

Hafif Klinik Belirtilerle Tanı Alan Bir Smith Lemli Opitz Sendromu Olgusu

A Smith Lemli Opitz Syndrome Patient Diagnosed with Mild Symptoms

Dr. Aydan DEĞERLİYURT,^a
Dr. Gonca KILIÇ,^b
Dr. Zehra AYCAN,^c
Dr. Serdar CEYLANER^d

^aÇocuk Nöroloji Kliniği,

^bPediyatri Kliniği,

^cÇocuk Endokrinoloji Kliniği,
Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

^dIntergen Genetik Tanı Merkezi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 12.06.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 16.10.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Aydan DEĞERLİYURT

Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

adegerliyurt@hotmail.com

ÖZET Smith Lemli Opitz Sendromu (SLOS), multipl konjenital anomali ve mental retardasyonla karakterize, otozomal resesif geçişli kolesterol biyosentez bozukluğudur. Kalıtsal kolesterol metabolizma bozukluklarının prototipidir. Temel metabolik defekt, mutasyon nedeni ile 3-betahidroksisteroid-delta 7-redüktaz enzim seviyelerinde veya aktivitesinde azalmadır. Bunun sonucunda 7-dehidrokolesterol kolesterole dönüşemeyeceği için kan kolesterol düzeyleri düşerken, 7-dehidrokolesterol seviyelerinde artış ortaya çıkar. Bu çalışmada, mikrosefali, mental retardasyon, Y şeklinde olmayan sindaktili gibi çok hafif klinik belirtilerle SLOS düşünülerek hem biyokimyasal hem genetik olarak tanı alan ilk Türk SLOS olgusu sunulmuştur. Sonuç olarak 2.-3. parmak sindaktilisi gibi çok silik bulguların eşlik ettiği mental retardasyonlu olguların ayrıntılı incelenmesi SLOS gibi sık rastlanmayan hastalıkların tanı almasını sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Smith-Lemli-Opitz sendromu; mikrosefali; mental retardasyon

ABSTRACT Smith Lemli Opitz Syndrome (SLOS) is an autosomal recessive cholesterol biosynthesis defect which is characterized by both multiple congenital anomaly and mental retardation. It is the prototype of inherited cholesterol metabolism disorder. The main metabolic defect is reduced level or activity of 3-beta-hydroxysteroid-delta 7-reductase enzyme due to mutations of the related gene. This metabolic defect causes decreased cholesterol and increased 7-dehydrocholesterol levels. In this article, we present the first Turkish patient who is both biochemically and genetically diagnosed as suffering the SLOS with mild clinical symptoms like non Y shaped syndactily, mental retardation, microcephaly. In summary, it is necessary to evaluate mental retardation cases with very few minor findings like 2-3 syndactily, because SLOS is estimated a relatively common disorder.

Key Words: Smith-Lemli-Opitz syndrome; microcephaly; mental retardation

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(2):191-4

Smith Lemli Opitz Sendromu (SLOS), multipl konjenital anomali ve mental retardasyonla karakterize, otozomal resesif geçişli kolesterol biyosentez bozukluğudur. Kalıtsal kolesterol metabolizma bozukluklarının prototipidir.¹ Hastalık unesterifiye kolesterolü oluşturmak üzere 7-dehidrokolesterolü (7-DHC) indirgeyen 3-beta hidroksi steroid delta 7-redüktaz enziminin sentezini yöneten gendeki mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Olgularda kolesterol seviyelerinde düşmeyle birlikte kolesterol prekürsörü 7-DHC seviyelerinde artış olur. Kolesterol tüm hücre membranlarının, steroidlerin ve cinsiyet hormonlarının sentezi için mutlaka gereklidir. İntrauterin dönemde kolesterolün anneden bebeğe geçişi

de yetersiz olduğu için etkilenen fetüs ve bebeklerde yaygın doku ve organ malformasyonları ortaya çıkar.^{2,3}

SLOS nispeten sık rastlanan bir bozukluk olmasına rağmen, tanısal testlerin olmadığı dönemlerde ağır etkilenmiş olguların daha çok bildirildiği, fenotipik belirtilerin hafif olduğu olguların ise atlandığı yetersiz ve çarpık aksettirilen bir hastalık grubu idi.⁴ 1993 yılında etkilenen olgularda serumda 7-DHC seviyelerinin arttığı gösterilmesi ile olguların biyokimyasal tanısı mümkün olmuş ve sendromun spektrumu, aşikâr malformasyonu olmayan normale yakın olgulardan ağır malformasyonları nedeni ile intrauterin dönemde kaybedilen fetüslere kadar genişlemiştir.⁵

