

Prenatalne rozpoznanie Zespołu Smitha, Lemlego i Opitza – opis przypadku

Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome – case report

Lauda-Świeciak Anna¹, Przybył Barbara², Moszczyńska Katarzyna¹, Skórczewski Jacek¹, Lach Jarosław¹, Szulczyński Jarosław², Ludwikowski Grzegorz^{1,3}, Dubiel Mariusz^{1,3}

¹ Oddział Ginekologii, Położnictwa i Patologii Ciąży Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. E. Warmińskiego w Bydgoszczy

² Oddział Neonatologii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. E. Warmińskiego w Bydgoszczy

³ Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Zespół Smitha, Lemlego i Opitza (SLOS) jest wrodzoną, dziedziczną autosomalnie recesywnie nieprawidłowością metabolizmu cholesterolu, prowadzącą do malformacji wielu narządów. W Polsce jest prawdopodobnie jednym z częstszych schorzeń metabolicznych lecz zmienny obraz kliniczny utrudnia rozpoznanie tego zespołu. Autorzy przedstawiają opis prenatalnego rozpoznania SLOS u płodu z malformacjami wielu narządów przy ujemnym wywiadzie rodzinnym.

Słowa kluczowe: **zespół Smitha, Lemlego i Opitza /
steroidy – metabolizm, błędy wrodzone /
choroby metaboliczne wrodzone / rozpoznanie prenatalne /**

Abstract

Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) is a hereditary, autosomal recessive abnormality of cholesterol metabolism, leading to malformations of multiple organs. It is probably one of the most frequent metabolic disorders but variable clinical presentation makes the diagnosis of the syndrome difficult. The authors of the following work present a case report of prenatal diagnosis of SLOS in fetus with malformations of multiple organs and negative family history.

Key words: **Smith-Lemli-Opitz syndrome / steroid metabolism, inborn errors /
metabolism, inborn errors / prenatal diagnosis /**

Adres do korespondencji:

Anna Lauda-Świeciak
Oddział Ginekologii, Położnictwa i Patologii Ciąży
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. E. Warmińskiego
85-826 Bydgoszcz, ul. Szpitalna 19

Otrzymano: 15.08.2009
Zaakceptowano do druku: 25.09.2009

Lauda-Świeciak A, et al.

Opis przypadku

Do Poradni Genetycznej została skierowana 33-letnia wieloródka w ciąży II w 21 tygodniu z powodu skrócenia kości udowych płodu w badaniu USG.

Wywiad

Badanie podmiotowe, wywiad środowiskowy i rodzinny bez znaczenia klinicznego. Ojciec dziecka 34 lata, zdrowy, wywiad środowiskowy i rodzinny bez znaczenia klinicznego. Z ciąży pierwszej córka 4 lata, zdrowa. Przebieg ciąży powikłany infekcją dróg oddechowych około 10 tygodnia ciąży przebiegającą z gorączką 38°C przez dwa dni, leczoną kwasem askorbinowym z rutozydem. Podaż kwasu foliowego w dawce 0,4mg rozpoczęto 2 tygodnie przed zajściem w ciążę.

Badanie USG wykonane w 21 tygodniu ciąży

Dysmorfia twarzy: nieprawidłowa budowa nosa – podejrzenie proboscis, hipoteloryzm. Podejrzenie holoprosencefalii. Płeć żeńska. (Rycina 1 i 2). Skrócenie kości długich. Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu (biometria płodu odpowiadająca 18 t.c.). Wobec obrazu sugerującego zespół Patau wykonano amniopunkcję genetyczną, jednocześnie pobrano krew na test potrójny.

Test potrójny

Badanie biochemiczne wykazało niskie ryzyko wystąpienia zespołu Downa 1:820 (ryzyko wynikające z wieku 1:620, ryzyko graniczne 1:250) zespołu Edwardsa 1:110 (ryzyko wynikające z wieku 1:6100, przy ryzyku granicznym 1:50) oraz niskie ryzyko wad otwartych OUN i powłok ciała. Szczegółowa analiza testu wykazała znaczne obniżenie stężenia estriolu 1,2nmol/L, co stanowi 0,25MoM.

Amniopunkcja genetyczna

Badanie płynu owodniowego metodą RAPID FISH pozwoliło na wykluczenie najczęstszych trisomii 13, 18 i 21 pary chromosomów. Kariotyp uzyskany z hodowli amniocytów (standardowe barwienie GTG, analiza chromosomów przy rozdzielczości 400 prążków) określono jako prawidłowy męski 46, XY. Badanie biochemiczne płynu na obecność specyficznej acetylocholinesterazy pozwoliło na wykluczenie wad otwartych układu nerwowego i powłok ciała.

