

# Smith-Lemli-Opitz Sendromu (SLOS): Prenatal ve Postnatal Dönemde Tanısı

Ayça DİLUBA ASLANGER \*, R. Özgür ROSTİ \*\*, Hülya KAYSERİLİ \*\*\*

## Smith-Lemli-Opitz Sendromu (SLOS): Prenatal ve Postnatal Dönemde Tanısı

Smith-Lemli-Opitz Sendromu (SLOS), kolesterol biyosentezindeki bir enzim eksikliğinin multipl konjenital anomalilere ve mental retardasyona yol açtığı otozomal resesif geçişli doğumsal bir metabolizma hastalığıdır.

Bu çalışmada kolesterol biyosentez hastalıklarından biri olan SLOS kesin tanı iki vakanın klinik bulguları sunulmuştur. Nedeni belirlenemeyen hafif-orta mental retardasyon ve dismorfizmi olan hastalarda, basit bir laboratuvar testi olan serum kolesterol düzeyinin düşük ya da normalin alt sınırında olması ve 7-dehidrokolesterol düzeyinde artış saptanması ile bu sendromun kesin tanısının konulabileceği vurgulanmaktadır. Taşiyıcı sıklığı ile karşılaştırıldığında kesin tanı konulan hastaların az olduğu bu sendromun tanı konma yüzdesinin artırılabilceğini ve son yıllarda önem kazanan otistik bulguları olan hafif mental retardasyonlu SLOS vakalarının da hekimler tarafından tanınması amaçlanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Smith-Lemli-Opitz Sendromu, 7-dehidrokolesterol, 2. ve 3. ayak parmakları sindaktilisi

Çocuk Dergisi 2009; 9(3):147-152

## Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS): Prenatal and Postnatal Diagnosis

Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS), is an autosomal recessive metabolic disease, caused by the deficiency of an enzyme in cholesterol biosynthesis, that has multiple congenital anomalies and mental retardation as clinical findings.

Clinical findings of two patients with SLOS are discussed in this paper. Our aim is to underline the fact that a simple investigation such as serum cholesterol level being low or at the low levels of normal range that prompts the evaluation of 7-dehydrocholesterol levels, can lead to a definite diagnosis in patients with unexplained mild to moderate mental retardation, multiple congenital anomalies and facial dysmorphism. This approach will help the physicians diagnose more SLOS patients, who are being misdiagnosed or have no diagnosis at all. It will also enable more subtle cases, those with mild psychosocial motor retardation and autism, to be diagnosed.

**Key words:** Smith-Lemli-Opitz Syndrome, 7-dehydrocholesterol, 2-3 toe syndactyly

J Child 2009; 9(3):147-152

## GİRİŞ

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS); ilk kez 1964 yılında Smith ve ark. tarafından tanımlanan prenatal ve postnatal gelişme geriliği, orta-ağır derecede mental gerilik, mikrosefali, dismorfik yüz bulguları, yarı damak, bifid uvula, postaksiyel polidaktili, konjenital kalp hastalıkları, ürogenital anomaliler ve 2. ve 3. ayak parmakları arasında sindaktili ile tanıyan otozomal resesif geçişli doğumsal metabolizma hastalığıdır<sup>(1-4)</sup>. Dismorfik yüz bulguları arasında

bifrontal darlık, ptozis, aşağı çekik palpebral fissürler, basık burun kökü, dışa dönük burun delikleri sayılabilir. Görülme sıklığı beyaz ırkta 1/20,000-40,000 olarak belirtilmektedir<sup>(5)</sup>. Asya ve Afrika kıtasında daha enderdir, Kuzey ve Orta Avrupa'da daha sık rastlanmaktadır. Kuzey Amerika popülasyonunda kistik fibroz ve fenilketonüriden sonra en sık rastlanan otozomal resesif hastalıktır.

