ISSN 0871-3413 • ©*ArquiMed*, 2005

Diagnóstico Pré-Natal de Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Maria Luís Cardoso*, Ana Maria Fortuna*, Sérgio Castedo†, Margarida Martins‡, Nuno Montenegro§, Cornelis JakobsII, Peter Clayton**, Laura Vilarinho*

**Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães, Porto; †GDPN-Genética Médica e Diagnóstico Pré-Natal, Porto; ‡Serviço de Obstetrícia , Hospital Pedro Hispano, Matosinhos; §Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de São João, Porto; IIMetabolic Unit, Departement of Clinical Chemistry, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands; **Biochemistry Unit, Institute of Child Health, England*

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) é uma síndrome polimalformativa de natureza metabólica e transmissão autossómica recessiva, caracterizada por um padrão de dismorfias faciais minor, anomalias congénitas de vários órgãos, atraso de crescimento e atraso mental. É causada por um defeito da enzima 7-dehidrocolesterol reductase, responsável pelo último passo da via metabólica da síntese do colesterol. A síndrome de Smith-Lemli-Opitz caracteriza-se por níveis diminuídos de colesterol e concentrações altas do seu precursor 7-dehidrocolesterol.
Os autores relatam o caso de uma gravidez com rastreio pré-natal integrado positivo para trissomia 21 e níveis séricos de estriol não conjugado particularmente baixos. O cariótipo fetal revelou uma constituição cromossómica 46,XY. Ecograficamente havia a registar uma translucência da nuca aumentada às 11 semanas de gestação e, às 18 semanas ambiguidade genital, encurtamento dos fémures, cardiopatia lábio leporino e atraso de crescimento intra-uterino. A suspeita bioquímica e ecográfica de síndrome de Smith-Lemli-Opitz foi confirmada pela demonstração de níveis baixos de colesterol e níveis altos de 7-dehidrocolesterol e 8-dehidrocolesterol no líquido amniótico. Após interrupção médica da gravidez às 20 semanas, foi realizada a análise mutacional do gene DHCR7 em DNA extraído de tecidos fetais, a qual demonstrou homozigotia para a mutação comum IVS81G>C associada a fenótipos graves. Os autores fazem também uma revisão da literatura respeitante ao diagnóstico pré-natal de síndrome de Smith-Lemli-Opitz.
Palavras-chave: Síndrome Smith-Lemli-Opitz, estriol, 7-dehidrocolesterol, colesterol, DHCR7, diagnóstico pré-natal, translucência da nuca, ambiguidade sexual, IVS81G>C

ARQUIVOS DE MEDICINA, 19(1-2): 23-27

INTRODUÇÃO

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO, OMIM 270400) é uma doença genética da biossíntese do colesterol de transmissão autossómica recessiva caracterizada por um padrão de dismorfias faciais minor (ptose, narinas antevertidas, micrognatia, fenda palatina, úvula bífida), alterações dos membros (sindactilia do segundo e terceiro dedos dos pés, polidactilia pós-axial) e malfomações congénitas múltiplas incluindo pseudohermafrodismo no sexo masculino, hipolobulação pulmonar, agenesia renal, malformações cardíacas e cerebrais bem como atraso crescimento, hipotonia neonatal e atraso mental (1). Estima-se que a sua incidência possa variar entre 1:22 000 (2) e 1:60 000 (3) consoante as populações.

Na origem da doença está um défice da enzima 7-dehidrocholesterol reductase (EC 1.3.1.21) codificada pelo gene DHCR7, localizado no cromossoma 11q13, responsável pela conversão de 7-dehidrocolesterol em colesterol (4,5). Este bloqueio tem consequências graves para o desenvolvimento intra-uterino fetal, dadas as múltiplas funções biológicas desempenhadas por este lípido neutro.

No passado foram descritas duas formas de síndrome de Smith-Lemli-Opitz com base no fenótipo clínico observado: o tipo II correspondente a uma apresentação grave e incompatível com a vida e o tipo I que inclui os fenótipos menos graves da patologia. Contudo, as bases bioquímicas e moleculares são as mesmas e os fenótipos traduzem simplesmente diferentes níveis de actividade enzimática residual (6).

