

Smith-Lemli-Opitz Sendromu Tip II: Vaka Sunumu

Erdal PEKER *, Hayrettin TEMEL **, Ercan KIRIMI ***, Avni KAYA *, Oğuz TUNCER ****

Smith-Lemli-Opitz Sendromu Tip II: Vaka Sunumu

Smith-Lemli-Opitz sendromu otozomal resesif geçen, çok sayıda doğuştan bozukluğun eşlik ettiği ender görülen bir sendromdur. Tip II vakaları genellikle ölümcül seyirlidir ve yaşamın ilk günleri içinde kaybedilirler. Smith-Lemli-Opitz sendromu 7 dehidrokolesterol enzimindeki mutasyonlar sonucu gelişir ve 7 dehidrokolesterolen kolesterol oluşumunda yetersizlik meydana gelir. Bunun sonucunda 7 dehidrokolesterol birikir ve tipik olarak kolesterol eksikliği meydana çıkar.

Bu makalede aralarında ikinci dereceden akrabalık bulunan ebeveynlerden, 31 haftalık 2,200 g, 45 cm, 32 cm ölçülerinde doğan ve tipik Smith-Lemli-Opitz Tip II Sendromu özellikleri saptanan vaka sunulmaktadır. Fizik muayenesinde mikrognati, her iki ayakta sindaktili, ellerde polidaktili, el parmaklarında ulnar deviasyon ve distalde fleksiyon kontraktürü, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, antevvert burun delikleri, inkomplet yarı damak, derin sakral gamze, kuşku genital yapı ve iki taraflı konjenital katarakt saptandı. İki taraflı konjenital katarakt Smith-Lemli-Opitz Tip II Sendromu hastalarda ender görülen bir bulgudur.

Laboratuvar incelemesinde belirgin serum kolesterol düşüklüğü (67 mg/dL) vardı. Barr kromatin incelemesi negatifti. Progressiv seyirli olarak kötüleşen hasta ilk gün içinde kaybedildi.

Anahtar kelimeler: Smith-Lemli-Opitz, kolesterol, kuşku genital yapı, katarakt

Çocuk Dergisi 2009; 9(4):186-189

Smith-Lemli-Opitz Syndrome Type II And Rare Associated Finding of Cataract: A Case Report

Smith-Lemli-Opitz syndrome is a rare autosomal recessive disorder accompanied by multiple congenital malformations. Type II cases are highly fatal and die first days of life. Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations of 7-dehydrocholesterol reductase that impair the reduction of 7-dehydrocholesterol to form cholesterol. This results in the accumulation of 7 dehydrocholesterol and typically a deficiency of cholesterol.

Here, we present a Smith-Lemli-Opitz syndrome type II who is born 31 wk gestational age and 2200 gr, 45 cm, 32 cm dimensions and whose from parents they have second degree consanguineous marriage. The physical examination of case revealed syndactyly in both of feet, polydactyly of hands, ulnar deviation and distal deviation of hand fingers, hypertelorism in face, flat nose, micrognathia, anteverted nares, incomplete cleft palate, deep sacral dimple, ambiguous genitalia and bilaterally congenital cataracts. A bilaterally congenital cataract is rare event in this syndrome.

In laboratory examination, significant low serum cholesterol (67 mg/dL) has been detected. Barr chromatin body was negative. The case revealed a badly progressive course in first day of life and died.

Key words: Smith-Lemli-Opitz, cholesterol, ambiguous genitalia, cataract

J Child 2009; 9(4):186-189

GİRİŞ

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS) otozomal resesif geçişli, çok sayıda doğuştan bozukluğun gözlemlendiği ender olarak görülen bir sendromdur. Sıklığı

1/20.000-1/60.000 arasında değişmektedir ve erkeklerde kızlara göre daha siktir. SLOS'lu vakalarda kolesterol biyosentezinin son basamağında 7-dehidrokolesterolü (7DHK) kolesterole çeviren ve geni 11q13'te lokalize bir enzim olan 7DHK redüktazın doğuştan eksikliği söz konusudur. Bunun sonucunda dokularda 7DHK birikir ve kolesterol eksikliği gelişir^(1,2).

Alındığı tarih: 15.05.09

Kabul tarihi: 19.10.09

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Araş. Gör.

*** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

**** ** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Doç. Dr.

SLOS; fasiyal dismorfizm, ekstremit ve genital anomaliler gibi ciddi bozuklukların bulunduğu otozomal resesif geçişli doğuştan bir hastalıktır. Klinik tablonun ağırlığına göre vakalar SLOS tip 1 ve SLOS

Tip II olmak üzere ikiye ayrılır. Tip 1 hafif etkilenen grup olup, vakalar dismorfik görünüme, öğrenme ve davranış bozukluklarına sahiptir ve daha uzun süre yaşarlar. Tip II vakalarda ise çoklu doğumsal bozukluklar gözlenir ve bu vakalar Tip 1'e göre daha ağır seyirlidir. Tip II SLOS vakaları sıklıkla düşük veya ölü doğumla kaybedilir ya da yaşamın ilk günleri veya haftalarında ölürlür⁽³⁾.