Badanie USG wykonane w 25 tygodniu ciąży

Dysmorfia twarzy: nieprawidłowa budowa nosa – podejrzenie pojedynczego nozdrza, hipoteloryzm. (Rycina 3 i 4).

W obrębie czaszki płodu, po stronie lewej, torbiel o wym. 2,6x1,7cm modelująca struktury mózgu. Polidaktylia rąk i stóp. Znacznego stopnia zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu (biometria płodu odpowiadająca 21 t.c.). Niezgodność płci pomiędzy badaniem USG (płeć żeńska), a kariotypem płodu (płeć męska). Ponowna amniopunkcja genetyczna oraz badanie moczu ciężarnej

Wobec niezgodności płci i obniżonego stężenia estriolu ponownie pobrano płyn owodniowy w celu wykluczenia zespołu niewrażliwości na androgeny, delecji regionu SRY oraz zespołu Smitha, Lemlego, Opitza metodą GC/MS. Badanie moczu pacjentki oraz płynu owodniowego na obecność prekursorów cholesterolu potwierdziło kliniczne rozpoznanie SLOS.



Rycina 1.



Rycina 2.



Rycina 3.

Kolejne badania USG wykonywane w odstępach 4 tygodniowych wykazywały, oprócz stwierdzonych wcześniej nieprawidłowości, wykazały pogłębiające się wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu. Poród odbył się w 37 tygodniu ciąży. Urodzono hipotroficznego noworodka o masie ciała 1700g, fenotypowo płci żeńskiej z licznymi anomaliami rozwojowymi.

Badanie przedmiotowe pourodzeniowe noworodka

W badaniu przedmiotowym pourodzeniowym u noworodka stwierdzono liczne malformacje. Dymorfia czaszki z nieprawidłowym kształtem czaszki (wystająca potylica i zwężony wymiar dwuskroniowy, zarośnięte ciemię przednie, tylne szczątkowe). Dymorfia twarzy: nos z pojedynczym nozdrzem, mała cofnięta żuchwa i rozszczep podniebienia twardego. Krótka szyja. Klatka piersiowa wąska z nisko i szeroko rozstawionymi brodawkami sutkowymi. Narządy moczowo-płciowe fenotypowo żeńskie. Dłonie pobrużdżone, palce dłoni krótkie równe, obustronna polidaktylia pozaosiowa (po 6 u obu rąk). Stopy z charakterystyczną dla zespołu SLOS syndaktylią 2 i 3 palca *Y-shaped*, polidaktylia pozaosiowa stóp (u stopy lewej syndaktylia palców V i VI). (Rycina 5, 6, 7).

Stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy wynosiło 20mg/dL. Metodą GC-MS oznaczono stężenia cholesterolu całkowitego – 10,0mg/dL; 7-dehydrocholesterolu – 4,21mg/dL (norma <0,03mg/dL) i 8-dehydrocholesterolu – 5,96mg/dL (norma <0,03mg/dL) uzyskując biochemiczne potwierdzenie rozpoznania SLOS. W trakcie pobytu w Oddziale Neonatologii stan bardzo ciężki. W 10 dobie życia nastąpił zgon noworodka.

Dyskusja

Zespół Smitha, Lemlego i Opitza jest dziedziczną chorobą metaboliczną, przebiegającą z obniżonym stężeniem cholesterolu całkowitego i podwyższonym stężeniem jego prekursorów. U podstaw zaburzenia leży niedobór enzymu ostatniego etapu biosyntezy cholesterolu [5]. Biochemicznymi wykładnikami SLOS jest znacznie obniżony poziom cholesterolu w tkankach (stężenie w surowicy 8-101mg/dl) oraz obecność 7-dehydrocholesterolu [1, 5, 7].

Zespół Smitha, Lemlego i Opitza to rzadki przykład zespołu wad rozwojowych uwarunkowanych monogenowo współistniejących z opóźnieniem psychoruchowym. Zazwyczaj mnogie wady rozwojowe z niepełnosprawnością intelektualną są wynikiem aberracji chromosomalnych [3, 4].

Występowanie w zespole SLO wad wielonarządowych tłumaczy się brakiem cholesterolu niezbędnego do aktywacji białek Sonic hedgehog, indukujących jeden ze szlaków embriogenezy, co wpływa na nieprawidłowe ukształtowanie narządów jamy brzusznej, kończyn oraz układu nerwowego [1].

