

Ağır Malnutrisyon Nadir Bir Sebebi Olarak Smith Lemli Opitz Sendromu

Smith–Lemli–Opitz Syndrome: A Rare Cause of Severe Malnutrition

İşil Özer 

Department of Pediatric Metabolism, Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Samsun, Turkey

Cite this article as: İşil Ö. Smith–Lemli–Opitz syndrome: a rare cause of severe malnutrition. Experimed 2018; 8(1): 33-6.

ÖZ

Ağır malnutrisyon etiolojisinde kolesterol sentez bozukluklarından biri olan Smith Lemli Opitz (SLOS) klasik ayırıcı tanı şemalarında yer almamaktadır. Dikkatli fizik muayene ile ipuçları yakalanabilen bu hastalığa malnutrisyon etiolojisinde dikkat çekmek için bu olgu seçilmiştir. Akrabalığı olmayan ailenin ilki abortus 2. gebeliğinden yaşayan tek çocuk olan kız hasta kilo alamama şikayeti ile 4 aylık ağır akut malnutrisyon tanısı ile polikliniğimize yönlendirilmişti. Fizik muayenede tartı, boy, baş çevresi 3. persentil ve altında olup, ayak 2-3. parmak arası sindaktilisi, dismorfik yüz görünümü mevcuttu. Nöromotor gelişimi yaşına uygundu. Fenotipten şüphelenilerek istenen lipid analizinde hipolipidemi olduğu görüldü. SLOS ayırıcı tanıda düşünülebilen biyomarkeri 7 dehidrokolesterol (7DHK) istendi. 7DHK düzeyi 1772 ($n < 10$ mmol/L) yüksek saptanıp; moleküler tetkikle p.Tyr432cys (c.1295 A>G) htr p.Arg446Trp(c.1336C>T) heterozigot mutasyonu tespit edildi. Hastanın steroid hormonları, safra asidi sentezi, yağda eriyen vitamin emilimi, merkezi sinir sistemi gelişimi etkilenebileceği için ayrıntılı değerlendirildi. Patent foramen ovale dışında patoloji saptanmadı. Tedavide safra asitleri (ursodeoksikolik asid 15-25 mg/kg/gün), kolesterol (50-100 mg/kg/gün) yerine koyma tedavisi başlandı. Diyet kolesterolden zengin olarak düzenlendi. 1 ay sonra Tartı: 5935 g, boy: 69 cm, baş çevresi: 38 cm, total kolesterol: 83mg/dL, HDL: 30mg/dL, LDL: 32mg/dL, bulundu. Hastanın besin tüketiminin yeterli olmadığı öğrenildi. Perkütan endoskopik gastrotomi enteral beslenmeye geçildikten sonra kilo ve kolesterol düzeyleri düzeldi. Smith Lemli Opitz tanısı için tam fizik muayene yapılarak, çorapları çıkarmak parmak yapısına bakmak, uvulayı kontrol edip bifid uvula aramak gibi ayrıntıya dikkat etmek gerekir. Malnutrisyon rutin tetkikleri arasında trigliserid, kolesterol kontrolü yoktur. Dismorfik malnutrisyonlu hastalarda lipid profili kontrolü unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Smith Lemli Opitz, dislipidemi, malnutrisyon, dismorfik, sindaktili