SLOS en sık Kuzey ve Orta Avrupa topluluklarında görülürken, Asya ve Afrikalı topluluklarda insidansı oldukça seyrektiler.⁶ Nadir görülen resesif bozukluklara kıyasla SLOS'li olgularda akrabalık oranının düşük olması, taşıyıcı sıklığının ve hastalık prevalansının tahmin edilenden daha yüksek olması gerektiğini düşündürmektedir.⁷ Delta 7 sterol redüktaz geninin 11 q13 kromozomda olduğu gösterildikten sonra bu gende günümüze dek çok sayıda mutasyon gösterilmiştir.⁸ Türkiye'den şimdiye dek bildirilen olguların genetik tanıları bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, endokrinoloji polikliniğinde mikropenis nedeni ile izlenirken, global gelişimsel geriliği fark edilerek nöroloji polikliniğine yönlendirilen, mikrosefali ve diğer silik belirtileri ile SLOS düşünülerek hem biyokimyasal hem genetik olarak tanı alan ilk Türk SLOS olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz aylık erkek olgu mikropenis nedeni ile izlendiği endokrinoloji polikliniğinden motor ve mental gelişimindeki gerilik fark edilerek nöroloji polikliniğine yönlendirilmiştir. Hikâyesinden 1. dereceden akraba olan anne-babadan, miadında, 3.900 g doğduğu, tüm gelişim basamaklarının geri olduğu ve halen konuşmadığı, yürüyemediği öğrenildi. Fizik muayenede vücut ağırlığı 9.000 g (< 3 p), boy 78 cm (< 3 p), baş çevresi 42 cm (< 3 p) olup, mikrosefali, gözlerde bilateral hafif pitozis, uzun filt-

rum, delikleri önde ve kısa burun, her iki elinde tek palmar çizgi, atipik kulaklar, ayak 2.-3. parmaklarında hafif Y şeklinde olmayan sindaktilisi vardı (Resim 1 a, b, c). Genital muayenesinde mikropenis, hipospadiasi, bifid skrotumu mevcuttu. Sağ ayağında geçirilmiş pes ekinovarus operasyonuna ait skar vardı. Olguda bu bulgular ile SLOS düşünülerek serum kolesterol ve 7-DHC seviyelerine bakıldı. Serum kolesterolü 86 mg/dL, 7-DHC düzeyi 612.8 µmol/L (normali 7 µmol/L altında) bulundu. Eşlik edebilecek malformasyonlar açısından yapılan ekokardiyografi, abdominal ultrasonografi (USG), beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) normal bulundu. Olgudan gönderilen genetik çalışmada delta 7-sterol redüktaz geninde T93M mutasyonunun varlığı gösterildi. Takvim yaşı 54 ay iken genel gelişim düzeyi Ankara Gelişimsel Tarama Envanterine göre 23 ay ile uyumlu olan hastaya kolesterolden zengin diyet önerilerek takibe alındı. İzleminde 4.5 yaşında yürümeye başlayan hasta özel eğitim almaktadır. Motor ve mental gelişimleri normal olan 2 kız kardeşinde 7-DHC düzeyleri normal bulundu.

TARTIŞMA

SLOS, multipl konjenital malformasyon sendromlarının ilk örneklerinden biridir. Biyokimyasal olarak doğrulanmış olgularda en sık 2.-3. parmaklarda sindaktili (%97), mental retardasyon (%95), mikrosefali (%84), postnatal büyüme geriliği (%82) saptanmaktadır. Ayrıca burun deliklerinin önde olması, pitozis, genital anomaliler, konjenital kalp hastalıkları olguların yarıdan fazlasında bildirilmiştir. Polidaktili, akciğerlerde lobasyon anomalileri, yarık damak, renal anomaliler, beyinde yapısal bozukluklar, katarakt, kolonik aganglionozis, pilor stenozu gibi yaygın anomaliler ve dismorfik bulgular da tabloya eşlik edebilir.⁹ Bizim olgumuzda mikropenise ilaveten SLOS'nin en sık rastlanan 4 bulgusu olan mental retardasyon, 2.-3. ayak parmaklarında hafif sindaktili, mikrosefali ve postnatal büyüme geriliği ile hafif form SLOS düşünülmüştür (Resim 1).

Önceleri SLOS'nin insidansı 1/40.000-1/50.000 doğumda bir tahmin edilirken, biyokimyasal ve genetik testlerden sonra Amerika Birleşik Devletleri



RESİM 1: a: Hastanın dismorfik yüz görünümü. b: Hastanın genel görünümü. c: Hafif Y şeklinde olmayan sindaktili.

ve İngiltere'den 1/60.000, Hollanda'dan 1/80.000, Slovakya'dan 1/20.000, Kanada'dan 1/26.500 oranlarında bildirilmiştir.¹⁰ En sık olarak Çek Cumhuriyeti, Slovakya, Polonya gibi Orta Avrupa ülkelerinde bildirilmiştir.¹¹ Polonya'da SLOS taşıyıcılık oranı %2 kadar yüksek oranlarda saptanmıştır.¹²

Türkiye'den ise bildirilen az sayıda SLOS olgusu vardır. Bu olgularda genellikle yenidoğan döneminde ağır klinik belirtileri nedeni ile SLOS düşünülmüştür.¹³⁻¹⁵ Bu durum, hastalığın silik belirtilerle seyreden formlarının tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de gözden kaçtığını düşündürmektedir. Şimdiye dek bildirilen 700 olgudan az bir kısmı (yaklaşık 1/20u) hafif form SLOS'dir.¹⁶

DHCR-7 geninde 120'yi aşkın mutasyon gösterilmiştir. Utermann ve ark.nın son çalışmasında Kuzey Avrupa ülkelerinde null mutasyon taşıyıcılığının, hastalık prevalansından yüksek olduğu bildirilmiş, bu durum homozigot null alellerinin prenatal mortalitesinin çok yüksek olmasına bağlanmıştır.¹⁷

Yine bu çalışmada Akdeniz ülkelerinde en sık görülen T93M mutasyonunun taşıyıcılığının, bu

bölgedeki mutasyon çeşitliliğinin yüksek olmasına bağlı olarak düşük frekansta olduğu bildirilmiştir.