Burada klinik ve laboratuvar bulguları ile SLOS Tip II tanısı alan ve bu sendromda ender olarak görülen bir bulgu olan iki taraflı kataraktın eşlik ettiği bir vaka sunulmaktadır.

VAKA SUNUMU

Aralarında 2. derece akrabalık bulunan 25 yaşındaki sağlıklı baba ile 28 yaşındaki sağlıklı annenin beşinci gebeliğinden son âdet tarihine göre gebeliğin 31. haftasında normal vajinal yoldan 1. ve 5. dk. Apgar skoru 3 ve 5 olarak doğurtulan vaka, doğum odasında yapılan ilk müdahalenin ardından spontan solunumunun olmaması nedeniyle entübe edilerek yenidoğan yoğun bakım servisine alınarak mekanik ventilatöre bağlandı. Annenin gebeliği süresince düzenli takip edilmediği, ancak ilaç kullanma, infeksiyon ya da X-ray maruziyeti öyküsü olmadığı, ikinci ve dördüncü gebeliklerin abortusla sonlandığı öğrenildi. Doğum ağırlığı 2,200 g, boyu 45 cm, baş çevresi 32 cm, vücut ısısı 35°C, kalp tepe atımı 88/dk. olan vakanın fizik muayenesinde küçük çene, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, öne doğru burun delikleri, tam olmayan yarık damak (Resim 1), her iki elde polidaktili, el



Resim 1. Vakanın yüz görünümünde mikrognati, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, antevort burun delikleri dikkati çekmektedir.



Resim 2. Her iki ayakta 2. ve 3. parmaklarda ayrıca sağ ayakta 5. ve 6. parmaklarda sindaktili izlenmektedir.



Resim 3. Sırtta belirgin sakral gamze (dimple) izlenmektedir.

parmaklarında ulnar deviasyon ve distalde fleksiyon kontraktürü, her iki ayakta 2. ve 3. parmaklarda ayrıca sağ ayakta 5. ve 6. parmaklarda sindaktili (Resim 2), derin sakral gamze (Resim 3) ve testislerin palpe edilemediği kuşkulu genital yapı (tam olmayan virilizasyon) (Resim 4) vardı. Cildi kuru, parşömen kâğıdı görünümünde olup, mekonyum ile boyalıydı. Vakada belirgin iki taraflı doğumsal katarakt saptandı (Resim 5). Vaka ileri derecede hipotonikti. Kardiyolojik muayenesinde 2-3/6 dereceden pansistolik üfürüm mevcuttu.



Resim 4. Vakada tam olmayan virilizasyon görünümü izlenmektedir.



Resim 5. Vakada iki taraflı konjenital katarakt izlenmektedir.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan ve idrar analizleri normal idi. Serum total kolesterol düzeyi 67 mg/dL (Normal sınırları: 100-200 mg/dL) olup, diğer biyokimyasal değerlerinde anormallik yoktu. Barr cisimciği negatif bulundu. Hasta mekanik ventilatörde izlenmekte iken, ilk gün içerisinde kaybedildi. Vakaya otopsi yapılmak istendi, ancak aileden otopsi izni alınamadı.

TARTIŞMA

SLOS Tip II'de sık gözlenen doğuştan anomaliler; küçük kafa, küçük çene, yarık damak, öne doğru burun delikleri, düşük kulak çizgisi, polidaktili, ikinci ve üçüncü ayak parmaklarında sindaktili ve genital anomalilerdir (kriptorşitizm, hipospadias veya klitoris hipertrofisi, ambigüus genitalya). Daha az sıklıkta hipertelorizm, katarakt, kısa ekstremiteler vardır. Ayrıca hastalarda hidrosefali, lizensefali, korpus kallozum agenezisi gibi merkezi sinir sistemi, atrial septal defekt, patent duktus arteriosus, ventriküler septal defekt gibi kardiyak, pilor stenozu ve

Hirschsprung hastalığı gibi sindirim sistemi, renal hipoplazi ve kistik renal displazi gibi üriner sistem, tek loblu akciğer gibi solunum sistemine ait iç organ anomalileri gözlenir. İntrauterin büyüme geriliği belirgindir⁽¹⁻⁴⁾. Burada sunulan vakada fizik muayenede sendromun birçok özelliği saptandı. Belirgin pansistolik üfürümün olması bir doğumsal kalp anomalisinin de eşlik ettiğini düşündürdü ve çekilen ekokardiyografisinde 3.2 cm ventriküler septal defekt saptandı. Tipik klinik ve laboratuvar bulguların yanında vakanın yaşamın ilk gününde kaybedilmiş olması SLOS Tip II tanısını desteklemektedir. Daha önceki çalışmalarda SLOS Tip II'nin sıklıkla ölü doğum ya da düşükle sonuçlandığının belirtilmiş olması⁽¹⁻⁴⁾, bize annenin düşükle sonlanan diğer iki gebeliğinin de SLOS Tip II vakaları olabileceğini düşündürmüştür.