ABSTRACT

Smith–Lemli–Opitz syndrome (SLOS) is a cholesterol synthesis disorder, with an etiology of severe malnutrition, which is often excluded from typical differential diagnostic strategies. However, SLOS can be detected during a careful physical examination; thus, it was selected to draw attention to the malnutrition etiology. It was selected to exemplify how an inborn error in cholesterol metabolism can induce malnutrition. A four month old girl was referred to our polyclinic with a diagnosis of severe acute malnutrition since 4 months. She was the only child from a second pregnancy; the first child of her non-consanguineous parents was lost due to an abortion. Physical examination involving weight, height, and head circumference were at third centimeter percentile and below; additionally, dysmorphic facial appearance and syndactyly between the second and third finger of the foot feet was noted. Neuro-motor development was normal for her age. Suspecting a phenotype suggesting a congenital problem, a lipid analysis was performed that revealed hypolipidemia. SLOS was considered as a differential diagnosis. Accordingly, the level of biomarker 7 dehydrocholesterol was assessed controlled and was found to be 1772, which was considerably higher than normal (normal < 10 mmol/L). Subsequently, molecular assay revealed pTyr432Cys (c.1295A> G) htr pArg446Trp (c.1336C> T) heterozygous mutation. Steroid hormone levels, bile acid synthesis, fat-soluble vitamin absorption, and central nervous system development may be negatively affected because they were evaluated in detail. No other pathology was detected except for a patent foramen ovale. A replacement therapy comprising of bile acids (ursodeoxycholic acid 15–25 mg/kg/day) and cholesterol (50–100 mg/kg/day) was initiated, along with a cholesterol-rich diet. After 1 month, the patient weighed 5935 g, with a height of 69 cm, head circumference of 38 cm, total cholesterol level of 83 mg/dL, High density lipoprotein (HDL) level of 30 mg/dL, and Low density lipoprotein (LDL) level of 32 mg/dL. However, the patient's nutrient intake was not adequate, and percutaneous endoscopic gastrostomy was initiated, following which the patient's weight and cholesterol levels improved. To reach SLOS diagnosis, it is necessary to conduct full physical examination, including taking out the socks; looking at toe finger structure; evaluating head size, palate, uvula, and external genitals; and observing signs of mental retardation. In routine tests for assessing malnutrition, triglyceride and cholesterol control are not performed. The evaluation of the serum lipid profile should not be overlooked in patients with dysmorphic malnutrition.

Keywords: Smith-Lemli-Opitz Syndrome, dyslipidemia, malnutrition, dysmorphic, syndactyly

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: İşil Özer **E-mail:** isil.ozar@yahoo.com; isil.ozar@omu.edu.tr

Geliş Tarihi/Received Date: 04.06.2018 **Kabul Tarihi/Accepted Date:** 04.06.2018

© Copyright 2018 by The Istanbul University Faculty of Science • Available online at <http://experimed.istanbul.edu.tr/tr/>

© Telif Hakkı 2018 İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi • Makale metnine http://experimed.istanbul.edu.tr/tr/_sayfasından ulaşılabilir.

GİRİŞ

Malnutrisyon etiolojisinde bir çok farklı etken rol alabilir. İlk akla gelen nutrisyonel eksiklikler olmakla birlikte, dikkatli ve ayrıntılı fizik muayene ile nadir etkenler farkedilebilir. Ağır malnutrisyon etiolojisinde kolesterol sentez bozukluklarından biri olan Smith Lemli Opitz (SLOS) klasik ayırıcı tanı şemalarında yer almamaktadır (1). SLOS'a özgü fenotipik bulgular erkek hastalarda özellikle genital bulgular nedeniyle daha belirgindir (2, 3). Ancak kız



Resim 1. Smith Lemli Opitz tipik yüz görünümü olan uzun filtrum, küçük çene, yukarı kalkık burun, düşük geride kulaklar

