

SPOSTRZEŻENIA KLINICZNE

Joanna Madej

Zespół Smitha-Lemlego-Opitza – opis przypadku

¹Ze Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie,
Specjalistycznego Oddziału Dziecięcego
²Ordynator: dr n. med. J. Rusin

Zespół Smitha- Lemlego- Opitza (SLOS) jest chorobą metaboliczną uwarunkowaną w sposób autosomalnie recesywny, charakteryzującą się występowaniem opóźnienia rozwoju psychoruchowego i mnogich wad wrodzonych.

Słowa kluczowe: Zespół Smitha- Lemlego- Opitza, choroba metaboliczna, szlak syntezy cholesterolu, wady wrodzone

Tethered Smith- Lemli-Opitz Syndrome – case report

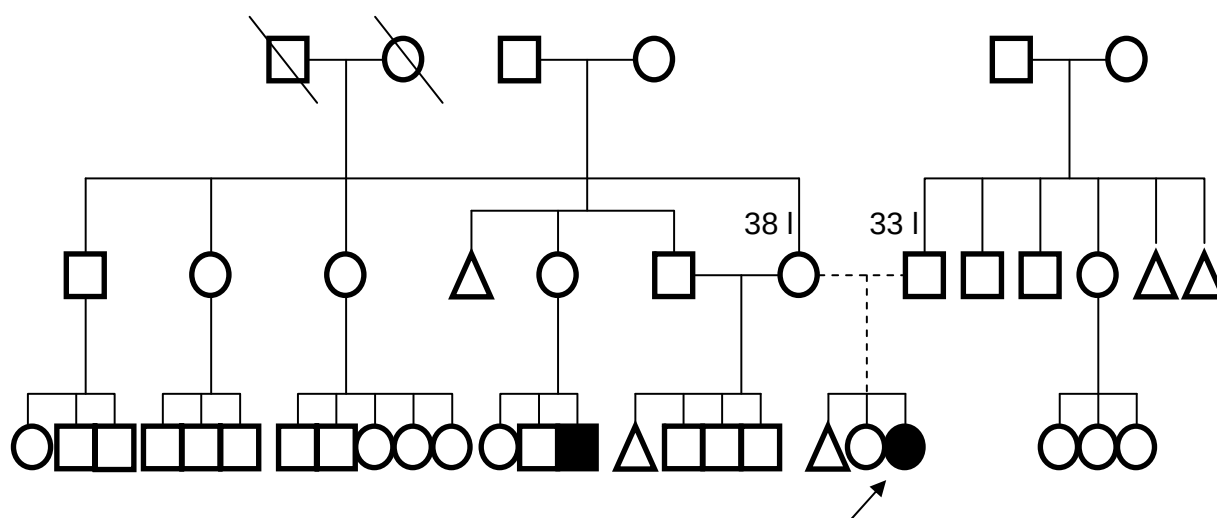
Smith- Lemli- Opitz Syndrome is a metabolic disease, inherited AR, is characterised by psychomotor retardation and many development defects.

Key words: Smith- Lemli- Opitz Syndrome, metabolic disease, cholesterol metabolic pathway, congenital defects

OPIS PRZYPADKU DZIECKA Z ZESPOŁEM SMITHA- LEMLEGO-OPITZA

Dziewczynka urodzona 08.08.2006 r. z ciąży VII, porodu V (2 ciążę ukończone poronieniem samoistnym). Obciążony wywiad rodzinny (Ryc. 1)

Przebieg ciąży bez powikłań, położenie płodu pośladkowe, poród odbył się siłami natury w 38 tygodniu ciąży. Dziecko ocenione w 1'–5 pkt w skali Apgar, 10'–8 pkt. Masa urodzeniowa ciała: 2 260 g (hipotrofia wewnątrzmaciczna), obwód głowy 28 cm (<3 pc).