Os autores apresentam um caso de diagnóstico pré-natal (DPN) de síndrome de Smith-Lemli-Opitz às 19 semanas de gravidez, numa família sem história positiva, com base na detecção de níveis diminuídos de colesterol no líquido amniótico (LA) e presença dos seus precursores 7-dehidrocolesterol e de 8-dehidrocolesterol bem como a sua confirmação molecular. Os autores revêem também o estado actual do conhecimento no que se refere diagnóstico pré-natal de síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

CASO CLÍNICO E MÉTODOS

Casal jovem saudável não consanguíneo com história familiar e clínica irrelevante (gesta -1, para- 0). A primeira ecografia efectuada às 11 semanas de gestação revelou uma translucência da nuca (TN) aumentada (4mm). O rastreio pré-natal integrado para síndrome de Down (7), revelou um risco aumentado de síndrome de Down 1 em 18, a termo, trissomia 18 de 1 em 220 e um risco de síndrome de Smith-Lemli-Opitz de 1 em 20, baseado nos valores da translucência da nuca e dos níveis dos seguintes marcadores: às 11 semanas e 5 dias PAPP-A de 0.58 múltiplos da mediana (MoM) e, às 14 semanas e 5 dias, α-fetoproteína de 1.03 MoM, estriol não conjugado (uE3) de 0.29 MoM, fracção β da gonadotrofina coriónica humana livre (β-hCG) de 0.42 MoM e inibina-A de 1.21 MoM. Foi usado o programa Alpha (Logical Medical Systems, Ltd) para os cálculos de risco.

Amniocentese foi efectuada às 14 semanas e 5 dias, e a análise citogenética dos amniócitos cultivados revelou um cariótipo normal 46,XY. A ecografia morfológica, às 18 semanas, revelou um atraso de crescimento intra-uterino, lábio leporino bilateral, ambiguidade sexual, encurtamento dos fémures e cardiopatia. A ecocardiografia fetal confirmou a existência de comunicação inter-auricular/aurícula única.

A análise conjunta dos estudos efectuados e dos resultados encontrados sugeriu como hipótese de diagnóstico mais provável a síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Procedeu-se então à análise cromatográfica dos esteróis no sobrenadante do líquido amniótico (que tinha sido colhido para cariótipo e conservado congelado a -20ºC). A metodologia utilizada corresponde à adaptação de protocolos descritos na literatura (8). Este estudo revelou a existência de níveis diminuídos colesterol (6 mmol /L; controlos normais: 9 - 23 mmol/L) bem como a

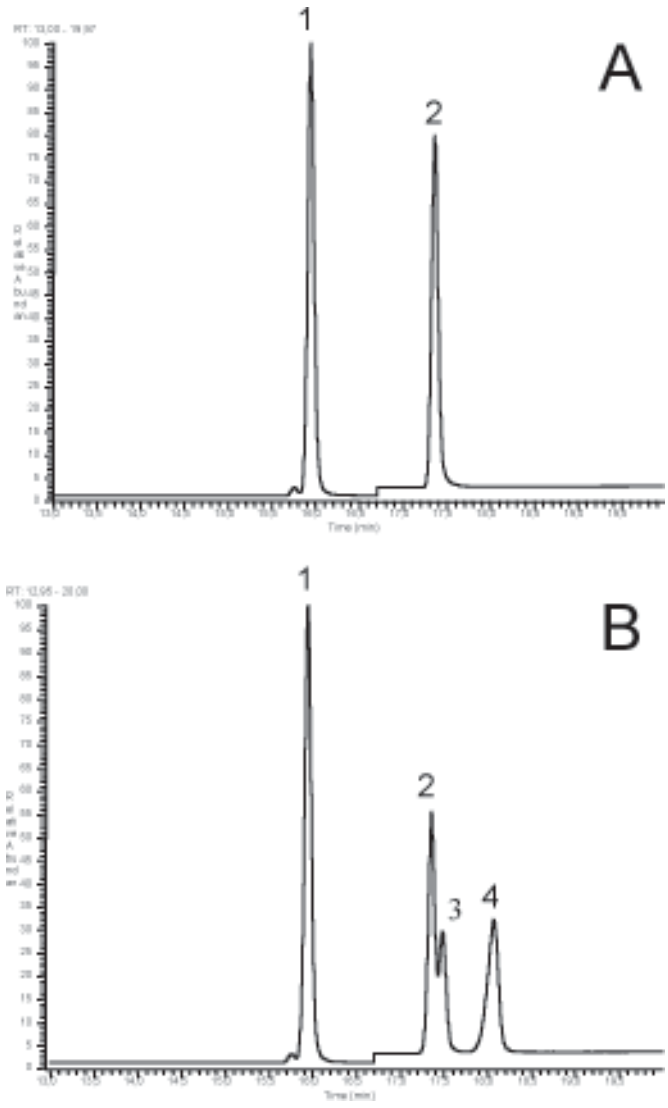


Fig. 1 - Análise dos esteróis do líquido amniótico por cromatografia de fase gasosa com espectrometria de massa em modo de ião selectivo.A – Líquido amniótico normal; B – Líquido amniótico positivo para Síndrome Smith-Lemli-Opitz. Esteróis identificados: 1) padrão interno – epicoprostanol; 2) colesterol; 3) 8-dehidrocolesterol; 4) 7-dehidrocolesterol.

