



Smith-Lemli-Opitz Syndrome: A Case Report

Smith-Lemli-Opitz Sendromu: Olgu Sunumu

Tahir Atik¹, Hüseyin Onay², Ayça Aykut², Özgür Çoğulu¹, Ferda Özkinay¹

CASE REPORT
OLGU SUNUMU

ABSTRACT ÖZET

Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) is an autosomal recessive multiple malformation and intellectual disability syndrome. SLOS is caused by *DHCR7* mutations in the gene encoding for the delta 7 steroid reductase enzyme that converts 7-dehydrocholesterol to cholesterol. An 11-month-old boy was admitted to our clinic for failure to thrive, vomiting and ambiguous genitalia. SLOS was considered in the differential diagnosis due to clinical features and low serum cholesterol levels. Sequencing analysis of the *DHCR7* gene showed a homozygous p.R352Q (c.1055 G>A) mutation in the patient. SLOS should be taken into consideration in cases with multiple congenital anomalies, ambiguous genitalia, and mental retardation combined with low cholesterol levels.

Key words: *DHCR7* gene, neuromotor retardation, ambiguous genitalia, Y-shaped syndactyly

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS), otozomal resesif geçişli nöromotor gerilik ve davranış bozuklukları ile birlikte seyreden bir multipl konjenital malformasyon sendromudur. SLOS'a kolesterol biyosentezinde 7-dehidrokolesterolü (7DHK) kolesterole çeviren delta7-sterolredüktaz enzimini kodlayan *DHCR7* genindeki mutasyonlar neden olmaktadır. Onbir aylık erkek olgu kliniğimize beslenememe ve kusmaya bağlı büyüme geriliği ve kuşku genitalya yakınmaları ile getirildi. Muayene bulguları ve serum kolesterol düşüklüğü nedeniyle SLOS düşünüldü. *DHCR7* gen dizi analizinde her iki allelde (homozigot) p.R352Q (c.1055 G>A) mutasyonu saptandı. Multipl konjenital anomalileri, belirsiz dış genital yapı ve nöromotor geriliği bulunan hastalarda kolesterol düşüklüğü saptanması durumunda SLOS'un ayırıcı tanıda yer almasının uygun olacağı vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: *DHCR7* geni, nöromotor gerilik, kuşku genitalya, Y-şeklinde sindaktili

Giriş

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS), otozomal resesif geçişli mental retardasyon ve davranış bozuklukları ile birlikte seyreden bir multipl konjenital malformasyon sendromudur (1). Avrupa toplumlarında insidansı 1/15000-1/40000 olarak bildirilmektedir (2-4). Türk toplumunda sıklığı bilinmemektedir. Tipik yüz görünümü, mikrosefali, bitemporal darlık, pitoz, hipertelorizm, kısa filtrum, antevort burun delikleri, düşük kulak, mikrognati ile oluşurken rizomeli, polidaktili, ayakta 2-3 parmaklar arasında Y-şeklinde sindaktili sık görülen ekstremitte bulgularındandır (5, 6). Büyüme geriliği, hipotoni, uyku problemlerinin yanı sıra, strabismus, katarak gibi göz bulguları, kardiyak anomaliler, beslenme sorunları ile beraber çeşitli gastrointestinal anomaliler, renal anomaliler diğer eşlik eden klinik bulgular arasındadır. SLOS olgularında hipospadiasdan belirsiz dış genital yapıya kadar çeşitli anomaliler de gözlenebilir (4, 7, 8).

Smith-Lemli-Opitz sendromuna kolesterol biyosentezinde 7-dehidrokolesterolü (7DHK) kolesterole çeviren delta7-sterolredüktaz enzimini kodlayan *DHCR7* genindeki mutasyonlar sebep olmaktadır. Hastalıktan bu genin sorumlu olduğu ilk kez 1998 yılında Moebius ve arkadaşları ve Wassif ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarla gösterilmiştir. *DHCR7* geni 11q13.4'de yerleşmiş, 14021bp uzunluğunda 7'si protein kodlayan 9 ekzondan oluşan bir gendir. Bu gende yüzden fazla mutasyon bildirilmiştir. En sık saptanan mutasyon (%28.2) çerçeve kaymasına ve erken durdurma kodonu oluşumuna yol açan IVS8-1G>C mutasyonudur (9-12).