RYC. 1. Rodowód rodziny dziecka
FIG. 1. Genealogy of child's family

W Oddziale Noworodkowym Szpitala Powiatowego dziecko w stanie ogólnym średnim, obserwowano okresowe zaburzenia oddychania, męczliwość w trakcie wysiłku, karmione było sondą ze względu na brak odruchu ssania. Stwierdzono liczne cechy dysmorficzne twarzy oraz wady wrodzone.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych: /10.08.06/ HTC: 40,7%; HGB – 14,2 g%; RBC – 3,87 mln/mm³; WBC – 5,2 tys./uI; PLT 88 tys./mm³; rozmaz: metamielocyty – 2%, pałeczkowate – 8%, podzielone – 45%, kwasochłonne – 6%, limfocyty – 33%, monocyty – 6%, retikulocyty – 12‰; poziom glukozy – 56–74 mg%, CRP– 40,3; 77,1; 5,0 mg/dl. Infekcję wewnątrzmaciczną leczono skojarzoną antybiotykoterapią. Posiew krwi – jałowy. Pobrano płyn mózgowo-rdzeniowy, niestety, ze względu na skrzep, nie oceniono materiału. RTG płuc – bez zmian ogniskowych. Sylwetka serca nieocenialna, przepona i kąty wolne. Uwidoczniono zniekształcenie obojczyków oraz części kostnych żeber. W USG jamy brzusznej – nie udało się uwidocznić nerki prawej, pozostałe narządy prawidłowe. USG OUN – wyraźnie poszerzony róg tylny komory bocznej prawej, obecne torbiele spłotów naczyńiówkowych oraz przegrody przeźroczystej.

Z uwagi na utrzymujący się szmer nad sercem i okresowej tachykardii dziecko w 13. dobie przekazano do Oddziału Noworodkowego w Rzeszowie. Masa ciała: 2 360 g. Wykonane badania laboratoryjne: HTC: 34,5%; HGB – 10,3 g%; RBC – 2,9 mln/mm³; WBC– 14,8 tys./uI; PLT 148 tys./mm³, jonogram, glukoza, transaminazy, kw. mlekowy, białko, albuminy, parametry wydolności nerek, wskaźniki stanu zapalnego (CRP; PCT), RKZ – w granicach normy. W posiewie smółki wyhodowano – *Enterococcus faecium* 107; w moczu – *Enterococcus faecium* 106. RTG klatki piersiowej /24.08.06/ Pola płucne bez zmian ogniskowych. Przepona i kąty wolne. Sylwetka serca powiększona – wskaźnik sercowo-płucny 0,66. USG nerek – uwidoczniono miedniczne położenie nerki prawej. USG OUN – Niedorozwój ciała modelowatego. Torbiele spłotów naczyńiówkowych. ECHO serca /21.08.06/ Okołołbłoniasty, szczelinowaty ubytek w przegrodzie międzykomorowej. Drożny szeroki przewód tętniczy 3 mm z przepływem lewo- prawym. Drożny szeroki FO – 5 mm. Przeprowadzono konsultację okulistyczną – Przedni odcinek w normie. Dno oka: tarcze nerwu II blade, z dużym zagłębieniem, naczynia i siatkówka prawidłowe. Z uwagi na obserwowane dysmorfie: tyło- i małożuchwie, mały,

zadarty nos, nisko osadzone uszy, opadające powieki, krótka szyja, palczost 2 i 3 palców stóp, dodatkowy palec dłoni lewej, przerost warg sromowych mniejszych, podejrzewając trisomię chromosomu 18 – oznaczono kariotyp dziecka: /GTG– 500/ 46, XX (prawidłowy żeński).

Dziecko bardzo słabo przybierało na wadze, karmione przez cały czas sondą. W celu dalszej obserwacji i leczenia przekazano ponownie do Szpitala Powiatowego. W trakcie miesięcznej hospitalizacji praktycznie nie uzyskano przyrostu masy ciała: 2 250 g – 2 300 g. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono obniżone wartości morfotyczne krwi, leukocytoza, niski poziom cholesterolu, poza tym badania w normie. Dziewczynka przeżyła infekcję w drogach moczowych. W posiewie moczu wyhodowano: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*. W leczeniu zastosowano: Zinacef, Rantaksym, nawadnianie pozajelitowe, a także Bemecor, tlenoterapię bierną. Nadal dziecko karmione było przez sondę żołądkową. Konsultowana przez kardiologa, który oprócz poprzednio opisywanych nieprawidłowości, stwierdził obecność płynu w worku osierdziowym.

