

Smithov-Lemliho-Opitzov syndróm

Doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.¹, PhDr. Katarína Jariabková, PhD.²

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Ústav výskumu sociálnej komunikácie SAV, Bratislava

Pediatr. prax, 2019;20(3):136

Definícia ochorenia

Smithov-Lemliho-Opitzov syndróm (SLOS; OMIM 270 400) je metabolicko-malformačný syndróm spôsobený poruchou biosyntézy cholesterolu.

Epidemiológia

SLOS je najčastejšou poruchou biosyntézy cholesterolu s výskytom 1 : 20 000 – 1 : 60 000 živonarodených detí. Najvyšší výskyt je v strednej a severnej Európe, pričom u ľudí afrického a ázijského pôvodu je SLOS vzácnejší.

Klinické príznaky

Fenotyp pacientov so SLOS je extrémne široký, od ťažkých foriem s množstvom malformácií a vysokou mortalitou po mierne formy s menšími somatickými abnormalitami a deficitmi v správaní. SLOS sa vyznačuje veľkou heterogenitou klinických príznakov, medzi ktoré patrí intrauterinná rastová retardácia, hypotónia, neprospievanie, mentálne postihnutie, mikrocefália, mikrognácia, rászštep podnebia, katarakta, syndaktýlia 2. a 3. prsta na nohách, polydaktýlia, genitálne malformácie, srdcové chyby, cholestáza pečene, renálna dystopia, abnormálna pľúcna lobulizácia a kožná fotosenzitivita. Často sa vyskytuje zápal stredného ucha, kožné a respiračné infekcie. Príznačné sú kognitívne a behaviorálne alterácie so širokým rozpätím intelektových schopností od hraničnej normálnej inteligencie po ťažký až hlboký stupeň mentálneho postihnutia, väčšinou v pásme stredného až ťažkého mentálneho postihnutia. Prejavuje sa senzorická hypersenzitivita, pohybové stereotypie, sebaopoškodzujúce správanie, agresivita, afektívne poruchy, narušené komunikačné schopnosti. U väčšiny postihnutých

sa vyskytujú prejavy poruchy autistického spektra, ktoré sú častejšie pri nižších kognitívnych schopnostiach.

Etiológia

SLOS je autozómovo recesívne dedičné ochorenie spôsobené mutáciou DHCR7 génu lokalizovaného v oblasti 11q12-13, kódujúceho enzým 7-dehydrocholesterolreduktáza, ktorý katalyzuje premenu 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) na cholesterol.

Diagnostika

Podозrenie na SLOS sa môže ukázať už v novorodeneckom období na základe syndaktýlie 2. a 3. prsta na nohách a polydaktýlií. V neskoršom veku poukazujú na SLOS typické klinické príznaky, medzi ktoré okrem syndaktýlie 2. a 3. prsta na nohách patria charakteristické tvárové dysmorfie (ptóza, hypertelorizmus, antevertované nosné otvory, mikrognácia), abnormálne genitálie u chlapcov s karyotypom XY a mentálne postihnutie. Biochemickým vyšetrením pomocou plynovej chromatografie s hmotnostnou spektrometriou sa u pacientov odhalí znížená plazmatická koncentrácia cholesterolu so zvýšenými koncentraciami jeho prekurzorov 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) a izoméru 8-dehydrocholesterolu (8-DHC) v plazme a tkanivách. Na rýchle a jednoduché skriningové vyšetrenie sa môže využiť UV-spektrometria lipidov séra, ktorá odhalí charakteristické absorpčné spektrum 7-DHC. Pri molekulovej diagnostike sa najskôr hľadajú najčastejšie sa vyskytujúce mutácie metódou polymorfizmu dĺžky reštrikčných fragmentov pri produkte PCR (PCR/RFLP). Ak táto metóda neodhalí obe mutované alely, použije sa sekvenovanie celej kódujúcej oblasti DHCR7 génu.

Manažment a liečba

Pri manažmente ochorenia sú potrebné pravidelné fyzikálne vyšetrenia so zameraním na rastové parametre. Dôležité sú tiež pravidelné neurologické a psychologické kontroly. Chirurgickú intervenciu si vyžadujú genitálne malformácie, polydaktýlia, rászštep podnebia, kongenitálne srdcové chyby, gastrointestinálne malformácie, strabizmus, katarakta a ptóza. Logopedická starostlivosť umožňuje podporiť a rozvíjať komunikačné schopnosti. V súčasnosti sa pacienti liečia diétnou suplementáciou cholesterolu, čo zlepšuje rast a niektoré črty správania u väčšiny pacientov. Táto liečba neovplyvňuje kognitívne schopnosti. Pri klinicky závažných stavoch s cholestázou pečene sa odporúča suplementácia žľčovými kyselinami. Pri miernejších formách sa môže použiť v liečbe aj simvastatín.

Literatúra

1. Bianconi SE, Cross JL, Wassif CA, Porter FD. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and clinical aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015;3(3):267-280.
2. Bzdúch V, Behúlová D, Škodová J, Skokňová M, Kozák L. Smithov-Lemliho-Opitzov syndróm – klinická, biochemická a molekulová diagnostika. *Pediatrica*. 2013;8(3):149-154.
3. Diaz-Stransky A, Tierney E. Cognitive and behavioral aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2012;160C(4):295-300.
4. Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J of Human Genet*. 2008;16(5):535-541.
5. Witsch-Baumgartner M, Sawyer H, Haas D. Clinical utility gene card for: Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Eur J Human Genet*. 2013;21(8):891.

Doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
bzduch@gmail.com