Bu olgu sunumunda kolesterol düşüklüğünün eşlik ettiği özgün klinik bulgular olduğunda göz önünde bulundurulması gereken SLOS'un klinik özelliklerini taşıyan, moleküler analizle tanısı doğrulanan bir hasta sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Yirmi iki yaşında anneden tam zamanlı spontan vajinal doğum ile 2500 gr ağırlığında doğan 11 aylık erkek olgu, kliniğimize beslenememe, kusma, büyüme geriliği ve belirsiz dış genital yapı yakınmaları ile getirildi. Öyküsünde 21 günlükken, 2 aylıkken ve 5 aylıkken toplam 3 kez beslenememe, kilo alım azlığı ve hafif ateş yakınmaları ile başka merkezlerde yatırılarak tedavi edildiği öğrenildi. Ailenin ilk ve tek çocuğuydu ve ebeveynler arasında birinci derece kuzen evliliği vardı.

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Submitted/Geliş Tarihi
20.02.2012

Accepted/Kabul Tarihi
16.11.2012

Correspondance/Yazışma

Dr. Tahir Atik,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Pediatrik
Genetik Bilim Dalı, 35100
İzmir, Türkiye
Phone: +90 505 261 78 22
e.mail:
tahiratik@gmail.com
tahir.atik@ege.edu.tr

©Copyright 2013

by Erciyes University School of
Medicine - Available on-line at
www.erciyesmedicaljournal.com

©Telif Hakkı 2013

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Makale metnine
www.erciyesmedicaljournal.com
web sayfasından ulaşılabilir.

Fizik muayenesinde ağırlık 6000 gr (<3P; -3,98SD), boy 62 cm (<3P; -4,70SD), baş çevresi 41 cm (<3P; -4,18SD) olarak saptandı. Bitemporal darlık, pitoz, bilateral epikantal katlantılar, hipertelorizm, dışa dönük burun delikleri, kubbe damak, mikrognati, düşük kulaklar mevcuttu. Saçlar sarı-gri renkteydi. Solunum ve dolaşım sistemlerinin muayenesinde patoloji saptanmadı. Genital bakısında penoskrotal hipospadiyas ve bifid skrotum vardı. Testisler skrotumda palpe edildi. Ekstremitelerinde bilateral 2-3. parmaklar arasında Y-şeklinde sindaktili gözlemlendi (Olgunun ebeveynlerinden tüm veriler ve resimler için onam formu alınmıştır) (Resim 1a-c).

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki normaldi. Serum kolesterol düzeyi 39 mg/dL (normal aralığı: 114-203 mg/dL) ve HDL kolesterol 3 mg/dL (normal aralığı: 38-75 mg/dL) olarak düşük saptandı. Ek biyokimyasal tetkiklerde özellik saptanmadı. Kranyal MR, batın ultrasonografisi ve kemik grafileri normal olarak değerlendirilen olgunun ekokardiyografisinde minimal mitral yetmezlik belirlendi.

Olgunun daha önce yapılan değerlendirmelerinde, metabolizma hastalıkları açısından tandem mass analizi, laktik asit, pirüvik asit düzeyleri, kan gazı değerleri, amonyak düzeyi ve biotidinaz aktivitesi tetkiklerinin de normal olduğu gözlemlendi. Belirsiz dış genital yapı şüphesi ile FSH, LH, 17 hidroksi progesteron ve testosteron düzeylerine bakılmış ve normal olarak kaydedilmişti. Olgunun diğer merkezlerde de toplam iki kez bakılan kolesterol düzeyinin düşük olduğu belirlendi (33 ve 39 mg/dL).

Olgunun karyotipi 46, XY erkek karyotipi ile uyumlu idi. Fasiyal dismorfik bulguları ve kolesterol düşüklüğü ile SLOS ön tanısı konulan olguda *DHCR7* geni, dizi analizi yöntemi ile mutasyonlar açısından araştırıldı. *DHCR7* geni dizi analizi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda hizmet amaçlı yapılmaktadır. Öncelikle genomik DNA standart yöntemlerle elde edildi. Ardından *DHCR7* geninin tüm kodlayıcı ekzonları (ekzon 2-9) ve ekzon-intron birleşkeleri uygun primerlerle PCR yöntemi ile çoğaltıldı. PCR ürünleri Fermentas GeneJET PCR Purification kiti (Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanılarak önerilen protokole göre gerçekleştirildi. Pürifiye edilmiş ürünlerde Big Dye Terminator V1.1 DNA Sequencing kit (Perkin-Elmer, Foster California, USA) kullanılarak dizi analizi işlemi gerçekleştirildi ve ZR DNA Sequencing Clean-Up Kit (Zymo Research Company, ABD) kullanılarak saflaştırılan örnekler ABI Prism 3100 Sequence Analyzer (Applied Biosystems, Foster, California, ABD) cihazında yürütüldü. Sonuçlar CLC Genomic Workbench 3.6.5 (CLC Bio, Danimarka) programı kullanılarak analiz edildi. Olguda homozigot p.R352Q (c.1055 G>A) mutasyonu saptandı.