Kolesterol, hücre zarının önemli komponentlerinin yapısında bulunur ve sinyal iletiminde önemli bir rolü vardır. Ayrıca safra asitleri, steroid hormonlar, nörosteroidler ve oksisterollerin yapısında bulunur. Santral sinir sistemi, yüz ve ekstremitelerde gelişiminde rol oynayan "sonic hedgehog (SHH)" sinyal yolağının da kolesterolden etkilendiği öne sürülmektedir<sup>(6)</sup>. SLOS, kolesterol biyosentezinde skualen halkasının oluşumundan sonraki basamak olan 7-dehidrokoles-

**Alındığı tarih:** 09.02.09

**Kabul tarihi:** 18.06.09

\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Dr.

\*\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

\*\*\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Prof. Dr.

terölü (7-DHC) kolesterole çeviren 7- dehidrokolesterol redüktaz (3  $\beta$ -hidroksisterol  $\Delta$ 7 redüktaz; DHCR7) enziminin eksikliği ile oluşur<sup>(7-9)</sup>. SLOS vakalarında plazma kolesterol ve kolesterol prekürsörü dezmosterol düzeyi düşük veya alt sınırdadır, 7-DHC ve spontan izomeri olan 8 DHC düzeyi ise yüksektir. DHCR7 geni 11q12-q13'e lokalize edilmiştir<sup>(10-12)</sup> ve dokuz kodlayan ekzonu mevcuttur. Şimdiye kadar hastalıkla ilgili 121'in üzerinde farklı mutasyon tanımlanmıştır. Mutant allellerin yaklaşık yarısında üç mutasyon (intron sekiz kırılma bölgesi mutasyonu, T93M ve W151X) gösterilmiştir. DHCR7 geninin 6-7-8 ve 9. ekzonlarının dizi analizi ile vakaların yaklaşık % 85'inde tanı konulabilir. Hastalıkla DHCR7 geni mutasyonları arasında belirgin bir fenotip/genotip ilişkisi bildirilmemektedir. Serum kolesterol düzeyi ile klinik gidiş arasında belirgin bir ilişki olmamasına rağmen, pek çok yayın serum kolesterol düzeyi ile kliniğin şiddeti arasında ters orantı olduğunu saptamıştır. Kolesterol düzeyinin 10 mg/dL'nin altında olduğu grupta mortalite yüksek bulunmuştur<sup>(3,13,14)</sup>.

SLOS, kolesterol biyosentezinin insan gelişimindeki rolünü göstermesi açısından önemlidir. SLOS'ndaki sorunlara; kolesterol ve total sterollerin eksikliğinin veya 7-DHC kolesterol ve spontan izomerlerinin toksik etkilerinin veya her iki faktörün ortak etkisi olabileceği düşünülmektedir.

SLOS, prenatal ve perinatal ölümlere neden olabileceği gibi, postnatal dönemde izole mental gerilik veya tek başına davranış sorunları ile de karşımıza çıkabilir. Klinik bulguların değişken olması nedeniyle SLOS vakalarının bir bölümüne tanı konulamamaktadır. Etkilenmiş gebeliklerde steroid yapım defektinin bir göstergesi olarak konjuge olmamış serum E3 (uE3) düzeyi düşüktür. Üçlü tarama testinde saptanabilen uE3 düşüklüğüne ek patolojik ultrason bulgularının eşlik etmesi halinde, ender görülen bu sendrom antenatal dönemde bile tanımlanabilir.

Taşıyıcılar serum kolesterol ve 7-DHC düzeylerinin ölçümü ile saptanamaz, ancak fibroblast hücrelerinin biyokimyasal analizi ile tespit edilebilir<sup>(15)</sup>. İndeks vakadaki mutasyonun saptandığı durumda ailedeki taşıyıcılar kolaylıkla ve kesin olarak belirlenebilir. Moleküler yöntemler ve amniyotik sıvıda 7-DHC düzeyinde artışın gösterilmesi ile prenatal tanı olasıdır.

