de los casos, incluidos los homocigotos o heterocigotos compuestos para las mutaciones nulas y que tienen un fenotipo severo. Por otra parte, tanto nuestro caso como el referido por Ciara son heterocigotos compuestos para mutaciones transmembranales, que conservan cierto grado de actividad residual de la enzima 7DHC reductasa y se asocian a fenotipos más leves.<sup>16</sup>

Se conoce que el colesterol en el feto proviene de la síntesis endógena y de la circulación materna, que recibe a través de la placenta.<sup>17</sup> Existen estudios que demuestran que los niveles de colesterol materno podrían ser importantes en la expresión de la HPE y del fenotipo SLO en general. Witsch-Baumgartner<sup>18</sup> encontró una mayor severidad del fenotipo SLO en hijos de madres con genotipo apo E2, que está asociado a más bajas concentraciones de colesterol y que parece interferir en su transporte placentario. Hass y Muenke<sup>19</sup> observaron valores significativamente más bajos de colesterol en madres de pacientes con HPE sin SLO que en los padres de los mismos.

Un estudio en 228 pacientes con HPE demostró que 22 (9,6 %) tenía alteraciones en la biosíntesis del colesterol, uno de ellos SLO y los otros, además de los bajos niveles de colesterol, tenían un patrón anormal de esteroides (diferente al de los trastornos del metabolismo del colesterol previamente identificados). En este segundo grupo cinco tenían mutaciones en genes conocidos relacionados con la HPE, lo que sugirió que los trastornos de la biosíntesis del colesterol podían agravar las deficiencias en la cascada de señalización de Shh.<sup>20</sup>

Shim y col.<sup>21</sup> realizaron una pesquisa de la mutación IVS8-1G>C y de otras posibles mutaciones en el exón 9 del gen DHCR7 (que codifica el dominio catalítico de la enzima y donde son muy frecuentes las mutaciones) en 36 fetos con HPE. Se encontraron 3 fetos heterocigotos para mutaciones con sentido, dos de ellas mutaciones conocidas (R404C y G410S) que causan abolición de la actividad enzimática y una nueva mutación (G344D) que la reduce en más del 50 %. Con excepción del caso de la nueva mutación donde se excluyeron mutaciones en los exones 1 y 2 del gen SHH, no se realizaron estudios de mutaciones en otros genes relacionados con HPE.

En la HPE familiar no sindrómica, autosómica dominante, más frecuentemente asociada a mutaciones en SHH, se observa una amplia variabilidad en la expresión y una penetrancia incompleta. Una explicación es la concurrencia de mutaciones en más de un gen relacionado con HPE, como ZIC2 y TGIF, lo cual ha sido identificado en algunos pacientes. En otros casos con HPE se han identificado mutaciones en dos genes diferentes a SHH. También en ratones se ha observado que dobles heterocigotos pueden tener HPE y los simples heterocigotos no.<sup>15</sup>

El caso de Weaver, el de mayor severidad de HPE reportado hasta el momento, fue estudiado para los otros cuatro genes más comúnmente asociados a HPE y no se encontraron mutaciones.<sup>6,14</sup> En el paciente presentado en este trabajo no se ha realizado ese tipo de estudio.

## Conclusiones

El caso presentado en este trabajo aporta evidencias de la complejidad de la patogénesis de la HPE. Su ocurrencia en el SLO puede ser el resultado de la interacción del gen DHCR7 mutado con otros genes involucrados en la embriogénesis y/o genes maternos o fetales involucrados en el transporte y homeostasis del colesterol.