presença de 7-dehidrocolesterol (7,5 mmol /L; controlos normais: < 0,5 mmol/L) e 8 dehidrocolesterol (3,5mmol / L; controlos normais: não detectável) sugestivo de deficiência em 7-dehidrocolesterol reductase (figura 1).

Perante estes resultados foi proposta ao casal uma interrupção médica da gravidez às 20 semanas, tendo na altura sido colhidos produtos para confirmação do diagnóstico por análise mutacional do gene DHCR7, a qual revelou que o feto era homozigótico para a mutação mais comum dos caucasianos IVS8-1G>C.

Seguidamente foi feito aconselhamento genético ao casal, tendo-lhes sido explicado o risco de recorrência de 25%. Cerca de ano e meio depois, o casal recorreu à consulta por nova gravidez de 17 semanas, tendo sido oferecido diagnóstico pré-natal específico para síndrome de Smith-Lemli-Opitz que revelou um feto não afectado.

DISCUSSÃO

O colesterol é o principal esterol dos tecidos humanos. Este lípido neutro tem duas origens: é fornecido pela alimentação e é sintetizado in vivo através de uma via metabólica complexa. A maior parte do colesterol necessário ao desenvolvimento fetal é produzido pelo próprio feto (9,10). Assim, um défice na biossíntese do colesterol constitui um erro hereditário do metabolismo com expressão pré-natal, manifestando-se habitualmente através de malformações várias que reflectem a importância das funções que o colesterol desempenha no organismo (11).

O diagnóstico pré-natal assenta na conjugação de metodologias que permitam pôr em evidência a dupla faceta desta patologia: (i) a síndrome polimalformativa e (ii) as alterações metabólicas.

Ecografia

Na suspeição de um caso de síndrome de Smith-Lemli-Opitz a ecografia constitui como um exame importante, permitindo detectar alterações no desenvolvimento fetal.

De acordo com um trabalho recente de análise retrospectiva de 30 casos (12), as manifestações ante-natais desta patologia incluem: (i) no primeiro trimestre, aumento da translucência da nuca em cerca de 26% dos casos, (ii) no segundo trimestre (entre as 20 e 22 semanas) edema da nuca (26%), malformações renais (26%), polidactilia (10%), ambiguidade sexual (6%), malformações cerebrais (10%), malformações cardíacas (10%) e ACIU (20%), (iii) na ecografia de terceiro trimestre (30 - 34 semanas) ACIU em 46% dos casos, pelo que este constitui a manifestação ante-natal mais frequente de síndrome de síndrome de Smith-Lemli-Opitz identificada. Só em 6% dos casos referidos foi possível detectar um conjunto de cinco anomalias, configurando uma apresentação típica, que orientou fortemente o diagnóstico e em 16% dos casos todas as ecografias efectuadas foram consideradas normais (12). Estes dados demonstram que o diagnóstico ecográfico é por si só insuficiente e que por vezes as malformações presentes são subtis, não sendo detectadas no período pré-natal.

No caso que relatamos a associação de translucência da nuca aumentada (no rastreio do primeiro trimestre) com um conjunto de anomalias que incluíam ACIU, ambiguidade sexual, lábio leporino, encurtamento dos membros e comunicação intra-auricular constituiam indicação para realização de amniocentese para diagnóstico de uma eventual anomalia cromossómica.

Estriol não conjugado

O facto de a mãe ter efectuado o rastreio bioquímico, foi também um aspecto determinante para a efectivação deste diagnóstico: um valor baixo de estriol livre (0,29 MoM) combinado com as alterações ecográficas é altamente sugestivo de uma alteração na esteroidogénese. Esta associação explica-se pelo facto de os défices na síntese do colesterol originarem hipocolesterolemia fetal com diminuição na quantidade de colesterol disponível para a síntese de estriol (que se apresentará baixo), para a construção de membranas celulares essencial num período de divisão celular intensa e para interagir com as proteínas sonic hedgehog moduladoras da embriogénese que se sabe serem activadas pelo colesterol (dando por conseguinte origem a ACIU e malformações). Pelas mesmas razões um estriol normal poderá ser encontrado nas formas ligeiras da síndrome (13).