Tedavide; kolesterol desteği, somatik büyümeyi hızlandırmakta ve infeksiyon sıklığını azaltmaktadır. Statinler son dönemde tedaviye eklenmektedir. Kolesterol tedavisinin irritabilite, kendine zarar verme, hiperaktivite ve özellikle otistik davranışlarda belirgin azalma sağladığı bildirilmektedir<sup>(16,17)</sup>. Ayrıca, büyüme ve gelişme geriliğinin belli bir oranda iyileştiği, fotosensitivitenin azaldığı ve sinir ileti hızında artış olduğu bildirilmiştir<sup>(18,19)</sup>. Direkt besin yoluyla yumurta, krema ve karaciğer şeklinde verilebileceği gibi beslenme sorunu çocuklarda kolesterol tabletleri halinde uygulanabilir. Bu sunumda; yenidoğan döneminde dismorfik bulgular ve konjenital anomalileri ile klinik tanı alan ve biyokimyasal testler ile tanısı kesinleşen iki SLOS vakasının, antenatal ve postnatal bulgularını irdelemeyi amaçladık.

## VAKA 1

Yirmi altı günlük erkek yenidoğan, multipl konjenital anomalileri nedeniyle genetik konsültasyon amacıyla kliniğimize yönlendirildi. Vakamız aralarında akrabalık bulunmayan 30 yaşında sağlıklı anne ile, 31 yaşında tip 1 diyabeti olan babanın üçüncü gebelikten olan ikinci çocuklarıydı (G3P2D&C1). Çiftin ilk gebeliği sosyal endikasyonlu küretaj, ikinci gebeliği sağlıklı kız çocuk ile sonlanmıştı.

Vakamızın antenatal dönemde özel bir merkezde yapılan ultrasonografik değerlendirmesinde anomali tariflenmemişti. Ancak, üçlü tarama testinde artmış kromozom anomalisi riski nedeniyle aileye amniyosentez işlemi önerildiği ve girişimin üç kez genel anestezi altında denemesine rağmen başarılı olunmadığı öğrenildi.

Vaka makat prezantasyonu endikasyonu ile sezaryen ile zamanında, 3150 g tartı (10-25p), 49 cm boy (3-10p) ve 34 cm baş çevresi (10-25p) ile doğmuş, postnatal dönemde multipl konjenital anomaliler ve dismorfik yüz bulguları nedeniyle yapılan kromozom analizinde normal erkek karyotipi saptanmıştı.

Kırk günlükken fizik muayenesinde tartı: 3410 g (10-25p), boy: 51,5 cm (3p), baş çevresi: 34,5 cm (<3p; yenidoğan ile uyumlu) idi. Genel durumu iyi, etrafla ilgili ve göz kontağı kurabiliyordu. Ön fontanel 1x1 cm, arka fontanel 0,5x0,5 cm idi. Belirgin mikrosefali, frontal bölgede ikinci saç düğümü ve



Resim 1. Vaka 1'in karakteristik yüz görünümü.

bitemporal bölgede basıklık, minimal proptozis ve sınırdan düşük ve geriye yerleşimli kulakları vardı (Resim 1). Jinjivada ikincil alveolar çıkıntı, dar ve yüksek damak, yumuşak damakta "V" şeklinde yarıklanma ve mikrognati mevcuttu. Sağ diz arkasında lineer hiperpigmente leke vardı. Kardiyovasküler sistem muayenesinde S1, S2 normal, 2/6'lık sistolik ejeksiyon üfürümü saptandı. Sağ elde postaksiyel postminimi, sol elde tırnak yapısının olduğu postaksiyel ince bir bant ile bağlı postaksiyel hipoplazik parmak yapısı, sağ elde hokey ve sol elde simian çizgisi mevcuttu. Her iki ayakta 2. ve 3. parmaklar arasında kutanöz sindaktili vardı (Resim 2). Genital muayenesinde skrotum hipoplazikti, testisler solda 2cc, sağda palpe edilemedi. Mikropenis ve glandüler hipospadias mevcuttu. Nörolojik muayenesinde baş kontrolü yoktu. Yenidoğan refleksleri alınıyordu. Tonus normaldi.

