

# Smith-Lemli-Opitz Sendromlu Olguda uE3 Düşüklüğünün Tanıdaki Yeri

## Low uE3 Level as A Diagnostic Criterion in A Case of Smith-Lemli-Opitz Syndrome

Dr. Ayça Dilruba ASLANGER,<sup>a</sup>  
Deniz AÇARSÖZ,<sup>a</sup>  
Dr. Hülya KAYSERİLİ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Genetik AD,  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 15.07.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.10.2008

*Bu çalışma, VII. Ulusal Prenatal Tanı  
ve Tıbbi Genetik Kongresi (17-20  
Mayıs 2006, Kayseri)'nde poster  
olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr Ayça Dilruba ASLANGER  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Genetik AD, İSTANBUL  
aaslanger@yahoo.com

**ÖZET** Smith-Lemli-Opitz Sendromu (SLOS), kolesterol biyosentezindeki bir enzim eksikliğinin multipl konjenital anomalilere ve mental retardasyona yol açtığı bilinen otozomal resesif geçişli doğumsal metabolizma hastalığıdır. Mikrosefali, bifid/çatallaşmış uvula, her iki elde postaksiyal polidaktili, her iki ayakta ikinci ve üçüncü parmaklar arasında sindaktili ile ürogenital ve kardiyak anomalileri bulunan 26 günlük erkek olguda; total kolesterol düzeyinin alt sınıra yakın, 7 dehidrokolesterol (7-DHC) düzeyinin yüksek bulunması ile SLOS tanısı kondu. SLOS'nda maternal konjuge olmamış serum E3 (uE3) değerinin düşüklüğü gözlenebileceğinden, retrospektif olarak değerlendirilen gebeliğe ait üçlü tarama testinde uE3 değerinin 0.16 MoM olduğu görüldü. uE3 düşüklüğü saptanan gebeliklerde mikrosefali, yarık dudak-damak, polidaktili, renal ve genital anomalilerin varlığında SLOS tanısı ayırıcı tanıda yer almalı ve özgün prenatal tanı yapılmalıdır. Olgu sunumunda uE3 düşüklüğünün nadir görülen sendromlar için anlamlı olduğu ve bulguların ağırlık derecelerindeki farklılıklar nedeni ile tanı koymada güçlük çekilen SLOS'un prenatal dönemde üçlü test ve ultrason bulguları ile tanınabileceğini vurgulanması amaçlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Smith-Lemli-Opitz Sendromu; östriol; kolesterol

**ABSTRACT** Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS), is an autosomal recessive metabolic disorder in which deficiency of an enzyme taking part in cholesterol synthesis leads to congenital anomalies and mental retardation. Twenty-six days old male patient presenting with clinical features of microcephaly, bifid uvula, bilateral postaxial polydactyly, bilateral 2.-3. toe syndactyly, urogenital and cardiac abnormalities was diagnosed as having SLOS with laboratory tests revealing minimally decreased cholesterol and elevated 7-dehydrocholesterol (7-DHC) levels. uE3 level was found to be 0.16 MoM, at lower range retrospectively. In pregnancies, in which decreased uE3 levels are detected, detailed antenatal sonography is indicated. In the presence of microcephaly, cleft lip-palate, polydactyly, renal and genital abnormalities SLOS should be considered in differential diagnosis. Here we report, the importance of decreased uE3 levels in rare syndromes and the fact that SLOS would be diagnosed with triple test results with accompanying and antenatal sonographic findings is underlined.

**Key Words:** Smith-Lemli-Opitz Syndrome; estriol; cholesterol

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2008;18(6):395-9

Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS); ilk kez Smith ve arkadaşları tarafından tanımlanan prenatal ve postnatal gelişme geriliği, orta-ağır derecede mental gerilik, mikrosefali, dismorfik yüz bulguları (bifrontal darlık, ptozis, aşağı çekik palpebral fissürler, basık burun kökü, dışa dönük burun delikleri), yarık damak, bifid uvula, postaksiyel polidaktili, konjenital kalp hastalıkları, ürogenital anomaliler ve ikinci ve üçüncü ayak parmakları arasında sindaktili ile tanınan otozomal resesif geçişli doğumsal

metabolizma hastalığıdır.<sup>1-4</sup> Görülme sıklığı 1/20.000-40.000 olarak belirtilmektedir.<sup>5</sup> Asya ve Afrika kıtasında daha nadir, Kuzey ve Orta Avrupa'da daha sık rastlanmaktadır. Kuzey Amerika popülasyonunda kistik fibroz ve fenilketonüriden sonra en sık rastlanan otozomal resesif hastalıktır.