De acordo com alguns autores a combinação de rastreios bioquímicos pré-natais que incluam o doseamento de estriol livre no sangue materno com uma vigilância ecográfica cuidada virão no futuro ajudar no diagnóstico de mais casos desta síndrome (12,14). A maior dificuldade encontra-se na definição de critérios globalmente aceites na selecção dos casos suspeitos e que deverão ser testados para 7-dehidrocolesterol. Com base na sua experiência há vários autores (14-16) que sugerem que se testem para síndrome de Smith-Lemli-Opitz as gestações em que se verifiquem simultaneamente as três condições seguintes:

1. Marcadores séricos maternos sugestivos de risco aumentado para trissomia 18 ou 21 (com registo de estriol baixo).
2. Cariótipo normal.
3. Alterações ecográficas.

De acordo com este critério, o nosso caso teria sido seleccionado para estudos complementares, permitindo o diagnóstico.

Isoladamente, os níveis baixos de estriol livre não constituem um bom indicador na selecção de casos para diagnóstico pré-natal de síndrome de Smith-Lemli-Opitz (3,13,17) pois existem outras causas mais frequentes às quais se pode imputar essa situação, nomeadamente: morte fetal, anencefalia, hipoplasia congénita das supra-

renais e défice em sulfatase dos esteróides entre outras (3,17).

Ensaios bioquímicos específicos

Até à descoberta do defeito metabólico responsável pela síndrome de Smith-Lemli-Opitz, o diagnóstico pré-natal disponibilizado às famílias (com uma criança afectada previamente diagnosticada) era efectuado por ecografia. A partir do momento em que as bases bioquímicas da síndrome de Smith-Lemli-Opitz foram esclarecidas, esta situação alterou-se (4) e foram efectuados estudos retrospectivos, para estabelecer metodologias laboratoriais destinadas ao diagnóstico pré-natal prospectivo de casos de risco (8,16). As mais utilizadas consistem no doseamento dos esteróis presentes no líquido amniótico (8,16,18,19), podendo também efectuar-se a determinação da actividade enzimática da 7-dehidrocolesterol reductase em vilosidades coriónicas ou amniócitos cultivados (20), embora seja uma abordagem mais onerosa e demorada. É possível que no futuro teste de eleição seja de natureza não invasiva através da identificação de esteróis "anómalos" (derivados do 7-dehidrocolesterol) na urina materna (21).

No caso que descrevemos, o diagnóstico pré-natal de síndrome de Smith-Lemli-Opitz foi feito mediante a determinação dos níveis de 7-dehidrocolesterol e 8-dehidrocolesterol no líquido amniótico por cromatografia gasosa com espectrometria de massa em módulo de ião selectivo por ser uma metodologia altamente sensível. Verificou-se que o colesterol (principal esterol dos mamíferos) estava baixo 6μmol /L e que o seu precursor 7-dehidrocolesterol apresentava uma concentração elevada (sendo superior à do próprio colesterol - 7,5μmol /L). Estes dados favorecem a hipótese de estarmos perante um défice enzimático severo, a qual é reforçada pela positividade do teste efectuado sobre líquido amniótico colhido às 14 semanas de gestação quando a indicação mais comum é da sua execução após as 18 semanas, para diminuição do risco de falsos negativos por baixa concentração dos compostos marcadores.

Estudos moleculares

Com a clonagem e localização cromossómica do gene DHCR7 em 11q12-13 (22-24) tornou-se possível conhecer o espectro mutacional responsável pela síndrome de Smith-Lemli-Opitz em diferentes populações e foram ensaiadas algumas tentativas de correlação genótipo-fenótipo (25,26). Além disso tornou-se possível o diagnóstico pré-natal molecular de síndrome de Smith-Lemli-Opitz com base na identificação de mutações no gene DHCR7 (27-30).

No nosso caso a análise mutacional só foi efectuada após o diagnóstico bioquímico de síndrome de Smith-Lemli-Opitz e revelou um feto homozigótico para a mutação IVS8-1G>C, a mais frequente nos caucasianos. Esta é uma mutação nula, conduzindo à inexistência de enzima activa pelo que o fenótipo que lhe está associado é extremamente grave e incompatível com a vida. Este é o sétimo caso com homozigotia para esta mutação referido na literatura (23,25,28) no entanto é provável que dada a elevada mortalidade peri-natal associada a homozigotia para mutações nulas, esta situação esteja subvalorizada.

