

Smith-Lemli-Opitz syndrom

**PŘÍPAD DĚTÍ, JEJICHŽ HODNOTA
CELKOVÉHO CHOLESTEROLU V KRVI
BYLA PŘÍLIŠ NÍZKÁ**

Kazuistika 1

- v rodině dívky se SLOS nevyskytoval
- ze 7. gravidity, do gynekologické poradny pro těhotné ženy matka nechodila, týden gestace určen orientačně
- porodní hmotnost 2650g, porodní délka 43 cm, porod koncem pánevním
- porozen stigmatizovaný novorozenec: mikrocefálie, dolichocefálie, tupý nosík, antevertované nostrily, hypertelorizmus, ptóza víček, gotické patro, nízko posazené dysplastické boltce, syndaktýlie 2. a 3. prstce na dolních končetinách, polydaktýlie na horních končetinách, genitál dívčí bez abnormalit
- diagnostikován defekt síňového septa a dystopie ledviny vlevo



- špatně sála, krmena sondou pro poruchy pití a polykání
- karyotyp 46, XX-normální ženský
- dítě hypotonické, nesledovalo, nefixovalo, postupně se rozvinula retardace vertikalizace těžkého stupně
- celkový cholesterol (Chol): 1,93..1,45..2,01 mmol/l (norma 2,6-4,8), 7-DHC 0,53mmol/l (norma 0)
- dle fenotypu vysloveno podezření na SLOS
- provedeno molekulárně-genetické vyšetření *DHCR7* genu: genotyp c.[452G>A]; [470T>C] resp. p.[(Trp151*)]; [(Leu157Pro)]
- zahájena terapie zvýšenou dávkou cholesterolu ve stravě cca 50 mg/kg/den, kterou probandka klinicky špatně tolerovala
- dívka dlouhodobě neprosplávala, zemřela ve 2 letech věku

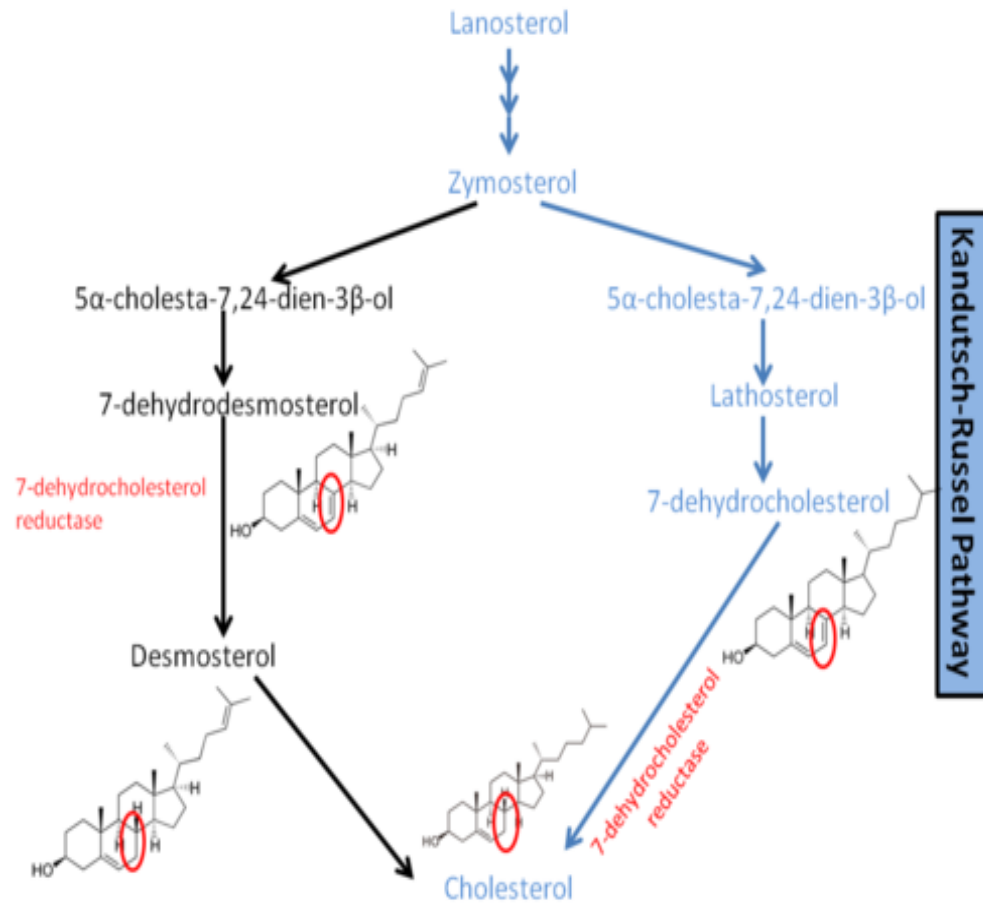
Kazuistika 2

- v rodině se SLOS nevyskytuje
- z 1. gravidity, porod v 38. týdnu, spontánní záhlavím, porodní hmotnost 2310g, porodní délka 43 cm, Apgar skóre v normě
- porozen stigmatizovaný hypotrofický novorozenec: mikrocefálie, dolichocefálie, krátký nos s širokým kořenem, antevertované nostrily, hypertelorizmus, malá brada, nízko posazené dysplastické boltce, syndaktýlie 2. a 3. prstce na dolních končetinách, polydaktýlie na horních končetinách, s genitálem obojetného vzhledu, dystopií pravé ledviny, perzistujícím aortálním duktem a anomálním odstupem levé větve plicnice
- provedeno vyšetření karyotypu: 46, XY, tj. normální mužský karyotyp
- z biochemického vyšetření: Chol 1,1..0,6..1,4 mmol/l (norma 2,6-4,8), 7-DHC 0,233mmol/l (norma 0)
- vysloveno podezření na SLOS, který potvrzen molekulárně-genetickým vyšetřením *DHCR7* genu, genotyp: c.[964-1G>C]; [976G>T] resp. p.[?]; [(Val326Leu)]