Hastanın beslenmesi kolesterolden zengin bir diyet planı ile düzenlendi. Bu amaçla olgunun diyetine naturel olarak (yumurta, et, karaciğer ve yağ) 30-40 mg/kg/gün olacak şekilde kolesterol eklendi. Klinik bulgularının takibi için izleme alındı. Bu beslenme altında tedaviye yanıtının izlemde değerlendirilmesi planlandı.

Tartışma

Smith-Lemli-Opitz sendromu dismorfik bulgular, büyüme geriliği, mental retardasyon ve multipl anomaliler ile karakterize doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. Belirgin kraniyofasiyal bulgulara, kardiyak, gastrointestinal, ürogenital ve ekstremiteler anomalileri eşlik



Resim 1. (a) Dismorfik yüz bulguları: mikrosefali, bitemporal darlık, pitoz, epikantus, hipertelorizm, basık burun kökü, antevort burun delikleri, düşük yerleşimli kulaklar. (b) Ayakta 2-3. parmak Y-şeklinde sindaktilisi. (c) Hipospadiyas, bifid skrotum ve belirsiz dış genital yapı

eder (5-8). Olgumuzda da özgün kraniyofasiyal bulgulara, hipospadiyas ile bifid skrotum birlikteliğinin gözlemlendiği dış genital anomaliler, Y-şeklinde 2-3. ayak parmağı sindaktilisi eşlik ediyordu.

Smith-Lemli-Opitz sendromunda, *DHCR7* gen mutasyonları delta-7-sterol redüktaz enzim eksikliğine neden olarak kolesterol sentez defekti oluşturur. Tanımlanan olguların çoğunda serum kolesterol düzeyi düşük saptansa da kolesterol düzeyinin normal olduğu va-

kalar da bildirilmiştir (13). Olgumuzun 3 kez tekrarlanan kolesterol düzeyleri her seferinde normalden düşük bulunmuştur.

Kolesterol hücre ve mitokondri membranının, steroid hormon ve safra asidi prekürsörlerinin yapısında bulunur. Hücre membranına ait defekt sonucu sık tekrarlayan enfeksiyonlar, steroid hormon sentez defektlerine bağlı belirsiz dış genital yapı başlıca fenotipik bulgulardır (8). Ayrıca kolesterol myelinin ana maddesidir. Kolesterol düşüklüğü ile birlikte 7DHK gibi toksik kolesterol öncüllerinin birikici etkisi SLOS hastalarındaki birçok fenotipik özelliği açıklar (9). SLOS hastalarına kolesterolden zengin diyet önerilerek klinik bulguların hafifletilmesi amaçlanmaktadır (4, 14). Kolesterol suplementasyonu ile HMG-CoA redüktaz enziminin down regülasyonu sonucunda 7DHK düzeylerinin azaltılabildiği düşünülmektedir. Bu amaçla olgulara günlük 30-40 mg/kg olacak şekilde diyete kolesterol desteği önerilmektedir (15). Bu tedaviye ek olarak toksik kolesterol öncüllerinin oluşumunun azaltılması ve bunların beyinde oluşacak ilerleyici hasarının durdurulması amacıyla simvastatin önerilebileceği bildirilmektedir (15-17). Hastamıza kolesterolden zengin diyet önerildi, simvastatin başlanmadı. Olgunun tedaviye yanıtının izlenmesi planlandı.