Ürogenital sistem ultrason değerlendirilmesinde sağ renal agenezi ve sağ kriptorşidi, EKO değerlendirilmesinde patent foramen ovale, duktus arteriozus, sağ kalp boşluklarında genişleme belirlendi. Üçlü tarama testinde; AFP: 26.9 ng/mL [0.71 MoM], HCG: 0.68 UI/L [0.68 MoM] ve uE3: 0.35 ng/mL [0.16 MoM] olmak üzere estriol değeri belirgin olarak düşüktü. Biyokimyasal teste göre düzeltilmiş trizomi 21 riski:



Resim 2. Vaka 1'in ayaklarındaki bilateral 2-3 parsiyel kutanöz sindaktili.

1/420 ve trizomi 18 riski 1/506' idi. Postnatal ölçülen serum total kolesterolü 59 mg/dL (114-203) idi. Serum kolesterol konsantrasyonunun düşük olması ve üçlü testte estriol düşüklüğü saptanması kolesterol biyosentez bozukluğu ile uyumluydu. Kesin tanı amacıyla istenen 7-DHC düzeyi [514 umol/L] (<10) yüksek bulunarak kesinleşmiş oldu.

Vakanın tedavi izleminde kesin tanı konduğu üçüncü aydan itibaren kolesterol destek tedavisi (Kolestin toz) başlanarak kolesterol düzeyi yüksek diyet ile beslenmesi önerildi. Kontrol kolesterol değerleri normal olan vakamız fizik tedavi ve bireysel eğitim almaktaydı. Psikososyal motor gelişim öyküsünde 18 aylıkken desteksiz oturmaya ve hecelemeye başladığı öğrenildi. Yirmi dokuz aylıkken Denver II gelişim testinde kişisel sosyal 12 ay, ince devinsel dokuz ay, dil dokuz ay ve kaba devinsel on ay ile uyumlu bulundu ve psikososyal motor gelişimin orta-ağır düzeyde etkilendiği gösterildi.

## VAKA 2

Yedi aylık kız vaka; konjenital kalp hastalığı, yarık damak ve dismorfizm nedeniyle genetik konsültasyon amacıyla kliniğimize yönlendirildi. Vakamız terk edilmiş bebek olduğu için prenatal, natal ve postnatal döneme ait bilgi elde edilemedi. Sütçocukluğu döneminde iki kez pnömoni nedeniyle hastanede tedavi edildiği öğrenildi.

Yedi aylık fizik muayenesinde tartı: 2590 g (<3p, 36.GH ile uyumlu), boy: 49 cm (<3p, 40.GH ile uyumlu), baş çevresi; 33 cm (<3p; 37.GH ile uyumlu) idi. Genel durumu orta, bilinç açıktı. Ön fontanel 1,5x2 cm, arka fontanel kapalıydı. Bitemporal darlık, mavi sklera, epikantus, hafif hipertelorizm, uzun filtrum, balık ağız, yumuşak damak yarığı, jinjival hipertrofi, retromikrognati, düşük ve geriye yerleşim-



Resim 3. Vaka 2'nin karakteristik yüz görünümü.

li kulaklar mevcuttu (Resim 3). Pektus ekskavatumu vardı, solunum hırıltılı ve taşipneikti. Bilateral solunum sesleri kabalaşmıştı. Kardiyovasküler sistem muayenesinde kalp hızı ritmik 120 vuru/dk, S1 ve S2 normal, 2-3/6'lık sistolik ejeksiyon üfürümü saptandı. Gastrointestinal sistem muayenesinde batın rahat, organomegali yoktu. Sağ elde 2. ve 3. parmak 1. parmağın, 4. parmak 5. parmağın, sol elde 1., 2. ve 4. parmak 3. parmağın üzerindeydi. Sağ elde ve her iki ayakta 2. ve 3. parmaklar arasında parsiyel kutanöz sindaktili vardı. Sağ ayakta postaksiyel postminimi mevcuttu. Antüs öne yerleşimli, sakral çıkıntı mevcut-

tu. Genital muayenesinde haricen kız, prepubertal, labium minus hafif hipoplazikti. Nörolojik sistem muayenesinde göz kontağı yoktu. Üst ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere tüm ekstremitelerde tonus artmıştı. Baş kontrolü yoktu. KVR'ler canlı ve klonus yoktu.

