

SMİTH-LEMLİ-OPİTZ SENDROMU TİP I: OLGU SUNUMU*

Mustafa AYDIN Erdal YILMAZ Saadet AKARSU Cesur ÖCAL Muhittin TEKATLI

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ – TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 06.01.2005

Smith-Lemli-Opitz Syndrome Type I: Case Report

Summary

Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLO) is a autosomal recessively inherited disorder caused by an inborn error of cholesterol metabolism that results in deficiency of cholesterol and accumulation of the cholesterol precursor, 7-dehydrocholesterol. Two forms have been recognized based on clinical course and severity: the classical SLO (type I) and the lethal acrodysgenital syndrome (type II). Affected patients present with multiple congenital anomalies, growth restriction, and mental retardation. A 32 days old boy with the complaints of feeding difficulty, vomiting, and cyanosis diagnosed as Smith-Lemli-Opitz syndrome type I is presented. The measurement of serum cholesterol levels are important in the cases with ambiguous genitalia for exclusion of SLO.

Key Words: Smith-Lemli-Opitz Syndrome, cholesterol, child.

Özet

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLO) kolesterol metabolizmasının doğumsal bir kusuru sonucu gelişen ve otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren bir hastalıktır. Kolesterol yetersizliği ve kolesterol prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün birikimi ile sonuçlanır. Klinik seyir ve prognoza göre, klasik form (tip I) ve akrodisgenital sendrom (tip II) olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. Etkilenen olgularda birçok doğumsal anomaliler ile birlikte büyüme ve zeka geriliği görülür. Beslenme güçlüğü, kusma ve morarma yakınmaları ile getirilen ve SLO tip I tanısı konulan 32 günlük erkek hastanın sunumu yapıldı. Kuşkulu genitalya ile müracaat eden olgularda serum kolesterol düzeyleri ölçülerek SLO tanısı ekarte edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Smith-Lemli-Opitz sendromu, kolesterol, çocuk

Giriş

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLO) genital ve ekstremitelerde anomalileri ile fasiyal dismorfizm gibi ciddi malformasyonların bulunduğu otozomal resesif geçiş özelliği gösteren doğumsal bir bozukluktur (1, 2). Genellikle düşük tartılı doğan bu bebeklerde tipik yüz görünümü, büyüme geriliği, orta veya ağır derecede mental retardasyon, oldukça değişken kas tonusu, simian çizgisi, 2 ve 3. ayak parmakları arasında sindaktili, polidaktili ve genitoüriner sisteme ait anomaliler sık karşılaşılan klinik bulgulardır (3, 4). Merkezi sinir sistem anomalileri, fasiyal hemanjiom, konvülziyon-lar, kardiyovasküler patolojiler, timus hipoplazisi, yarık damak, adrenal büyüme, inguinal herni, derin sakral gamze, hirschsprung hastalığı ve karaciğer fonksiyon bozuklukları da bu sendromda bildirilmiş olan diğer klinik stigmatlardır (2, 3). Doğumda hipotoni belirgindir ve yaşamın ilk yılı içerisinde yüksek

mortalite oranları görülür (4, 5). Sıklığı 1/20.000-1/60.000 arasında değişmektedir (1, 6). Kolesterol biyosentezinde bozukluk ile karakterize olan bu sendromda metabolik defektin 7 dehidrokolesterolü kolesterole dönüştüren enzim olan Δ -7-dehidrokolesterol-redüktaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu bildirilmiştir (5-8).

Kliniğimize beslenme güçlüğü, kusma ve morarma yakınmaları ile getirilen ve SLO tip I tanısı konulan 32 günlük erkek hasta nadir görülmesi nedeni ile sunuldu.

Olgu Sunumu

Otuz iki günlük erkek hasta beslenme güçlüğü, kusma ve morarma yakınmaları nedeni ile polikliniğimize getirildi. Hastanın öyküsünde 21 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci canlı doğum olarak miadında normal vajinal yol ile

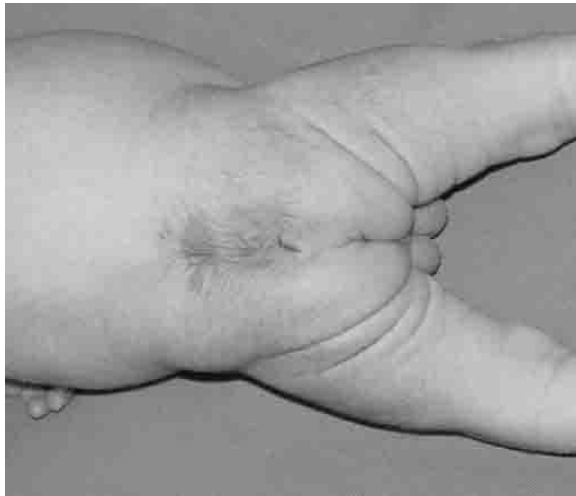
* Bu makale 4-7 Nisan 2005 tarihleri arasında İstanbul'da yapılan 27. Pediatri Günleri Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

hastanede 2250g ağırlığında doğduğu; beslenme güçlüğü, kusma, morarma yakınmalarının doğumdan itibaren devam ettiği ve anne-baba arasında ikinci dereceden akrabalık bulunduğu öğrenildi.