## Referencias bibliográficas

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: { OMIM 270400}; {Date last edited}; . World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
2. DeBarber AE, Eroglu Y, Merkens LS, Pappu AS, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13:e24.
3. Porter FD, Herman GE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J Lipid Res*. 2011;52(1):6-34.
4. Kelley RI, Hennekam R. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet*. 2000;37:321-35.
5. Caruso PA, Poussaint TY, Tzika AA, Astrakas LG, Elias ER, Bay C, Irons MB: MRI and H-MRS findings in Smith Lemli Opitz. *Neuroradiology*. 2004;46:3-14.
6. Pineda-Alvarez DE, Dubourg C, David V, Roessler E, Muenke M: Current recommendations for the molecular evaluation of newly diagnosed holoprosencephaly patients. *Am J Med Genet*. 2010;154C:93-101.
7. Nowaczyk M, Martin-Garcia D, Aquino-Perna A, Rodriguez-Vazquez M, McCaughey D, Eng B, et al. Founder effect for the T93M DHCR7 mutation in Smith Lemli Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 2004;125A(2):173-6.
8. Ciara E, Nowaczyk MJM, Witsch-Baumgartner M et al: DHCR7 mutations and genotype-phenotype correlation in 37 Polish patients with Smith Lemli Opitz syndrome. *Clin Genet*. 2004;66:517-24.
9. Muenke M, Hennekam RCM, Kelley R: Holoprosencephaly as a manifestation of Smith Lemli Opitz syndrome. *Am J Hum Genet*. 1994;55:36A.
10. Kelley RI, Roessler E, Hennekam RCM, Feldman GL, Kosaki K, Jones MC et al: Holoprosencephaly in RSH/Smith Lemli Opitz syndrome: does abnormal cholesterol metabolism affect the function of *Sonic Hedgehog*? *Am J Med Genet*. 1996;66:478-84.
11. Cunniff C, Kratz LE, Moser A, Natowicz MR, Kelley RI: Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith Lemli Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. *Am J Med Genet*. 1997;68:263-9.
12. Kratz LE, Kelley RI: Prenatal diagnosis of the RSH/Smith Lemli Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 1999;82:376-81.
13. Nowaczyk MJM, Farrell SA, Sirkin WL, Velsher L, Krakowiak PA, Wayne JS, et al: Smith Lemli Opitz (RSH) syndrome: holoprosencephaly and homozygous IVS8-1G->C genotype. *Am J Med Genet*. 2001;103:75-80.
14. Weaver DD, Solomon BD, Akim-Samson K, Kelley RI, Muenke M: Cyclopia (synophthalmia) in Smith Lemli Opitz syndrome. First reported case and consideration of mechanism. *Am J Med Genet*. 2010;154C(1):142-5.
15. Cohen M: Holoprosencephaly: clinical, anatomic and molecular dimensions. *Birth Defects Research (Part A)*. 2006;76:658-73.
16. Witsch-Baumgartner M, Fitzky BU, Ogorelkova M, Kraft HG, Moebius FF, Glossmann H, et al: Mutational spectrum in the  $\Delta 7$ -sterol reductase gene and genotype-phenotype correlation in 84 patients with Smith Lemli Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;66:402-12.
17. Woollet LA: Review: Transport of maternal cholesterol to the fetal circulation. *Placenta*. 2011;32(suppl 2):218-21.
18. Witsch-Baumgartner M, Gruber M, Kraft HG, Rossi M, Clayton P, Giros M, et al. Maternal apo E genotype is a modifier of the Smith Lemli Opitz syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(8):577-84.
19. Hass D, Muenke M. Abnormal sterol metabolism in holoprosencephaly. *Am J Med Genet*. 2010;154C(1):102-8.
20. Hass D, Morgenthaler J, Lacbawan E, Long B, Runz H, Garbade SF et al: Abnormal sterol metabolism in holoprosencephaly: study in cultured lymphoblast. *J Med Genet*. 2007;44:298-305.
21. Shim YH, Bae SH, Kim JH, Kim KR, Kim CJ, Paik YK: A novel mutation of the human 7-dehydrocholesterol reductase gene reduces enzyme activity in patients with holoprosencephaly. *Bioch Biophys Res Commun*. 2004;315:219-23.