EKO değerlendirilmesinde patent foramen ovale ve ventriküler septal defekt belirlendi. Kraniyal ultrasonografide frontal bölge sol koroid pleksus bölge lojunda 5 mm çapında anekoik koroid pleksus kisti saptandı. Sakral ultrasonografide spinal kord görece- li hipoekojen görünümde idi. Batın ultrasonografisinde karaciğer ve safra yolları normal, sağ böbrek 50x15 mm olup, parankim kalınlığı artmıştı (13-14 mm), kompensatuar hipertrofi olarak değerlendirildi. Sol böbrekte 3.5 mm boyutunda kalkül izlendi. Pelvikalisiyel sistemde dilatasyon saptanmadı. Sol pelvis AP çapı 3 mm. Sağ böbrek 56 mm olup, en büyüğü 20 mm multipl anekoik kistler arasında displastik parankim izlenmekteydi (multipl displastik böbrek?). Multipl konjenital anomalileri nedeniyle yapılan kromozom analizi normal sonuçlandı (46,XX). Serum total kolesterol 28 mg/dL (112-200) değeri ile kesin tanı amacıyla istenen 7-DHC düzeyi [991 umol/L] (<10) yüksek bulunarak SLOS tanısı kesinleşmiş oldu.

Vakanın izleminde tedavi alamadan 16 aylıkken eks olduğu öğrenildi.

Tablo 1'de vakalarımızın klinik bulguları SLOS'unun klinik özellikleri ile karşılaştırılmıştır<sup>(20,21)</sup>.

Tablo 1. Vakalarımızın klinik bulgularının SLOS ile karşılaştırılması<sup>(20,21)</sup>.

Bulgular	Vaka 1 (40 günlük ♂)	Vaka 2 (7 aylık ♀)	SLOS
Mikrosefali	+	+	% 95
Karakteristik yüz görünümü	+	+	% 60-85
Pitozis	+	+	% 40
Epikantus	+	+	% 25
Hipertelorizm	+	+	% 75
Antevert burun delikleri	+	+	% 80
Mikrognatia	+	+	% 35
Düşük ve geriye yerleşimli kulaklar	+	+	≈ % 50
Postaksiyal polidaktili	+	+	% 95
Ayak 2. ve 3. parmaklarda Y- şeklinde sindaktili	+	+	≈ %100
Mental ve motor gerilik	+	+	% 37-52
Yarı damak	+	+	% 36-38
Kardiyovasküler anomaliler	+	+	% 57
Renal anomaliler	+	+	% 90-100
Genital anomaliler	+	-	

## TARTIŞMA

Ülkemizde SLOS'nun insidansı birçok otozomal resesif hastalıkta olduğu gibi bilinmemektedir. Bu sendromun; multipl konjenital anomali (MKA) ve mental retardasyonlu (MR) seçilmiş bir populasyonun oluşturduğu konjenital anomalili hastalarımız arasında daha sık olması beklenirken, 20 yıllık sürede kesin tanı vaka sayımız çok azdır. Bunun nedeni ağır vakaların erken dönemde kaybedilmesi ve hafif vakalarda ise ayırıcı tanıda SLOS'nun akla gelmemesinden kaynaklanabilir.

SLOS'lu ağır vakalarda sık görülen mikrosefali, karakteristik yüz görünümü, yarık damak, polidaktili, ayak parmaklarında 2-3 kutanöz sindaktili, konjenital kalp hastalıkları, genitouriner anomaliler ve psikososyal motor gerilik her iki vakamızda da farklı derecelerde bulunmaktadır.

Ülkemizde akraba evliliğinin sıklığı göz önüne alındığında otozomal resesif kalıtılan bu sendromun daha sık görülmesi beklenmektedir. Çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerinde multipl konjenital anomalileri ve psikososyal motor geriliği olan çocuklardan istenen laboratuvar testlerine kolesterol düzeylerinin eklenmesi bulguların ağırlık derecelerindeki farklılıklar nedeniyle tanı koymada güçlük çekilen SLOS'lu vakaları yakalama yüzdesini arttıracak basit bir laboratuvar testidir. Kolesterol düzeyinin iki vakada da olduğu gibi çok düşük düzeyleri, kolesterol metabolizması bozukluğu açısından uyarıcıdır.