Vários autores defendem que na autópsia de fetos com malformações múltiplas seja incluído para além do estudo genético a análise dos esteróis se a síndrome de Smith-Lemli-Opitz é minimamente suspeito (6). A investigação molecular pode também ser efectuada em amostras de DNA extraído de produtos de abortamento ou placentas de fetos com malformações em que a fetopatologia equacione a hipótese de síndrome de Smith-Lemli-Opitz e não existam produtos adequados para análise bioquímica (31).

CONCLUSÃO

Este foi o primeiro diagnóstico pré-natal positivo para síndrome de Smith-Lemli-Opitz, completamente caracterizado (em termos, bioquímicos e moleculares) em Portugal numa família sem história prévia de abortamentos ou de fetos com malformações.

Este caso ilustra bem a ideia de que o diagnóstico pré-natal de síndrome de Smith-Lemli-Opitz deve ser considerado, em termos prospectivos, nas gestações em que houver registo de anomalias ecográficas e que cursem com um estriol baixo no rastreio bioquímico materno do segundo trimestre.

Dado que por vezes as malformações só são detectadas tardiamente, e nalguns casos a amniocentese pode ter sido realizada algumas semanas antes, é necessário que se introduza de modo mais sistemático a prática de separar, congelar e conservar cerca de 3 ml de sobrenadante do líquido amniótico, para eventuais ensaios bioquímicos que venham a ser necessários, tal como ocorreu no presente caso.

Deve ser sublinhado que, face ao estado actual do conhecimento, só conseguimos diagnosticar prospectivamente casos de síndrome de Smith-Lemli-Opitz com fenótipo moderado a grave. O diagnóstico pré-natal de formas ligeiras continua a só ser possível quando existe um caso índex caracterizado. Nestas variantes menos graves os níveis de colesterol estão muitas vezes no limiar da normalidade, pelo que os níveis de estriol serão normais e as malformações minor presentes podem não ser detectadas na ecografia fetal convencional.

REFERÊNCIAS

1 - Smith DW, Lemli L, Opitz JA. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomlies. J Pediatr 1964;64:210-7

2 - Wayne JS, Nakamura LM, Eng B, Hunnisett L, Chitayat D, Costa T, Nowaczyk MJM. Smith-Lemli-Opitz syndrome: carrier frequency and spectrum of DHCR7 mutations in Canada. J Med Genet 2002;39;e31

3 - Schoen E, Norem C, O' Keefe J, Krieger R, Walton D, To TT. Maternal Serum Unconjugated Estriol as a Predictor for Smith-Lemli-Opitz Syndrome and Other Fetal Conditions. Obstet & Gynecol 2003;102:167-72

4 - Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen T, Salen G. Defective Cholesterol Biosynthesis Associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. New Engl J Med 1994;330:107-13

5 - Waterham HR, Wanders RJA. Biochemical and genetic aspects of 7-dehydrocholesterol reductase and Smith-Lemli-Opitz. Biochim Biophys Acta 2000;1529:340-56

6 - Seller MJ, Russell J, Tint GS. Unusual Case of Smith-Lemli-Opitz Syndrome "Type II". Am J Hum Genet 1995;56:265-8

7 - Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med 1999;341:461-7.

8 - Kelley RI. Diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome by gas chromatography/mass spectrometry of 7-dehydrocholesterol in plasma, amniotic fluid and cultured skin fibroblasts. Clin Chim Acta 1995;236:45-58

9 - Connor WE, Lin DS. Placental transfer of cholesterol - 4-14C into rabbit and guinea pig fetus. J Lipid Res 1967;8:558-64

10 - Schmid KE. Endogenous and Exogenous Sources of Cholesterol During Fetal Development. PhD thesis in Pathobiology and Molecular Medicine, University of Cincinnati, 2003

11 - Clayton PT. Disorders of Cholesterol biosynthesis. Arch Dis Child 1998;78:185-189

12 - Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, Benachi 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

13 - Kratz LE, Kelley RI. Prenatal diagnosis of the RSH / Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am J Med Genet 1999;82:376-81

14 - Angle B, Tint GS, Yacoub OA, Clark AL. Atypical case of Smih-Lemli-Opitz Syndrome: Implications for diagnosis. Am J Med Genet 1998;80:322-6