Olgumuzun mutasyonu da homozigot T93M Akdeniz bölgesinde kurucu etkiyle en sık görüldüğü tahmin edilen ve kliniğin hafif olmasını sağlayan bir mutasyondur. Akraba evliliklerinin yüksek olduğu ülkemizde taşıyıcılık oranının fenilketonüri, kistik fibrozis, akondroplazi gibi sık görülen genetik hastalıklarla karşılaştırıldığı SLOS olgularının da yüksek oranda olması beklenmektedir.¹⁸ Bildirilen olgu sayısının azlığı hafif formlar başta olmak üzere, sendromun değişik klinik görünümünün yeterince tanınmadığını düşündürmektedir.

Özellikle çocuk nöroloji bölümlerinde sık görülen mental retardasyon ve mikrosefali birlikteliğinde, sindaktili gibi silik belirtilerin varlığında sık görüldüğü tahmin edilen otozomal resesif bir hastalık olan SLOS tanısı akla gelmeli ve aileler biyokimyasal veya genetik prenatal tanı şansı konusunda bilgilendirilmeli, olguların ise tedavi yaklaşımlarından faydalanması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hennekam RC. Congenital brain anomalies in distal cholesterol biosynthesis defects. *J Inher Metab Dis* 2005;28(3):385-92.
2. Tulenko TN, Boeze-Battaglia K, Mason RP, Tint GS, Steiner RD, Connor WE, et al. A membrane defect in the pathogenesis of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 2006;47(1):134-43.
3. 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.
4. Opitz JM. RSH (so-called Smith-Lemli-Opitz) syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1999;11(4):353-62.
5. Kelley RI. RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: mutations and metabolic morphogenesis. *Am J Hum Genet* 1998;63(2):322-6.
6. Tsukahara M, Fujisawa K, Yamamoto K, Hasei M, Saito C, Yamamaka T, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome in Japan. *Am J Med Genet* 1998;75(1):118-9.
7. Nowaczyk MJ, Wayne JS. The Smith-Lemli-Opitz syndrome: a novel metabolic way of understanding developmental biology, embryogenesis, and dysmorphology. *Clin Genet* 2001;59(6):375-86.
8. Correa-Cerro LS, Porter FD. 3beta-hydroxysterol Delta7-reductase and the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab* 2005;84(2):112-26.
9. Kelley RI, Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2000;37(5):321-35.
10. Jira PE, Waterham HR, Wanders RJ, Smeitink JA, Sengers RC, Wevers RA. Smith-Lemli-Opitz syndrome and the DHCR7 gene. *Ann Hum Genet* 2003;67(Pt 3):269-80.
11. Ciara E, Nowaczyk MJ, Witsch-Baumgartner M, Malunowicz E, Popowska E, Jezela-Stanek A, et al. DHCR7 mutations and genotype-phenotype correlation in 37 Polish patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet* 2004;66(6):517-24.
12. Ciara E, Popowska E, Piekutowska-Abramczuk D, Jurkiewicz D, Borucka-Mankiewicz M, Kowalski P, et al. SLOS carrier frequency in Poland as determined by screening for Trp151X and Val326Leu DHCR7 mutations. *Eur J Med Genet* 2006;49(6):499-504.
13. Aydın M, Yılmaz E, Akarsu S, Öcal C, Tekatlı M. [Smith-Lemli-Opitz syndrome, Type 1: case report]. *FÜ Sağlık Bil Derg* 2004;18(4):235-8.
14. Vatanserver Ü, Duran R, Telören B, Güreşçi S, Altaner Ş, Acunaş B. [Smith-Lemli-Opitz syndrome: case report] *Trakya Üniv Tıp Fak Derg* 2006;23(3):149-51.
15. Aslanger AD, Açarsöz D, Kayserili H. [Low Ee3 level as a diagnostic criterion in a case of Smith-Lemli-Opitz syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18(6):395-9.
16. Jezela-Stanek A, Ciara E, Malunowicz EM, Korniszewski L, Piekutowska-Abramczuk D, Popowska E, et al. Mild Smith-Lemli-Opitz syndrome: further delineation of 5 Polish cases and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2008;51(2):124-40.
17. Witsch-Baumgartner M, Schwentner I, Gruber M, Benlian P, Bertranpetit J, Bieth E, et al. Age and origin of major Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) mutations in European populations. *J Med Genet* 2008;45(4):200-9.
18. Porter FD. Human malformation syndromes due to inborn errors of cholesterol synthesis. *Curr Opin Pediatr* 2003;15(6):607-13.