SLOS'lu vakaların neredeyse tamamında bulunan ayak 2. ve 3. parmakları arasındaki sindaktili toplumda çok sık rastlanan ve otozomal dominant kalıtılan izole bir minör anomalidir. Kulak önü deri uzantısı (preauricular skin tag) ve kulak önünde çukurlaşma (pit), palpebral fissürlerin yukarı (mongoloid çekim) veya aşağı doğru (antimongoloid çekim) olması, epikantus, hipertelorizm, meme uçlarının içe çöküklüğü, sakral gamze ve çukurlaşmalar ve ayak parmaklarında 2-3 sindaktili gibi minör anomalilerin varlığında belli bir sendroma yönelmeden önce bulguların 1. derece akrabalarda (anne, baba, kardeş vb.) olup olmadığının sorgulanması klinik dismorfolojik yaklaşım için çok önemlidir.

Ayrıca SLOS, Antley Bixler Sendromu, konjenital

adrenal hipoplazi ve kolesterol biyosentezini etkileyen diğer ender hastalıklar (Dezmosterolozis, Latosterolozis, Kondrodizplazi punktata, konjenital hemihiperplazi, iktiyozis, ekstremite defekti/CHILD sendromu, Hidrops, ektopik kalsifikasyon, güve yeniği iskelet displazisi/HEM sendromu) perinatolog ve klinik genetikçilerin ayırıcı tanı listesinde bulunmalıdır<sup>(22)</sup>.

Vaka 1'in antenatal dönemde saptanan belirgin uE3 düşüklüğü literatürde SLOS'lu vakalarda bildirilen bir laboratuvar sonucudur. Bu ender sendromun prenatal dönemde tanınması için üçlü testteki maternal serum uE3 değeri bir marker olarak kullanılabilir. Steroid yapılı bir hormon olan uE3'ün fetoplazental biyosentezinin öncül maddesi kolesteroldür ve kolesterol biyosentezindeki bir enzim eksikliğinin yol açtığı SLOS tanısı için antenatal dönemde uE3 düşüklüğü yararlı olabilir.

uE3 düşüklüğüne ek olarak; mikrosefali, yarık dudak/damak, polidaktili, renal ve genital anomaliler gibi patolojik antenatal ultrason bulguları SLOS için uyarıcı olabilir ve tanıya yönelik enzim, maternal serum veya moleküler tanı testleri planlanabilir.

SLOS'nu antenatal dönemde tanımak amacıyla üçlü tarama testi yardımcı olabilir. SLOS'ndan etkilenmiş 33 gebeliğin üçlü test sonuçlarını derleyen bir çalışmada uE3 değeri ortalama 0.23 MoM (0.00 ila 0.65 MoM), AFP değeri ortalama 0.72 MoM ve HcG değeri ortalama 0.80 MoM olarak saptanmıştır<sup>(23)</sup>. Bu sonuçlara göre MoM sınır değeri olarak 0.65 MoM alındığında tüm SLOS vakaları yakalanabilmekteyken, yalancı pozitif vakaların çoğalacağı vurgulanmıştır. Üçlü testteki tüm parametrelerin yukarıdaki sınırlar dahilinde kullanıldığında HCG değerinin normal sınırlarda olduğu SLOS vakalarının atlanabileceği belirtilmiştir. 0.15 MoM düzeyinin yalancı pozitif vaka sayısını azaltacağı, ancak SLOS vakalarını saptama oranını azaltacağı bildirilmektedir. SLOS'ndan etkilenmiş bu gebeliklerin 29'undan elde edilen verilere göre AFP, uE3 ve HCG ortalama MoM değerleri sırasıyla; 0.72, 0.21 ve 0.76; minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 0.4-2.0 MoM, 0.3-1.0 MoM ve 0.3-1.5 MoM'dur<sup>(24)</sup>. Vaka 1'in üçlü tarama testinde saptanan uE3: 0.16 MoM değeri bu sınır değerlerinde altındadır.