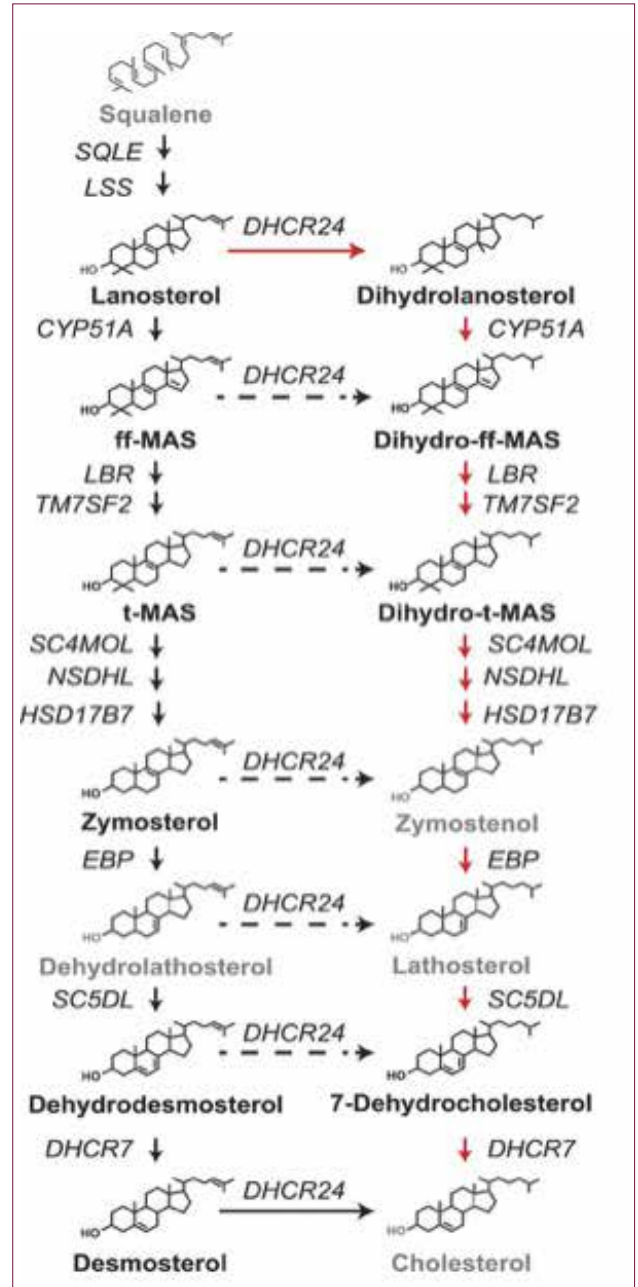


Resim 2. Smith Lemli Opitz için tipik ayak 2-3. parmaklar arasında sindaktili

çocuklarda ayrıntılı fizik muayene ile dismorfik varlığı araştırılıp hayatı tehdit edebilecek, sekel bırakabilecek bu sendrom atlanmamış olur.

OLGU SUNUMU

Akrabalığı olmayan ailenin ilki abortus ikinci gebeliğinden yaşayan tek çocuk olan kız hasta kilo alamama şikâyeti ile 4 aylık ağır akut malnutrisyon tanısı ile polikliniğimize yönlendirilmişti. Fizik muayenede tartı 4210 g (<3p), boy 59,5cm (3p), baş çevresi 37 cm (< 3p). Fizik muayenede mikrosefali, düşük,



Şekil 1. Bloch ve Kandutsch-Russell (K-R) yolları ile squalenin kolesterole dönüşüm şeması (7)

geride dış kulak yapısı, mikrognatti, yanlardan basık kafa yapısı, ptozis, yukarı kalkık burun, geniş burun kökü, uzun filtrum (Resim 1) ve ayak 2-3. parmak arası sindaktili vardı (Resim 2), uvula normaldi. Nöromotor gelişimi yaşına uygundu. Hastanın intrauterin gelişim geriliği nedeniyle sezeryan ile 2790 g doğduğu,

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası hastalının nutrisyonel ve lipid düzey değerlendirme sonuçları

Tedavi zamanı	Relatif Tartı	Total Kolesterol	LDL	HDL
İlk	% 60	86	33,8	31
2. ay	% 73	123	70	29

LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein

post natal sorunu olmadığı, 2 ve 3 aylık 2 kez ingüinal herni operasyonu yapıldığı öğrenildi. Fenotipten şüphelenilerek istenen total kolesterol 86 mg/dl, HDL: 31 mg/dL, LDL: 33,8 mg/dL, TG: 106 mg/dL bulunup, SLOS ön tanısı ile ileri tetkikler istendi. Laboratuvar spesifik değerlendirmesi için sonraki yollar blokaja uğradığı için düzeyinin artması beklenen serum 7dehidrokolesterol (7DHK) düzeyi 1772(n<10mmol/L) olarak yüksek bulundu. SLOS tanısı p.Tyr432cys (c.1295 A>G); p.Arg446Trp (c.1336C>T) birleşik heterozigot mutasyonu gösterilerek moleküler olarak da kanıtlanmış oldu.