15 - Canick JA, Abuelo DN, Bradley LA Tint GS. Maternal serum marker levels in two pregnanacies affected with Smith-Lemli-Opitz syndrome. Prenat Diagn 1997;17:187-9

16 - Rossiter JP, Hofman KJ, Kelley RI. Smih-Lemli-Opitz Syndrome: Prenatal Diagnosis by Quantification of Cholesterol Precursors in Amniotic Fluid. Am J Hum Genet 1995;56:272-5

17 - Bick DP, McCorkle D, Stanley WS, Stern HJ, Staszak P, Berkovitz GD et al. Prenatal Diagnosis of Smith-Lemli-Opitz Syndrome in a pregnancy with Low Maternal Serum Oestriol and a Sex-reversed fetus. Prenat Diagn 1999;19:68-71

18 - Abuelo DN, Tint GS, Kelley R, Batta AK, Shefer S, Salen G. Prenatal Detection of the cholesterol Biosynthetic Defect in the Smith-Lemli-Opitz syndrome by the Analysis of Amniotic Fluid Sterols. Am J Med Genet 1995;56:281-5

19 - Dallaire L, Mitchell G, Giguère R, Lefebvre F, Melançon SB, Lambert M. Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome is possible by measurement of 7-dehydrocholesterol in amniotic fluid. Prenat Diagn 1995;15:855-8

20 - Linck LM, Hayflick SJ, Lin DS, Battaile KP, Ginat S, Burlingame T, et al. Fetal demise with Smith-Lemli-Opitz syndrome confirmed by tissue sterol analysis and the absence of measurable 7-dehydrocholesterol Δ7-reductase activity in chorionic villi. Prenat Diagn 2000;20:238-40

21 - Shackleton C, Roitman E, Kratz L, Kelley R. Dehydrooestriol and dehydropregnanetriol are candidate analyse for prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome. Prenat Diagn 2001;21:207-12.

22 - Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, Lin D, Linck LM, Connor WE. Mutations in the human sterol Δ-7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am J Hum Genet 1998;63:55-62

23 - Waterham HR, Wijburg FA, Hennekam RC, Vreken P, Poll-The BT, Dorland L, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase gene. Am J Hum Genet 1998;63:329-38

24 - Fitzky BU, Witsch-Baumgartner M, Erdel M, Lee JN, Paik Y-K, Glossmann H et al. Mutations in the Δ-7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Proc. Natl Acad Sci USA 95:8181-8186

25 - 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 Hum Genet 2000;66:402-12

26 - Goldenberg A, Chevy F, Bernard C, Wolf C, Cormier-Daire V. Circonstances cliniques du diagnostique du syndrome de Smith-Lemli-Opitz et tentatives de corrélation phénotype-genótype: à propos de 45 casirconstances cliniques du diagnostique du syndrome de Smith-Lemli-Opitz et tentatives de corr 84 patients with Smith-Lemli-Opit. Arch Pediatr 2003;10:4-10

27 - Bzdúch V, Kozák L, Franvová H, Behúlová D. Prenatal Diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome by Mutation Analysis. Am J Med Genet 2000;95:85

28 - Nowaczyk MJM, Farrell SA, Sirkin WL, Velsher L, Krakowiak PA, Waye JS, Porter FD. Smith-Lemli-Opitz (RHS) Syndrome: Holoprosencephaly and Homozygous IVS8-1G_C Genotype Am J Med Genet 2001;103:75-80

29 - Nowaczyk MJM, Garcia DM, Eng B, Waye J. Rapid Molecular Prenatal Diagnosis of Smith-Lemli-Opitz Syndrome. Am J Med Genet 2001;102:287-388

30 - Löffler J, Utermann G, Witsch-Baumgartner M. Molecular prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome is reliable and efficient. Prenat Diagn 2002;22:827-30

31 - Löffler J, Trojovsky A, Casati B, Kroisel PM, Utermann G. Homozygosity for the W151X Stop Mutation in the Δ7-sterol Reductase Gene (DHCR7) Causing a Lethal Form of Smith-Lemli-Opitz syndrome: Retrospective Molecular Diagnosis. Am J Med Genet 2000;95:174-7

Correspondência:

Dr.ª Maria Luís Cardoso
Unidade de Biologia Clínica
Instituto de Genática Médica Jacinto Magalhães
Praça Pedro Nunes, 88
4099-028 Porto

e-mail: mluiscardoso@gm.min-saude.pt