- zahájena terapie zvýšenou dávkou cholesterolu ve stravě, **Cholesterol Module por sol®**, v plánované dávce 50-100 mg/kg/den
- podávána kyselina ursodeoxycholová ke zlepšení vstřebávání (10-15mg/kg/den, Ursosalk, por. sus.®), dítě terapii špatně toleruje
- domácí péče o dítě nedostatečná, umístěno do dětského centra
- pro retardaci vertikalizace dle možností rehabilitace, strava cestou PEG (perkutánní endoskopická gastrostomie)
- známky adrenální insuficience klinicky, ani laboratorně nepozorovány
- v 9. měsíci věku: hypotonický retardovaný neprospívající kojeneček [hmotnost 4,2 kg, délka 64 cm, obvod hlavičky 36,5 cm, (BMI 10,25; pod 3. percentilem)], jehož stav je komplikován recidivujícími infekcemi dýchacích cest
- obojetný genitál-řešení podle celkového stavu a z něho vyplývající perspektivy dítěte

Smith-Lemli-Opitzův syndrom (SLOS) (MIM 270400)

- porucha biosyntézy sterolu
- multisystémová onemocnění, která jsou spojena s výskytem dysmorfie a různými typy skeletální dysplázie
- v případě SLOS se jedná o defekt posledního kroku při syntéze cholesterolu a to **deficit 3 β -hydroxysterol Δ 7-reduktázy** (EC 1.3.1.21), která je způsobena mutacemi v genu *DHCR7* (602858)
- dědičnost onemocnění je **autosomálně recesivní**
- předpokládaná incidence choroby činí **1:20 000-40 000 dětí**



Příznaky



- **růstová retardace**
- **obvykle nízká porodní hmotnost**
- **kraniofaciální dysmorfie (mikrocefálie, mikrognácie, antevertované nostrily, ptóza, hypertelorismus, nízce posazené uši, široké mezery mezi zuby)**
- **strabismus**
- **syndaktýlie, postaxiální polydaktýlie, krátké palce a ortopedické vady na dolních končetinách**
- **vrozené srdeční vady, hypolázie plic, anomálie zevního i vnitřního genitálu, adrenální insuficience, postižení ledvin (ageneze ledvin, cysty, hydronefróza), vrozené vady zažívacího traktu**
- **mentální postižení**
- **poruchy chování, učení, spánku, autismus**

- typickým laboratorním příznakem je snížená hodnota celkového cholesterolu a zvýšená hodnota 7-dehydrocholesterolu v krvi
- hypocholesterolémie je definována jako abnormálně nízká koncentrace cholesterolu v krvi pod 5.percentilem vzhledem k věku, pohlaví a rase
- u dětí je za dolní hranici považována nejčastěji hodnota 2,8 mmol/l, resp. 2,5 mmol/l. Asi 10% pacientů se SLOS může mít hodnotu celkového cholesterolu v normě.
- potvrzení dg.:molekulárně-genetické vyšetření *DHCR7* genu
- v naší populaci se nejčastěji vyskytují patologické sekvenční varianty: c.452G>A, dříve označovaná p.W151X (35% populace), *non-sense*, c.976G>T, dříve označovaná p.V326L (28% populace), *missense*, a c.964-1G>C, dříve označovaná IVS8-1G>C (11% populace), *sestřihová*.
- Patologické sekvenční varianty c.452G>A a c.964-1G>C jsou velmi těžké a **prognóza** jejich nositelů, a tedy i našich probandů, **není příznivá**.
- **Léčba:** zvýšená dávka cholesterolu, žlučové kyseliny, eventuálně statiny (simvastatin)



SLOS: kraniofaciální dysmorfie-mikrocefálie, mikrognácie, krátký nos se širokým kořenem, antevertované nostrily, hypertelorizmus, nízko posazené uši



SLOS: polydaktýlie na horní končetině



SLOS: zevní genitál obojetného typu, v levém „labiu“ varle, vpravo „labium“ menší, varle hůře hmatné v podkoží, zvětšený klitoris, ústí uretry při zadní komisuře „labíí“, malá labia nevyvinuta, resp. stav možno hodnotit také jako synechie

- SLOS má široké spektrum fenotypové manifestace od mnohočetných těžkých vrozených kongenitálních malformací až k mírným poruchám psychomotorického vývoje s nevýznamnými abnormalitami
- možnost provést molekulárně genetické potvrzení diagnózy má zásadní význam pro rodinu postiženého dítěte
- vyšetření je rozhodující pro **genetické poradenství** a budoucí možnou prenatální či preimplantační diagnostiku
- kauzální léčba SLOS není známa