W celu dalszej diagnostyki dziecko przekazano do Oddziału Niemowlęcego w Rzeszowie. Także i podczas tej hospitalizacji nie uzyskano przyrostu masy ciała dziecka (m.c.– 2 360 g – 2 260 g). Z uwagi na obniżone parametry układu czerwono krwinkowego przetoczono dwukrotnie masę erytrocytarną. Badania biochemiczne bez nieprawidłowości. TSH- 10,6 uIU/ml, FT3– 3,39 pg/ml, FT4 – 1,7 ng/dl – rozpoznano subkliniczną niedoczynność tarczycy. Wykonano pełny porofil lipidowy, gdzie zwraca uwagę nieco obniżony poziom cholesterolu: Cholesterol- 65 mg/dl, HDL- 25 mg/dl (38% całk.), TRG- 87 mg/dl, LDL– 23 mg/dl. Dziewczynka przeżyła zapalenie płuc, potwierdzone radiologicznie. Konsultujący kardiolog wysunął dodatkowo podejrzenie obecności anomalii w krążeniu płucnym. Badaniem neurologicznym: ułożenie odgięciowe, ruchy spontaniczne kończyn słabo wyrażone, obniżone napięcie mięśniowe kończyn dolnych, nieco wzmożone w kończynach górnych. Nie udało się wywołać odruchów głębokich. Ze względu na przykurcze w stawach biodrowych, konsultujący ortopeda zalecił szerokie pieluszkowanie i ćwiczenia odwodzące bioder.

Na podstawie całości obrazu:

- Hipotrofia wewnątrzmaciczna (m. ur. 2 260 g)
- Małogłowie (28 cm– przy porodzie)
- Zaburzenia odżywiania, słaby przyrost masy ciała

- Obniżone napięcie mięśniowe
- Wada serca (PDA, FO)
- Wady układu moczowo-płciowego (miedniczne położenie nerki prawej, przerost warg sromowych mniejszych)
- Wada OUN (niedorozwój ciała modelowego, torbiele)
- Nieprawidłowości układu kostnego (poli i syndaktylia)
- Dysmorfie twarzy (małożuchwie, krótki, zadarty nos, przodopochylenie nozdrzy, opadające powieki, wysoko wysklepione podniebienie twarde, namiotowato ustawiona warg górna), krótka szyja
- Niski poziom cholesterolu we krwi,

Wysunięto podejrzenie zespołu Smitha-Lemlego-Opitza, w związku z czym pobrano krew na badanie techniką GC/MS.

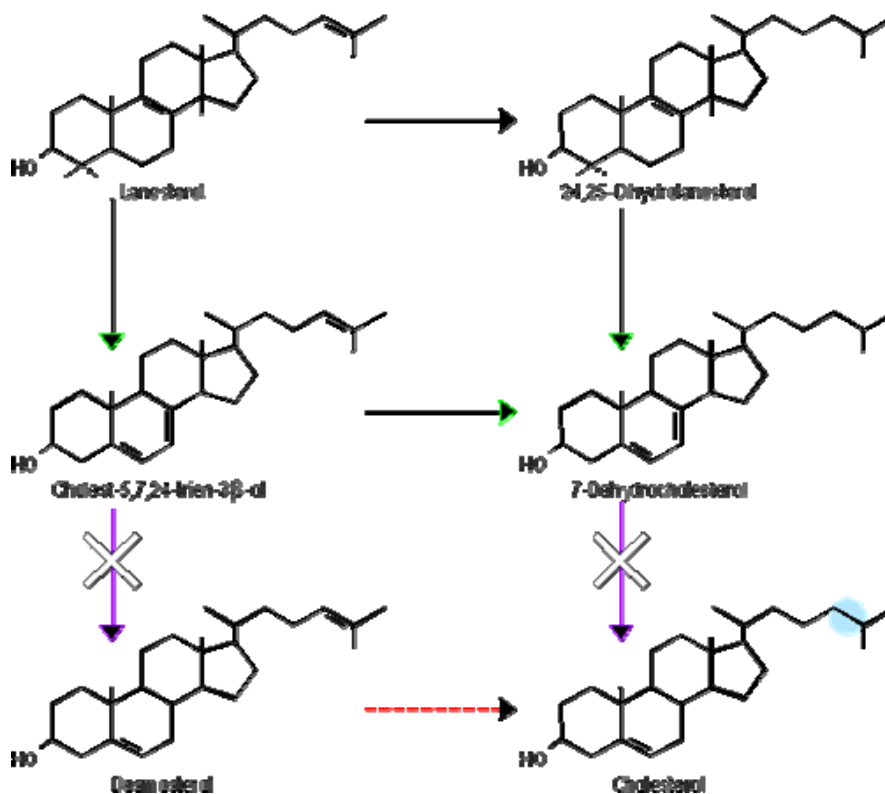
Dziecko przekazano do Kliniki Kardiologii w Katowicach, gdzie /18.10.06/ – w torakotomii lewobocznej zamknięto drożny przewód Botalla. Rozpoznano również zwężenie ujścia prawych żył płucnych do lewego przedsionka oraz niewielkie zwężenie cieśni aorty.