Fizik muayenede; vücut ağırlığı 2600 g (<10. persentil), boy 47 cm (<10. persentil) ve baş çevresi 34 cm (<10. persentil) idi. Genel olarak huzursuz görünümde olan hastanın vücut ısısı 36.5 0C, kalp tepe atımı 162/dakika, solunum sayısı 60/dakika idi. Hastada burun kökü basıklığı, uzun filtrum, filtrumda hemanjiom, düşük yerleşimli kulaklar, ensede fazla deri katlantısı, göbek fıtığı, ellerde simian çizgisi, sakral bölgede hemanjiom ve derin bir sakral gamze saptandı (Şekil 1a, b). Genital muayenesinde; dış genital görünümü erkek tipinde olan hastanın penoskrotal hipospadiası ve bifid skrotumu mevcuttu. Testisler bilateral olarak skrotumda palpe edildi. Kardiyolojik muayenede kalpte II-III/VI sistolik sufl saptandı. Nörolojik muayenede kas tonusunun arttığı, kaba cisimleri ve ışığı takip etmediği, yenidoğan reflekslerinin hafif azalmış olduğu görüldü.

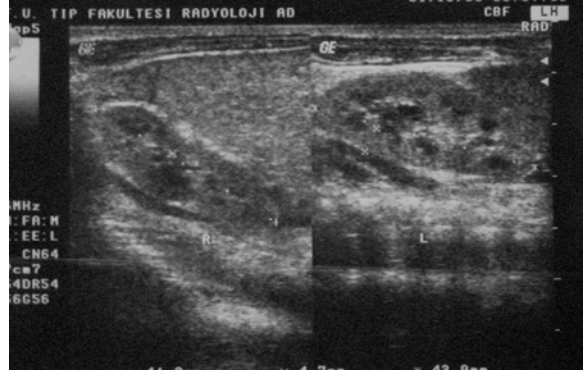


Şekil 1a. Olgunun genel görünümü



Şekil 1b. Sakral bölgede hemanjiom ve derin bir gamze

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki normal idi. Tiroid fonksiyon testlerinden serbest T4 değeri 0.974 ng/dl (0.93-1.71 ng/dl), TSH 14.16 uIU/ml (0.27-4.2 uIU/ml) idi. Serum kolesterol düzeyi 37 mg/dl (48-129 mg/dl) ve diğer biyokimyasal tetkikler normal sınırlarda idi. Periferik kan kromozom analizi 46XY ile uyumlu bulundu. Tiroid ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Batın ultrasonografisinde sol böbrek alt polde pelvikaliyektazi izlendi (Şekil 2), diğer batın içi organlar normal olarak değerlendirildi. Ekokardiyografide küçük perimembranöz ventriküler septal defekt, geniş atriyal septal defekt ve periferik pulmoner stenoz tespit edildi. Uyku elektroensefalografide hemisferik asenkronizasyon, sağ hemisferik keskin yavaş dalga aktivitesi şeklinde epileptiform aktivite izlendi. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) korpus kallozum agenizisi, sol lateral ventrikülde kolposefalik görünüm, miyelinizasyonda gecikme ve lateral ventriküllerin korpusları arasında kistik dilatasyon görüldü.



Şekil 2. Batın ultrasonografisinde sol böbrek alt polde pelvikaliyektazi

Kardiyak patolojilerine yönelik digoksin damla, furosemid ve kaptopril tablet başlandı. Hastada geçici hipotiroidi olabileceği düşünülerek sodyum-L-tiroksin tedavisi başlandı ve aralıklı hormon kontrolleri yapılmak üzere takibe alındı.

Tartışma

Smith-Lemli-Opitz sendromu dismorfik bulgular, büyüme geriliği, mental retardasyon ve multipl anomaliler ile karakterize doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. Klinik seyir ve prognoza göre, klasik form (tip I) ve akrodisgenital sendrom (tip II) olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. Polidaktili klasik tip ile SLO tip II arasındaki ayırıcı tanıda temel özelliği oluşturur. Kardiyovasküler malformasyonlar daha ciddi form olan SLO tip II'de sık görülür. Tip II SLO'da kompleks seksüel anomaliler vardır.

Prognozu daha kötüdür. Sıklıkla ilk 12 ay içerisinde ölümle sonuçlanır (2, 3, 9). Erkek hastalarda genellikle ambigu genitalite vardır. Bu vakaların kamptomelik displazi gibi diğer kuşkulu genitalite ile birlikte olan durumlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kız hastalarda ise normal genital organlar saptanır. Smith-Lemli-Opitz sendromu tip II, fenotipik olarak dişi psödohermafroditizimi olan 46XY olgularda hastalığın çok ciddi bir formu olarak düşünülmektedir (9). Kız hastalar genellikle normal genital yapıya sahip olduklarından dolayı erkek hastalarda tanı daha kolaydır. Bu durumun erkek hastalarda neden daha yüksek insidans ile karşılaşıldığı gerçeğini açıklayabileceği düşünülmektedir (4, 6). Olgumuzun da ciddi ekstremiteler (postaksiyel polidaktili) ve belirgin dış genital anomaliler göstermemesi nedeni ile SLO tip I olabileceği düşünüldü. Smith-Lemli-Opitz sendromu tip II farklı bir bozukluk olarak düşünülmekle birlikte, SLO tip I ve tip II'de kolesterol biyosentezinde aynı defektin bulunması, klinik bazı farklılıklara rağmen, bu iki tipin aynı bozukluğun değişken sunumu olduğu fikrini desteklemektedir (2, 3).

