



CARTAS CIENTÍFICAS

Expresividad extremadamente variable en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz: revisión de 4 casos clínicos



Extremely variable expressivity in Smith-Lemli-Opitz syndrome: Review of 4 cases

Sra. Editora:

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) es un error congénito del metabolismo del colesterol producido por el déficit de la enzima 7-dehidrocolesterol-reductasa, lo que condiciona generalmente la elevación de los niveles de 7-dehidrocolesterol y la disminución del colesterol durante el periodo embrionario y posnatal en plasma u otros tejidos. Se debe a variantes patogénicas bialélicas en el gen *DHCR7*. El fenotipo clásico se caracteriza por retraso de crecimiento de inicio prenatal, microcefalia, anomalías mayores y menores múltiples (cardiopatía, fisura palatina y genitales ambiguos fundamentalmente) y discapacidad intelectual

generalmente moderada/grave¹. La expresividad clínica es variable y de causa aún no aclarada², existiendo excepcionalmente casos leves con capacidad cognitiva normal³, y otros graves con malformaciones del sistema nervioso central como la holoprosencefalia⁴.

Presentamos 4 casos diagnosticados pertenecientes a 2 familias no relacionadas, que muestran las formas más leves y graves de la enfermedad.

Familia 1. Niña de 8 años, hija de padres sanos no consanguíneos, valorada al nacimiento por anomalías congénitas múltiples: microcefalia, rasgos dismórficos, cataratas puntiformes, fisura de paladar blando, sindactilia cutánea de 2.º-3.º dedos de pies e hipotonía con dificultades de succión. Fue diagnosticada clínicamente de SSLO (fenotipo clásico) y se solicitaron niveles de esteroides, confirmándose la elevación de 7-dehidrocolesterol (436,3 mMol/l) y disminución del colesterol total (27 mg/dl). Inmediatamente empezó tratamiento con colesterol. El estudio de secuenciación del gen *DHCR7* confirmó la sospecha diagnóstica al identificar las variantes patogénicas c.906C>G/c.964-1G>C. Evolutivamente, la paciente desarrolló reflujo gastroesofágico grave; retraso psicomotor global grave (no ha adquirido



Figura 1 Anomalías digitales de los casos 3 y 4.

Tabla 1 Resumen de las características clínicas y el genotipo de los casos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad al diagnóstico (años)	0	-	22	18
Anomalías ecográficas prenatales	RCIU y oligoamnios	Holoprosencefalia y trastorno de la diferenciación sexual	RCIU	RCIU
Retraso de crecimiento posnatal	+		+	+
Anomalías genitourinarias	Doble sistema excretor renal izquierdo sin dilatación	Genitales ambiguos	-	-
Cardiopatía	-	-	-	-
Sindactilia 2.º y 3.º dedos de los pies	+		+	+
Fisura de paladar/úvula bífida	Fisura palatina (paladar blando)		Fisura palatina	Úvula bífida
Hipoacusia	Neurosensorial moderada bilateral			
Retraso psicomotor	Grave		Leve	-
Discapacidad intelectual	Grave		-	-
Trastorno conducta	+		+	-
Nivel sérico de 7-dehidrocolesterol ($\mu\text{mol/l}$)	436,3		52,32	10,16
Nivel sérico de colesterol total (mg/dl)	27		145-170	106-125
Secuenciación gen <i>DHCR7</i>	Variantes patogénicas c.906C>G/c.964-1G>C	Variantes patogénicas c.906C>G/c.964-1G>C	Variantes patogénicas c.452G>A/c.1A>G	Variantes patogénicas c.452G>A/c.1A>G

deambulación ni lenguaje) y epilepsia de inicio a los 9 meses y mal control de crisis a pesar del tratamiento con levetiracetam, lamotrigina, zonisamida y parampanel; hipoacusia neurosensorial moderada bilateral; infecciones respiratorias y óticas recurrentes, y obesidad.

Destacaba en sus antecedentes familiares, la interrupción de una gestación de sus padres en semana 20 por feto masculino (46, XY), sexo ecográfico femenino y holoprosencefalia. Tras el diagnóstico de la paciente, se realizó estudio genético en ADN de amniocitos, confirmándose que el feto estaba también afectado.