Niemowlę powróciło do Oddziału w stanie ogólnym stabilnym, nadal z bardzo niską masą ciała (2210 g). Przeżyło ponownie zapalenie płuc. W tym też czasie otrzymano wyniki badań GC/MS: niski poziom cholesterolu – 25,2 mg/dl,

znacznie podwyższony poziom jego prekursorów: 7- dehydrosterolu – 16 mg/dl (norma < 0,029) i 8- dehydrosterolu – 13,1 mg/dl. Na podstawie tego wyniku potwierdzono rozpoznanie zespołu Smitha-Lemlego- Opitza. Po konsultacji z IP CZD w Warszawie utrzymano karmienie sondą do żołądkową, zwykłą mieszanką modyfikowaną.

Zespół Smitha-Lemlego-Opitza (Smith-Lemli-Opitz Syndrome – SLOS) po raz pierwszy został opisany przez D. W. Smitha, L. Lemlego i J. M. Opitza w 1964 roku.

SLOS jest autosomalnie recesywnie uwarunkowaną chorobą metaboliczną, charakteryzującą się występowaniem mnogich wad wrodzonych z współwystępującym opóźnieniem rozwoju psychoruchowego. U podłoża choroby leży zaburzenie w szlaku syntezy cholesterolu. Na skutek mutacji w genie DHCR 7, znajdującym się na długim ramieniu chromosomu 11, który koduje Reduktazę 7-dehydrocholesterolu, dochodzi do zmniejszenia lub też całkowitego braku produktu, jakim jest cholesterol, natomiast nagromadzenia jego bezpośrednich prekursorów (7- i 8- dehydrocholesterolu- DHC). Reduktaza 7-dehydrocholesterolu odpowiedzialna jest za redukcję podwójnego wiązania w pozycji C7,8 w 7-dehydrocholesterolu (7-DHC).



RYC. 2. Szlak syntezy cholesterolu

FIG. 2. Cholesterol metabolic pathway

Cholesterol jest niezbędny do prawidłowego przebiegu embriogenezy (poprzez udział w szlaku sygnałowym białek Sonic hedgehog- regulatorów prawidłowego różnicowania komórkowego). Jego niedobór klinicznie manifestuje się występowaniem wad wrodzonych i niepełnosprawnością intelektualną. Częstość występowania zespołu SLO nie jest ostatecznie poznana. Szacuje się, iż w świecie występuje z częstością 1: 20 000 do 1: 60 000, w Europie Środkowej ok. 1 : 10 000. Dotychczasowe badania w Polsce nad częstością nosicielstwa mutacji odpowiedzialnych za SLO wykazały, że wynosi ona 1: 26 do 1: 32, natomiast homozygot 1: 2 646 do 1: 4 065. Dane te pozwalają przypuszczać, że zespół SLO jest jedną z częstszych chorób metabolicznych. W roku 2006 został stworzony i wprowadzony w życie projekt badania nad częstością występowania zespołu SLO w populacji polskiej.