Beslenme güçlükleri ve kusma yaşamın erken dönemlerinde sık karşılaşılan problemlerdir. Ölü doğum ve erken neonatal ölüm sıktır. Canlı doğan olguların %20'si yaşamın ilk yılı esnasında ölmektedir. Bunların çoğunda ölümün başta gelen nedeni pnömoni olmak üzere, enfeksiyonlar ile ilişkili olduğu görülmüştür (3). Beslenme güçlüğü, kusma ve morarma olgumuzun da temel yakınmalarını oluşturmaktaydı. Otopsi çalışmaları beyin morfo-enezisinde ciddi defektler olduğunu göstermiştir (4). Olgumuzun kranial MRG'sinde de beyin morfo-genez bozukluğu ile uyumlu anomaliler izlendi.

Kaynaklar

1. Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 1964; 64: 210-217.
2. Lin AE, Ardinger HH, Ardinger RH Jr, Cunniff C, Kelley RI. Cardiovascular malformations in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 68: 270-278.
3. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 112-113.
4. Trasimeni G, Di Biasi C, Iannilli M, et al. MRI in Smith-Lemli-Opitz syndrome type I. *Child's Nerv Syst* 1997; 13 : 47-49.
5. Cormier-Daire V, Wolf C, Munnich A, et al. Abnormal cholesterol biosynthesis in the Smith-

Kolesterol; steroid, safra asidi, vitamin D metabolizması ve sinir sisteminin miyelinizasyonundaki görevleri gibi hücre membranı ve dış mitokondriyal membrana olan katkıları nedeni ile normal gelişimde yaşamsal öneme sahiptir. Bu nedenle kolesterol eksikliği bu bozukluğun birçok değişken özelliğini açıklar. Bununla birlikte plazma kolesterol düzeyi ile hastalığın ciddiyeti arasında korelasyon olmadığı da bildirilmiştir. Etkinliği tam olarak saptanmamış olmakla birlikte tedavi için bir potansiyel oluşturur (3, 5, 8). Son yıllarda uygulanan safra asidi ve kolesterol tedavisi ile bu çocukların büyüme ve nöromotor gelişmelerinde düzelme olduğu bildirilmiştir. Antenatal kolesterol tedavisi ile fetal kolesterol düzeyini arttırmaya yönelik çalışmalar araştırma aşamasındadır (6, 10).

Laboratuvar testlerinde azalmış serum kolesterol düzeyleri SLO için bir gösterge olabilir. Yalancı negatif sonuçları önlemek için serum veya dokuda kolesterol ve prekürsörü olan 7-dehidrokolesterol birlikte ölçülmelidir (7). Önemli bir kolesterol metaboliti olan safra asid düzeylerinin de etkilenen bireylerin plazmasında belirgin azalmış olduğu bildirilmiştir (11). Bilinen metabolik etiyojisi ışığında, SLO'dan şüphelenilen bütün vakalarda tanının biyokimyasal olarak doğrulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, multipl anomaliler ile karakterize doğumsal bir metabolizma hastalığı olan SLO kolesterol biyosentez kusuru sonucu gelişmektedir. Özellikle inkomplet labioskrotal füzyon (bifid skrotum, hipospadias) gibi kuşkulu genitalite ile müracaat eden olgularda serum kolesterol düzeyleri ölçülerek SLO tanısı ekarte edilmelidir.

- Lemli-Opitz and the lethal acrodysgenital syndromes. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 656-659.
6. Taşkın E, Kılıç M, Aygün AD, Tekatlı M. Smith-Lemli-Opitz sendromlu bir olgu sunumu. *MN Klinik Bilimler & Doktor* 2003; 9/3: 332-335.
7. Penzien JM, Hoffmann GF. MRI in Smith-Lemli-Opitz syndrome type 1. *Child's Nerv Syst* 1997; 13: 505-506.
8. Tint GS, Salen G, Batta AK, et al. Correlation of severity and outcome with plasma sterol levels in variants of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 82-87.
9. Le Merrer M, Briard ML, Girard S, et al. Lethal acrodysgenital dwarfism: a severe lethal condition

- resembling Smith Lemli Opitz syndrome. *J Med Genet* 1988; 25: 88-95.
10. Irons MB, Nores J, Stewart TL, et al. Antenatal therapy of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14: 133-137.
 11. Irons M, Elias ER, Tint GS, et al. Abnormal cholesterol metabolism in the Smith-Lemli-Opitz syndrome: report of clinical and biochemical findings in four patients and treatment in one patient. *Am J Med Genet* 1994; 50: 347-352.