Hastanın steroid hormonları, safra asitleri sentezi, yağda eriyen vitamin emilimi, merkezi sinir sistemi gelişimi etkilenebileceği için kontrol edildi. Patent foramen ovale dışında patoloji sap-

Tablo 2. Smith Lemli Opitz klinik ve laboratuvar açısından tanıtıcı bulgular ve hastamızda bulunanlar (OMIM 270400)

Etkilenen sistem	Hastamızda bulunan	Hastamızda bulunmayan
Büyüme	Boy kısalığı, düşük doğum ağırlığı, kilo almada duraklama	
Baş - Boyun	Mikrosefali, düşük, geride dış kulak yapısı, mikrognatti, yanlardan basık kafa yapısı, ptozis, yukarı kalkık burun, geniş burun kökü, uzun filtrum	katarakt, epikantal kıvrımlar, hipertelorizm, strabismus, yarık damak, orta hatta büyük dişler, büyük diş alveolleri, hipoplastik dil
Kalp damar sistemi	Patent duktus arteriosus	Atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, Aort koarktasyonu
Solunum sistemi		Küçük, lob sayısı anomalili akciğerler
Mide barsak sistemi	Emme güçlüğü, kusma, kabızlık	Malrotasyon, pilor sitenozi
Genitoüriner sistem		<u>Erkek çocuk için</u> Hipospadias, ambigus genitalia, mikropenis, hipoplastik skrotum, bifid skrotum, mikroüretre, kriptoorşidizm <u>Her iki cinsde</u> Renal agenezi, hidronefroz, tek böbrek, kistik böbrek, üreteropelvik bileşke darlığı
İskelet Sistemi	Ayakta 2-3. parmak arası sindaktili	Epifizde yapısal bozukluk, kalça displazisi, kısa ekstremiteler, kısa el- ayak başparmağı, yukarıda yerleşen ayak başparmakları, polidaktili, pes kalkaneovarus, üstüste binmiş ayak parmakları, kısa metatarslar
Deri, tırnaklar, saçlar	Ciddi ışığa duyarlılık, egzama	Sarı saç, yüzde kapiller hemanjiom
Nörolojik bulgular	Nöromotor gerilik, hipotoni (erken çocuklukta), uyku bozukluğu, hırçınlık	Konvulsiyon, hipertoni (çocukluk dönemi), hidrocefali, frontal lob hipoplazisi, periventriküler gri cevher heterotopisi, kendine zarar verme, tiz çılgılık, otizm benzeri davranışlar
Perinatal bulgular		Az hareketli fetüs, kalça prezentasyonu geliş
Laboratuvar bulguları	Kolesterol düşüklüğü, 7-dehidrokolesterol artışı, Delta-7-dehidrokolesterol redüktaz gen mutasyonu (DHCR7, 602858.0001)	

tanmadı. Tedavide safra asidi ursodeoksikolik asid (Ursofalk; Ali Raif İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) 15-25 mg/kg/gün, kolesterol: (Cholesterol modüle; Nutricia, İtalya) 50-100 mg/kg/gün başlandı, diyet kolesterolden zengin olarak düzenlendi. 1 ay sonra kontrolde tartı ağırlığı yetersizliği tespit edilip perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) ile enteral beslenme önerildi ve aile ikna edilerek önce nazogastrik, sonra PEG ile beslenme başlandı. Uygun tedavi ile nutrisyonel ve lipid düzeylerinde iyileşme saptandı (Tablo 1). Hasta klinik tanıtıcı özellikleri nedeniyle yayınlanmaya karar verilip, bu konuda ailenin onayı alındı.