Choroba dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny, co daje 25% szans na to, że następne dziecko może także urodzić się z zespołem SLO. Wiarygodne rozpoznanie umożliwia wcześnie poinformowanie rodziców o możliwościach przeprowadzenia badania prenatalnego – metodami nieinwazyjnymi (ocena 7-dehydropregnantriolu i 8- dehydroestriolu w moczu ciężarnej), czy inwazyjnymi (badanie trofoblastu, płynu owodniowego), jak również udzielenie rzetelnej porady genetycznej.

Do cech klinicznych nasuwających rozpoznanie SLO należą:

1. Zaburzenia odżywiania, słaby przyrost masy ciała, obniżone napięcie mięśniowe.
2. Małogłowie.
3. Dysmorfie twarzy: krótki nos z zadartym czubkiem, małożuchwie, zmarszczki nakątne, opadanie powiek.
4. Syndaktylia 2 i 3 palców stóp.
5. Polidaktylia pozaosiowa dłoni i/lub stóp.
6. Nieprawidłowości zewnętrznych narządów płciowych: spodziectwo, wnętrstwo, obojnacze narządy
7. Wady narządów wewnętrznych: serca (ubytki w przegrodach), nerek (agenezja/ hipoplazja), OUN (agenezja / hipoplazja ciała modelowanego), przewodu pokarmowego (zwężenie odżywnika)
8. Opóźnienie rozwoju psychoruchowego.

9. Zaburzenia zachowania: nadpobudliwość psychoruchowa, agresja, cechy autystyczne.

Wyróżnia się różne postacie zespołu: łagodną (niewielkiego stopnia opóźnienie rozwoju, nieznaczne dysmorfie), klasyczną, ciężką (niekiedy letalną), stąd nieocenione znaczenie w diagnostyce mają badania biochemiczne, jak i molekularne. Badania biochemiczne polegają na oznaczeniu stężenia cholesterolu oraz 7- i 8- dehydrosteroli w surowicy krwi przy zastosowaniu techniki GC/MS, natomiast molekularne poszukiwaniu mutacji w genie DHCR7 w DNA pacjenta. Znalezione jak dotychczas kilkadziesiąt takich mutacji, z czego najczęstsze w populacji polskiej to: W151X, V326L.

Odkąd zidentyfikowano podłoże biochemiczne zespołu SLO, prowadzone są próby normalizacji zaburzeń stosunku cholesterolu do jego prekursorów poprzez wprowadzanie diety bogatej w cholesterol. Efekty takiego leczenia najbardziej widoczne są u chorych z łagodną postacią zespołu SLO.

Serdecznie dziękujemy Pani Prof. dr hab. n. med. Małgorzacie Krajewskiej-Walasek za pomoc w diagnostyce i liczne konsultacje.

PIŚMIENNICTWO

1. Smith-Lemli-Opitz Syndrome, SLOS, OMIM 270400
2. Krajewska-Walasek M., Małunowicz E.: *Najnowsze metody diagnozowania zespołu Smitha*, Lemlego, Opitza, Pediatria Polska 2003
3. Krajewska-Walasek M., *Zespół Smitha, Lemlego i Opitza- rozpoznawanie i postępowanie*, Postępy Neonatologii 2000
4. Krajewska-Walasek M., *Dysmorfologia w praktyce neuropediatrycznej*, Neurologia Dziecięca, 2000
5. 7- dehydrocholesterol reductase, DHCR7, OMIM 602858
6. Kopyś Z., *Kompendium zespołów i rzadkich chorób dziecięcych*, Warszawa 1984
7. Dobrzańska A., Ryżko J.: *Pediatria*, 2005
8. Kubicka K., Kawalec W.: *Pediatria* 2004
9. Korniszewski L.: *Dziecko z zespołem wad wrodzonych*, PZWL 2005

Joanna Madej
Szpital Wojewódzki nr 2
Oddział Dziecięcy
35-301 Rzeszów, ul. Lwowska 60
tel. 017 86-64-142

Praca wpłynęła do Redakcji: 31 maja 2007
Zaakceptowano do druku: 5 lipca 2007