Doğumsal katarakt SLOS'lu vakalarda ender olarak bildirilmiştir. Kolesterol sentezindeki aksaklıktan dolayı daha çok doğum sonrası geliştiği hatta bazı vakalarda çok hızla kataraktın meydana çıkabildiği bildirilmiştir⁽⁴⁾. Buna rağmen, literatürde doğumsal kataraktlı vakalar bildirilmiştir fakat intrauterin dönemde bu bulgunun nasıl geliştiğine dair bir bilgi bulunmamaktadır^(4,5). Burada sunulan SLOS tip II vakada da ender olarak rastlanılan bir bulgu olmasına rağmen, doğumsal katarakt varlığı açıkça izlenmektedir (Resim 5).

Erkek hastalarda genellikle kuşkulu genital yapı görülürken kız hastalarda normal genital yapı saptanır. Kız hastalar genellikle normal genital yapıya sahip olduklarından dolayı erkek hastalarda tanı daha kolaydır. Bu durumun erkek hastalarda neden daha yüksek oranda görüldüğü gerçeğini açıklayabileceği düşünülmektedir^(6,7). Burada sunulan ve belirgin kuşkulu genital yapısı olan vakanın Barr kromatin cisimciğinin olmaması erkek lehine yorumlandı. Ancak, karyotip tayininin yapılmamış olması vakanın değerlendirilmesinde bir eksiklik olarak düşünülebilir.

Laboratuvar testlerinde azalmış serum kolesterol düzeyleri SLO için bir gösterge olabilir. Bununla birlikte plazma kolesterol düzeyi ile hastalığın ciddiyeti arasında korelasyon olmadığı da bildirilmiştir^(7,9). 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 (7-10). Burada sunulan vakada kolesterol seviyesi belirgin düşük bulunmuştur. Ancak, hastalarda 7 dehidrokolesterol düzeyinin yüksekliği son derece önemlidir ve kolesterol yapımındaki bozukluğun hangi düzeyde olduğunu göstermesi açısından değerlidir. Maalesef hastamızın erken dönemde kaybedilmiş olmasından dolayı bu yükseklik gösterilemedi, belki gösterilebilseydi tanıyı desteklemesi açısından çok yararlı olacaktı.

Sonuç olarak, bu vakada olduğu gibi yüz, kol ve bacakları tutan çoklu doğumsal anomalilerin varlığında ve kuşkulu genital yapı veya doğumsal kataraktlı vakalarda serum total kolesterol düzeyi düşük saptandığında SLOS da düşünülmesi gerekmektedir. Özellikle SLOS Tip II vakalarının ağır seyirli olduğu ve ilk günlerde ölümcül olduğu vurgulanmış ve literatüre katkı sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Smith DW, Lemli L, Opitz JM.** A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 1964; 64:210-7.
2. **Cormier-Daire V, Wolf C, Munnich A, Le Merrer M, Nivelon A, Bonneau D, et al.** Abnormal cholesterol biosynthesis in the Smith-Lemli-Opitz and the lethal acrodysgenital syndromes. *Eur J Pediatr* 1996; 155:656-9.
3. **Curry CJ, Carey JC, Holland JS, Chopra D, Fineman R, Golabi M, et al.** Smith-Lemli-Opitz syndrometype II: multiple congenital anomalies with male pseudohermaphroditism and frequent early lethality. *Am J Med Genet* 1987; 26:45-57.
4. **Goodwin H, Brooks BP, Porter FD.** Acute postnatal cataract formation in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008; 15:208-11.
5. **Kretzer FL, Hittner HM, Mehta RS.** Ocular manifestations of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:2000-6.
6. **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.
7. **Cormier-Daire V, Wolf C, Munnich A, et al.** Abnormal cholesterol biosynthesis in the Smith-Lemli-Opitz and the lethal acrodysgenital syndromes. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 656-9.
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; 127:82-7.
9. **Irons MB, Nores J, Stewart TL, et al.** Antenatal therapy of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14:133-7.
10. **Aydın M, Yılmaz E, Akarsu S, Öcal C, Tekath M.** Smith-Lemli-Opitz sendromu tip I: Vaka sunumu. [Smith-Lemli-Opitz syndrome type I: a case report]. *FÜ Sağlık Bil Dergisi* 2004; 18:235-8.