Kromozom 11q13.4'de kodlanan *DHCR7* genindeki mutasyonlar hastalıktan sorumludur. Bugüne kadar yüzden fazla mutasyon tanımlanmıştır. Vakaların çoğunda bileşik heterozigot mutasyonlar gözlenirken, homozigot mutasyonlar daha nadirdir (15, 18). Batı toplumlarında akraba evliliğinin nadir olması nedeniyle, yapılan çalışmalarda bileşik heterozigot olguların çoğunlukta olduğu düşünülebilir. Ayrıca homozigot mutasyonların sıklıkla daha ağır seyretmesi bu duruma katkı sağlıyor olabilir. En sık saptanan mutasyonlar p.W151X (c.452G>A) (Orta ve Doğu Avrupa'da en sık), p.T93M (c.278C>T), p.V326L (c.976G>T), p.R352W (c.1054C>T), p.R404C (c.1210C>T), p.E448K (c.1342G>A), IVS8-1G>C (Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık) olarak bildirilmektedir (15, 19). Kalb ve arkadaşlarının (20) Türkiye'den 13 aileden toplam 14 SLOS tanısı alan olguda yaptıkları çalışmada p.T93M(c.278C>T) en sık saptanan mutasyon olmuştur. Bizim olgumuzda saptadığımız p.R352Q (c.1055G>A) mutasyonu bu çalışmada sadece bir olguda homozigot olarak saptanmıştır.

Biyokimyasal olarak klinik tablonun ağırlığı ile serum kolesterol düzeylerinin ters ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Mortalite serum kolesterol düzeyleri en düşük olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır (10, 13). Çoğu SLOS olgusunda *DHCR7* genindeki bileşik heterozigot mutasyonlar sorumlu olduğundan sıkı bir genotip-fenotip korelasyonu yapmak zordur. Bununla beraber, IVS8-1G>C, p.W151X (c.452G>A) ve p.R404C (c.1210C>T) mutasyonları için homozigot olan bireylerde ağır fenotip tanımlanmıştır. Tam bir genotip-fenotip korelasyonunun kurulamaması etki eden başka faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir. Witsch-Baumgartner ve arkadaşları (21) yaptıkları çalışmada bizim hastamızda saptadığımız p.R352Q (c.1055G>A) mutasyonunu her ne kadar klinik olarak ağırlık skorlaması yapılamamış olsa da erken tanı alan, kolesterol düzeyleri yüksek olan bir hastada saptamışlar ve bu olgudaki ekspresyon düzeyini <%10 olarak bulmuşlardır. Hastamız da tipik klinik bulguları olan ağır bir olgudur. Ancak genotip-fenotip korelasyonunun araştırılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Smith-Lemli-Opitz sendromu olguları antenatal dönemde fetal mutasyon analizi veya amniyotik sıvıda ölçülen 7DHK ve 8 dehidrokolesterol (8DHK) düzeyleri ile tanınabilir. Gebeliğin 9-20. haftaları arasında alınan tekrarlayan maternal idrar örneklerinde östriol, pregnanetriol, 7-dehidropregnanetriol ve 8-dehidroöstriol düzeyleri ön tanı amacıyla önerilmektedir. Aslanger ve arkadaşları (22) üçlü testte ankonjuge östriol (uE3) düşüklüğü saptanan gebeliklerde antenatal ultrasonda mikrosefali, yarı dudak-damak, polidaktili, renal ve genital anomalilerin görülmesi durumunda SLOS düşünülmesi ve buna özgün prenatal tanı yapılmasını önermektedir (22, 23).

Sonuç

Smith-Lemli-Opitz sendromunda kesin tanı, klinik bulgular ve dismorfik özellikleri ile şüphelenilen olgularda serum kolesterol düşüklüğü, 7DHK yüksekliği saptanması ve *DHCR7* mutasyon analizi ile konur. SLOS tanısı alan olguların ailelerine genetik danışma verilmeli, bir sonraki çocuklarının SLOS olma olasılığının % 25 olduğu vurgulanmalı ve isteyen ailelere prenatal tanı seçeneği sunulmalıdır.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authors' contributions: Conceived and designed the experiments or case: TA, ÖÇ, FÖ. Performed the experiments or case: TA, ÖÇ, FÖ. Analysed the data: HO, AA. Wrote the paper: TA. All authors have read and approved the final manuscript.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Bağımsız hakemlerce değerlendirilmiştir.