Prenatal ve postnatal dönemdeki bu bulgular göz önünde bulundurularak, SLOS'na tam konma yüzdesi artırılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. **Smith DW, Lemli L, Opitz, JM.** A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *Pediatr* 1964; 64:210-7.
2. **Opitz, JM, Penchaszadeh VB, Holt MC, Spano LM.** Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome bibliography. *Am J Med Genet* 1987; 28:745-50.
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; 68:263-9.
4. **Kelley RI.** Smith-Lemli-Opitz syndrome: mutations and metabolic morphogenesis. (Editorial) *Am J Hum Genet*, 1998; 63:322-6.
5. **Tint GS, Irons M, Elias ER, et al.** Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330:107-13.
6. **Porter E.** Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2008; 16(5):535-41.
7. **Irons M, Elias ER, Salen G.** Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome [letter]. *Lancet* 1993; 341:1414.
8. **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; 50:347-52.
9. **Elias ER and Irons M.** Abnormal cholesterol metabolism in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7:710-4.
10. **Fitzky BU, Witsch-Baumgartner M, Erdel M, Lee JN, Paik YK, Glossmann H.** Mutations in the Delta7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:8181-6.
11. **Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewe S, Lin D, Linck LM, Connor WE.** Mutations in the human sterol delta7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63:55-62.
12. **Waterham HR, Wijburg FA, Hennekam RC, Vreken P, Poll-The BT, Dorland L.** Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations in the 7- dehydrocholesterol reductase gene. *Am J Hum Genet* 1998; 63:329-38.
13. **Tint GS, Salen G, Batta AK, Shefer S, Irons M, Elias ER.** Correlation of severity and outcome with plasma sterol levels in variants of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr* 1995; 127:82-7.
14. **Yu H, Lee MH, Starck L, Elias ER, Irons M, Salen G.** Spectrum of Delta(7)-dehydrocholesterol reductase mutations in patients with the Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1385-91.
15. **Shefer S, Salen G, Honda A, Batta A, Hauser S, Tint GS.** Rapid identification of Smith-Lemli-Opitz syndrome homozygotes and heterozygotes (carriers) by measurement of deficient 7-dehydrocholesterol-delta 7-reductase activity in fibroblasts. *Metabolism* 1997; 46:844-50.
16. **Elias ER, Irons MB, Hurley AD, Tint GS, Salen G.** Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Am J Med Genet* 1997; 68:305-10.
17. **Irons M, Elias ER, Abuelo D.** Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome: results of a multicenter trial. *Am J Med Genet* 1997; 68:311-4.
18. **Azurdia RM, Anstey AV, Rhodes LE.** Cholesterol supplementation objectively reduces photosensitivity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome *Br J Dermatol* 2001; 144(1):143-5.
19. **Starck L, Lövgren-Sandblom A, Björkhem I.** Cholesterol treatment forever? The first Scandinavian trial of cholesterol supplementation in the cholesterol-synthesis defect Smith-Lemli-Opitz syndrome *J Intern Med* 2002; 252(4):314-21.
20. **Jones KL.** Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia: Elsevier, 2006.
21. **Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM.** Syndromes of the Head and Neck. Oxford: Oxford University Press, 2001.
22. **Yu H, Patel SB.** Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet* 2005; 68(5):383-91. Review. Erratum in: *Clin Genet* 2005; 68(6):570.
23. **Bradley LA, Palomaki GE, Knight GJ, et al.** Unconjugated estriol and other maternal serum markers in pregnancies with Smith-Lemli Opitz (RSH) syndrome fetuses. *Am J Med Genet* 1999; 12:82(4):355-8.
24. **Palomaki GE, Bradley LA, Knight GJ, Craig WY, Haddow JE.** Assigning risk for Smith-Lemli-Opitz syndrome as part of 2nd trimester screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 2002; 9(1):43-4.