Kolesterol hücre zarında, safra asitleri, steroid hormonlar, nörosteroidler ve oksisterollerin yapısında bulunur. Santral sinir sistemi (SSS), yüz ve ekstremitelerde gelişiminin rol oynayan "sonic hedgehog (SHH)" sinyal yolağının da kolesterolden etkilendiği öne sürülmektedir.<sup>6</sup> SLOS'nda kolesterol biyosentezinde skualen halkasının oluşumundan sonraki bir basamak olan 7-dehidrokolesterolü (7-DHC) kolesterole çeviren 7-dehidrokolesterol redüktaz (3  $\beta$ -hidroksisterol  $\Delta$ 7 redüktaz; DHCR7) enziminin eksikliği nedeni ile oluşur.<sup>7-9</sup> SLOS olgularında 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> 9 kodlayan ekzonu mevcuttur. Şimdiye kadar hastalıkla ilgili 121'in üzerinde farklı mutasyon tanımlanmıştır. DHCR7 geninin 6-9 ekzonlarının dizi analizi ile olguların yaklaşık %85'inde tanı konulabilir. Hastalıkla DHCR7 genindeki mutasyonlar ile belirgin bir fenotip/genotip ilişkisi bildirilmemektedir. Serum kolesterol düzeyi ile klinik gidiş arasında belirgin bir ilişki olmamasına rağmen, pek çok yaygın serum kolesterol düzeyi ile kliniğin şiddeti arasında ters orantı saptanmıştır.<sup>3,13,14</sup>

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

Prenatal ve perinatal ölümlere neden olabileceği gibi, postnatal dönemde izole mental gerilik veya tek başına davranış problemleri ile karşımıza çıkabilir. Klinik bulguların değişken olması nedeni ile SLOS olgularının 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 ultrasonografi (USG) bulgularının eşlik etmesi halinde, nadir görülen bu sendrom antenatal dönemde bile tanınabilir.

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

Tedavide; kolesterol desteği somatik büyümeyi hızlandırmakta ve enfeksiyon sıklığını azaltmaktadır. Bu sunumda; yenidoğan döneminde dismorfik bulgular ve konjenital anomalileri ile klinik tanı alan ve biyokimyasal testler ile tanısı kesinleşen bir SLOS olgusunun, antenatal ve postnatal bulgularını irdelemeyi amaçladık.

## OLGU SUNUMU

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

Olgumuzun antenatal dönemde özel bir merkezde yapılan USG değerlendirmesinde anomali tariflenmemektedir. Ancak üçlü tarama testinde artmış kromozom anomalisi riski nedeni ile aileye amniyosentez işlemi önerildiği ve girişimin üç kez genel anestezi altında denemesine rağmen başarılı olunamadığı öğrenildi.

Olgu makat prezentasyonu nedeni ile sezaryenle 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 nedeni ile 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). Genel durumu iyi,

etrafla ilgili ve göz kontağı kurabiliyordu. Belirgin mikrosefali, frontal bölgede ikinci saç düğümü ve bitemporal bölgede basıklık, minimal proptozis ve sınırda düşük ve geriye yerleşimli kulakları vardı. Jinjivada ikincil alveoler çıkıntı, dar ve yüksek damak, yumuşak damakta "V" şeklinde yarıklanma ve mikrognati mevcuttu (Resim 1). 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 ve her iki ayakta ikinci ve üçüncü parmaklar arasında kutanöz sindaktili vardı (Resim 1). Genital muayenesinde skrotum hipoplazik, testisler solda 2 cc, sağda palpe edilemedi. Mikropenis ve glandüler hipospadias mevcuttu. Nörolojik muayenesinde baş kontrolü yoktu. Yenidoğan refleksleri alınıyordu. Tonus normaldi.

Ürogenital USG değerlendirilmesinde sağ renal agenezi ve sağ kriptorşidi, ekokardiyografi 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: 1/420 ve trizomi 18 riski 1/506. Postnatal ölçülen serum total kolesterol 59 mg/dL



**RESİM 1:** SLOS tanılı olguda mikrosefali, dismorfik yüz bulguları (bitemporal bölgede basıklık, minimal proptozis, mikrognati ve sınırda düşük/geriye yerleşimli kulaklar), sağ elde postaksiyel postminimi ve sol elde postaksiyel polidaktili görülmektedir.

(50-100) idi. Serum kolesterol konsantrasyonunun alt sınıra yakın olması ve üçlü testte estriol düşüklüğü saptanması kolesterol biyosentez bozukluğu ile uyumlu idi. Kesin tanı amacıyla istenen 7-DHC düzeyi 514 umol/L (< 10) yüksek bulunarak tanı kesinleşmiş oldu. Olgudan ileride DHCR7 geninde moleküler çalışmalar için DNA bankalandı. Bilgilendirilmiş onay formu DNA bankalanması ve olgunun bulgu ve fotoğraflarının tıbbi yayınlar içinde kullanılabilmesi için aileye imzalatıldı.