Familia 2. Varón de 22 años, hijo de padres sanos no consanguíneos, valorado a los 12 años por retraso de crecimiento de inicio prenatal, microcefalia, fisura palatina, rasgos particulares (facies alargada, puente nasal alto, narinas gruesas y leve desviación palpebral inferior), sindactilia de 2.º-3.º dedos de pies y primer dedo de manos corto e implantación baja, como se aprecia en la [figura 1](#). Hermano de 18 años con retraso de crecimiento de inicio prenatal, úvula bífida, parecido físico y leves dificultades sociales. Desarrollo psicomotor normal en ambos. Sin cardiopatía ni enfermedad genitourinaria. Pruebas complementarias iniciales: nivel sérico de colesterol normal (145-170 mg/dl), cariotipo (46,XY), MLPA 22q11 y resonancia magnética cerebral, normales. Se descartó fenilcetonuria materna. Evolutivamente, el paciente presentó trastorno de conducta moderado, impulsividad y abandono de los estudios con conductas de riesgo y consumo de drogas. Coeficiente intelectual (CI) 94 (normal-medio). El hermano ha presentado buena evolución a nivel escolar, superando objetivos, aunque con mucho esfuerzo. Relaciones sociales normales. Rechazó la valoración psicológica de CI. Preciso tubos de drenaje por otitis de repetición y cirugía por luxaciones de rótulas recurrentes. Consta en la historia clínica el nivel sérico de colesterol normal a los 6-8 años (106-125 mg/dl). Estudios realizados tras nueva valoración: Array-CGH: normal; dada la edad de los pacientes (reproductiva), la sospecha de un cuadro similar con expresividad variable en ambos y al no tener una sospecha diagnóstica, se solicitó exoma clínico: detección de variantes patogénicas c.452G>A y c.1A>G en el gen *DHCR7* asociadas al SSLO.

En la [tabla 1](#) podemos ver el resumen de las manifestaciones clínicas y el genotipo de los casos.

La descripción de estos casos muestra de forma muy ilustrativa la expresividad altamente variable presente en pacientes con SSLO, incluso intrafamiliar. El perfil bioquímico descrito apoya su posible relación con el transporte de colesterol madre-feto durante el embarazo⁵.

Es importante sospechar SSLO a nivel prenatal ante la presencia de holoprosencefalia y genitales ambiguos en

fetos XY, así como posnatalmente ante el retraso de crecimiento prenatal, la microcefalia, la fisura palatina y la sindactilia cutánea entre 2.º-3.º dedos de los pies, tras descartar cromosomopatías, a pesar de la normalidad en la exploración neurológica y niveles de colesterol total.

La utilidad del exoma clínico para diagnosticar casos atípicos y fenotipos leves de síndromes clásicos es clara, con las implicaciones que ello tiene no solo para el paciente al permitir plantear opciones preventivas, terapéuticas⁶ y un adecuado asesoramiento genético reproductivo, sino para sus familiares.

Bibliografía

1. Thurm A, Tierney E, Farmer C, Albert P, Joseph L, Swedo S, et al. Development, behavior, and biomarker characterization of Smith-Lemli-Opitz syndrome: An update. *J Neurodev Disord.* 2016;8:12.
2. Koo G, Conley SK, Wassif CA, Porter FD. Discordant clinical phenotype and sterol biochemistry in SLOS. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:2094–8.
3. Eroglu Y, Nguyen-Driver M, Steiner RD, Merckens L, Merckens M, Rouillet JB, et al. Normal IQ is possible in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173:2097–100.
4. Travessa A, Dias P, Rocha P, Sousa AB. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly associated with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) in a 46, XX fetus. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56:541–4.
5. 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;41:577–84.
6. Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: Pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:535–41.

María José Sánchez-Soler^{a,*}, Ana Teresa Serrano-Antón^a,
Vanesa López-González^{a,b},
María Juliana Ballesta-Martínez^{a,b}
y Encarna Guillén-Navarro^{a,b}

^a Sección Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), IMIB-Arrixaca, El Palmar, Murcia, España
^b CIBERER

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mj.sanchezsolser@gmail.com
(M.J. Sánchez-Soler).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.03.010>
1695-4033/ © 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).