TARTIŞMA

Smith Lemli Opitz otozomal resesif geçişli düşük veya normal kolesterol; yüksek 7 ve 8DHK düzeyi ile karakterize, kolesterol sentezi son basamağındaki enzim olan dehidrokolesterol Δ^7 -redüktaz eksikliği nedeniyle oluşan hastalıktır (Şekil 1) (7). Kolesterol eksikliği nedeniyle ondan sentezlenen steroid hormonların, safra asitlerinin eksikliği, sinir sistemi miyelin kılıfları gibi kolesterolden zengin dokularda anormallikler şeklinde patolojik bulguları ve bunların farklı şiddette klinik yansımalarını oluşturur (Tablo 2) (3-5). Eksik kolesterol, safra asitleri ve hormonları yerine koyma, sinir doku miyelin kılıf eksikliği nedeniyle oluşan nöromotor gerilik ve davranış bozuklukları tedavisi gereklidir. 7DHK birikimini önlemek için önerilen 3hid-roksi-3-metilglutaril (HMG) Koenzim A redüktaz inhibitörleri iskelet kası, kalp kası ve karaciğer üzerine yan etkileri nedeniyle hastamız yaş grubunda uygulanamamıştır (2). SLOS otizm bulgularına sebep olabilmesine rağmen yaşı küçük hastamızda davranış sorunları tespit edilmemiştir. Ancak klinik izlemde yaşı büyüdükçe kullanılan oral kolesterol preparatı hormonal dengesizliği ve nutrisyonel yetersizliği düzeltmesine rağmen kan beyin bariyerini geçemediği için muhtemelen yaşanabilecek nöropsikiyatrik bulguları düzeltmek için HMG Koenzim A redüktaz inhibitörleri başlanması gerekecek. Ancak klinik değişkenlik nedeniyle tedavinin intrauterin dönemden itibaren oluşacak dismorfik fenotipi düzeltmek için planlanması gerektiği konusunda görüş belirten yazarlar da mevcuttur (6).

SONUÇ

Erkek çocuklarda hipospadias vb genital anomaliler ile SLOS erken fark edilebilir. Ancak kız bebeklerde bu şans yoktur. Tam fizik muayene yapılarak, çorapları çıkarmak parmak yapısına bakmak, uvulayı kontrol edip bifid uvula aramak gibi ayrıntıya dikkat etmek gerekir.

Malnutrisyon rutin tetkikleri arasında trigliserid, kolesterol kontrolü yoktur. Dismorfik hastalarda lipid profili kontrolü un-

tulmamalıdır. Klinik izlemde hiperlipidemiler dikkati çekmekte, düşük lipid düzeylerinin önemi göz ardı edilmektedir. Biyokimya sonuçlarında alt sınır değerleri yazılması bile ihmal edilmektedir. Kolesterol sentez bozuklukları, yağda emilen vitaminlerin eksiklikleri, steroid hormonların ve safra asitlerinin yetersizlik bulguları, demiyelinizasyona bağlı nörolojik gelişim geriliği gibi birçok sistemi etkileyen ciddi sonuçlara sebep olabilir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması olmadığını bildirmiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için hiçbir finansal destek alınmadığını beyan etmiştir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The author have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Alberda C, Graf A, McCargar L. Malnutrition: Etiology, consequences, and assessment of a patient at risk. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 419-39. [CrossRef]
2. Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Gen* 2008; 16: 535-41. [CrossRef]
3. Nowaczyk MJ, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz Syndrome: Phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Gen* 2012; 160C: 250-62. [CrossRef]
4. Xu L, Porter NA. Free radical oxidation of cholesterol and its precursors: Implications in cholesterol biosynthesis disorders. *Free Radic Res* 2015; 49: 835-49. [CrossRef]
5. Slominski AT, Li W, Kim TK, et al. Novel activities of CYP11A1 and their potential physiological significance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 151: 25-37. [CrossRef]
6. Boland MR, Tatonetti NP. Investigation of 7-dehydrocholesterol reductase pathway to elucidate off-target prenatal effects of pharmaceuticals: a systematic review. *Pharmacogenomics J* 2016; 16: 411-29. [CrossRef]
7. Mitsche MA, McDonald JG, Hobbs HH, Cohen JC. Flux analysis of cholesterol biosynthesis in vivo reveals multiple tissue and cell-type specific pathways. *Elife* 2015; 4: 1-21. [CrossRef]