Yazar katkıları: Çalışma fikrinin tasarlanması: TA, ÖÇ, FÖ. Deneylerin uygulanması: TA, ÖÇ, FÖ. Verilerin analizi: HO, AA. Yazının hazırlanması: TA. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Smith D, Lemli L, Opitz J. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. J Pediatr 1964; 64: 210-7. [CrossRef]
2. Opitz JM. RSH/SLO ('Smith-Lemli-Opitz') syndrome: historical, genetic, and developmental considerations. Am J Med Genet 1994; 50(4): 344-6. [CrossRef]
3. Bzduch V, Beholova D, Skodova J. Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Slovakia. Am J Med Genet 2000; 90(3): 260. [CrossRef]
4. Kelley RI, Hennekam RCM. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. J Med Genet 2000; 37(5): 321-35. [CrossRef]
5. Battaile KP, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: the first malformation syndrome associated with defective cholesterol synthesis. Mol Genet Metab 2000; 71(1-2): 154-62. [CrossRef]
6. Degerliyurt A, Kılıç G, Aycan Z, Ceylaner S. Hafif klinik belirtilerle tanı alan bir Smith-Lemli-Opitz Sendromu olgusu. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010; 19(2): 191-4.
7. Ryan AK, Bartlett K, Clayton P, Eaton S, Mills L, Donnai D, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype. Journal of Medical Genetics 1998; 35(7): 558-65. [CrossRef]

8. Porter FD, Herman CE. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol syntesis. *Journal of Lipid Research* 2010; 52(1): 6-34. [\[CrossRef\]](#)
9. Correa-Cerro LS, Porter FD. 3beta-hydroxysterol Delta7-reductase and the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab* 2005; 84(2): 112-26. [\[CrossRef\]](#)
10. Tint GS, Salen G, Batta AK, Shefer S, Irons M, Elias ER, et al. Correlation of severity and outcome with plasma sterol levels in variants of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr* 1995; 127(1): 82-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Moebius FF, Fitzky BU, Lee JN, Paik YK, Glossmann H. Molecular cloning and expression of the human D7-sterol reductase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(4): 1899-902. [\[CrossRef\]](#)
12. Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, Lin D, Linck LM, Connor WE, et al. Mutations in the human sterol D7-reductase gene at 11q1-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63(1): 55-62. [\[CrossRef\]](#)
13. 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(3): 263-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Steiner RD, Linck LM, Flavell DP, Lin DS, Connor WE. Sterol balance in the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Reduction in whole body cholesterol synthesis and normal bile acid production. *J Lipid Res* 2000; 41(9): 1437-47.
15. DeBarber AE, Eroglu Y, Merkens LS, Pappu AS, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13: 24. [\[CrossRef\]](#)
16. Jira PE, Wevers RA, de Jong J, Rubio-Gozalbo E, Janssen-Zijlstra FS, van Heyst AF, et al. Simvastatin. A new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 2000; 41(8): 1339-46.
17. Starck L, Lövgren-Sandblom A, Björkhem I. Simvastatin treatment in the SLO syndrome: a safe approach? *Am J Med Genet* 2002; 113(2): 183-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Yu H, Patel SB. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet* 2005; 68(5): 383-91. [\[CrossRef\]](#)
19. Waye JS, Nakamura LM, Eng B, Hunnisett L, Chitayat D, Costa T, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome: carrier frequency and spectrum of DHCR7 mutations in Canada. *J Med Genet* 2002; 39(6): 31. [\[CrossRef\]](#)
20. Kalb S, Caglayan AO, Degerliyurt A, Schmid S, Ceylaner S, Hatipoglu N, et al. High frequency of p.Thr93Met in Smith-Lemli-Opitz syndrome patients in Turkey. *Clin Genet Clin Genet* 2012; 81(6): 598-601. [\[CrossRef\]](#)
21. Witsch-Baumgartner M, Fitzky BU, Ogorelkova M, Kraft HG, Moebius FF, Glossmann H, et al. Mutational spectrum in the Delta7-sterol reductase gene and genotype-phenotype correlation in 84 patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66(2): 402-12. [\[CrossRef\]](#)
22. Aslanger AD, Açarsöz D, Kayserili H. Smith-Lemli-Opitz Sendromlu olguda uE3 düşüklüğünün tanıdaki yeri. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008; 18(6): 395-9.
23. Jezela-Stanek A, Malunowicz EM, Ciara E, Popowska E, Goryluk-Kozakiewicz B, Spodar K, et al. Maternal urinary steroid profiles in prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome: first patient series comparing biochemical and molecular studies. *Clin Genet* 2006; 69(1): 77-85. [\[CrossRef\]](#)