Rozpiętość objawów od postaci letalnych po łagodne przebiegające z delikatną dymorfią bądź trudnościami w nauce utrudnia postawienie prawidłowej diagnozy zarówno prenatalnie jak i pourodzeniowo. Wynika to z braku objawów patognomicznych dla tego zespołu [1].

Najczęstsze opisywane nieprawidłowości w zespole Smitha, Lemlego i Opitza obejmują: syndaktylię skórną 2 i 3 palca stóp w kształcie Y, nieprawidłowości w budowie zewnętrznych narządów płciowych u chłopców oraz klasyczną dymorfię twarzy z małogłowiem [6, 7].



Rycina 4.



Rycina 5.



Rycina 6.



Rycina 7.

Charakterystyczne są trudności w odżywianiu w postaci znacznie osłabionego lub braku odruchu ssania, wymiotów, zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, prowadzące do znacznego niedoboru masy ciała [1,3].

SLOS jest drugim po mukowiscydozie zaburzeniem metabolicznym [8, 9,10, 11]. Wczesne rozpoznanie zespołu pozwala na wdrożenie leczenia dietetycznego oraz udzielenie rzetelnej porady genetycznej.

Ryzyko powtórzenia się zespołu wynosi 25%. Ponieważ dziecko z zespołem SLO rodzi się najczęściej z ciąży o prawidłowym przebiegu, istotne jest wdrożenie przesiewowej diagnostyki prenatalnej. Obniżony poziom estriolu w surowicy matki powinien skłonić do przeprowadzenia identyfikacji nietypowych metabolitów steroidogenezy płodowej w moczu ciężarnej kobiety lub w płynie owodniowym. Badanie to można wykonać już od 12 tygodnia ciąży. Potwierdzeniem diagnozy jest identyfikacja mutacji genu DHCR7 [2, 3, 4].

Wczesne rozpoznanie choroby umożliwia podjęcie leczenia dietetycznego i uzyskanie poprawy stanu klinicznego [5].

Piśmiennictwo

1. Krajewska-Walasek M, Jezela-Stanek A, Spodar K, [i wsp.]. Zespół Smitha, Lemlego i Opitza - kiedy podejrzewać i jak diagnozować. *Pediatr Pol.* 2006, 81, 403-408.
2. Krajewska-Walasek M, Małunowicz E, Ciara E, [i wsp.]. Najnowsze metody diagnozowania zespołu Smitha, Lemlego i Opitza. *Pediatr Pol.* 2003, 78, 531-536.
3. Krajewska-Walasek M. Zespół Smitha, Lemlego i Opitza w praktyce klinicznej. *Pediatr Pol.* 1996, 71, 873-880.
4. Krajewska-Walasek M. Zespół Smitha, Lemlego i Opitza -rozpoznanie i postępowanie. *Post Neonatal.* 2000, Supl 1, 354-359.
5. Jezela-Stanek A, Krajewska-Walasek M. Leczenie dietetyczne w zespole Smitha, Lemlego i Opitza. *Pediatr Pol.* 2003, 78, 537-541.
6. Dubuisson J, Guibaud L, Combourieu D, [et al.]. Utility of fetal ultrasonography in the prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008, 36, 525-528.
7. Pelluard-Nehmé F, Carles D, Alberti E, [et al.]. Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Ann Pathol.* 2005, 25, 318-321.
8. Tint G, Irons M, Elias E, [et al.]. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med.* 1994, 330, 107-113.
9. Baird P, Anderson T, Newcombe H, [et al.]. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet.* 1988, 42, 677-693.
10. Battaile K, Battaile B, Merkens L, [et al.]. Carrier frequency of the common mutation IVS8-1G>C in DHCR7 and estimate of the expected incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab.* 2001, 72, 67-71.
11. Walencka Z, Baumert M, Paprotny M, [i wsp.]. Zespół Smitha, Lemlego i Opitza - opis przypadku, wczesna diagnostyka. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 242-244.

KONFERENCJA

Sekcja Genetyki Klinicznej Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

Poznań

11 grudzień 2009 rok

●
Zebranie sprawozdawczo-wyborcze

●
Interesujące wykłady

●
**Nowości przydatne w codziennej
praktyce klinicznej**

Organizator Konferencji

Klinika Rozrodczości
Katedry Ginekologii, Położnictwa
i Onkologii Ginekologicznej
Uniwersytetu Medycznego
w Poznaniu

tel: **061 8419-302**

e-mail: **klinrozrod@gpsk.am.poznan.pl**