Olgunun tedavi izleminde üçüncü aydan itibaren kolesterol destek tedavisi (Kolestin toz) başlanarak kolesterol düzeyi yüksek diyet ile beslenmesi önerildi. Kontrol kolesterol değerleri normal olan olgumuz fizik tedavi ve bireysel eğitim alıyor. Psikososyal motor gelişim öyküsünde 18 aylıkken desteksiz oturmaya ve hecelemeye başladığı öğrenildi. İki yaş beş aylıkken Denver II gelişim testinde kişisel sosyal 12 ay, ince devinsel dokuz ay, dil dokuz ay ve kaba devinsel 10 ay ile uyumlu bulundu.

## TARTIŞMA

Ülkemizdeki SLOS'nun insidansı birçok otozomal resesif hastalıkta olduğu gibi bilinmemektedir. Bu sendromun; multipl konjenital anomali ve mental retardasyonlu seçilmiş bir popülasyonun oluşturduğu hastalarımız arasında daha sık olması beklenirken, 20 yıllık sürede kesin tanı üç olgunun varlığı; ağır vakaların erken dönemde kaybedilmesi ve hafif vakalarda ayırıcı tanıda SLOS'nun akla gelmemesinden kaynaklanabilir.

Bu nadir sendromun prenatal dönemde tanınması için üçlü testteki maternal serum uE3 değeri bir marker olarak kullanılabilir. Steroid yapılı bir hormon olan uE3'ün fetoplantal biyosentezinin öncül maddesi kolesteroldür ve kolesterol biyosentezindeki bir enzim eksikliğinin yol açtığı SLOS tanısı için antenatal dönemde uE3 düşüklüğü yararlı olabilir.

uE3 düşüklüğü saptanması halinde annenin deksametazon veya benzeri bir ilaç kullanımı sorgulanmalı, SLOS, Antley Bixler Sendromu, konjenital adrenal hipoplazi ve kolesterol biyosentezini etkileyen diğer nadir hastalıklar (dezmosterolozis, latosterolozis, kondrodizplazi punktata, konjenital

hemihiperplazi, iktiyozis, ekstremitte defekti/CHILD sendromu, hidrops, ektopik kalsifikasyon, güve yeniği iskelet displazisi/HEM sendromu) patolojik USG bulgusu varlığında perinatolog ve klinik genetikçilerin ayırıcı tanı listesinde bulunmalıdır.<sup>16</sup> Fetusun cinsiyeti belirlenmeli; erkek fetus varlığında patolojik ultrason bulgusu saptanmaz ise X'e bağlı iktiyozis ilk planda düşünülmeli ve aile iktiyozisten etkilenen erkekler açısından sorgulanmalı ve diğer kronik deri hastalıkları için postnatal dermatoloji konsültasyonu planlanmalıdır. Ayrıca gebelikte olası intrauterin mort fetalis (IUMF) riski olduğu aileye anlatılmalıdır.

Maternal serum AFP, hCG ve uE3'ün anormal düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi araştıran güncel yayınlar bildirilmektedir.<sup>17</sup> uE3 düşüklüğü ile ilgili 120 binin üzerinde gebenin tarandığı büyük bir çalışmada; şüpheli sonuçları olan gebelikler dışlandığında %0.08 gebelikte (103) açıklanmayan uE3 düşüklüğü (< 0.15MoM) saptanmıştır. Olguların izleminde gebeliklerin %39'unda IUMF saptanmış. IUMF olgularının AFP değerlerinin pozitif olduğu grupta (%57) AFP'nin negatif olduğu gruba (%6) göre belirgin bir fark gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, uE3 düşüklüğü saptanan sağlıklı yenidoğan erkeklerde ise iktiyozis ve seboreik dermatit, egzama gibi kronik deri hastalıkları yüksek oranda saptanmıştır. SLOS ise toplam iki olguda gözlenmiş, bu oran SLOS sıklığı ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuş ve bu durum SLOS'nun klinik olarak değişken bulguları ile ilişkilendirilmiştir.<sup>18</sup>

SLOS'nu antenatal dönemde tanımak amacıyla MoM sınır değerinin belirlenmesine yönelik ça-

lışmalar ve istatistiksel veriler yayınlanmaktadır.<sup>19-21</sup> SLOS'ndan etkilenmiş 33 gebeliğin üçlü test sonuçlarını derleyen bir çalışmada uE3 değeri ortalama 0.23 MoM (0.00-0.65 MoM), AFP değeri ortalama 0.72 MoM ve HcG değeri ortalama 0.80 MoM olarak saptanmıştır.<sup>19</sup> Bu sonuçlara göre MoM sınır değer olarak 0.65 MoM alındığında tüm SLOS olguları yakalanabilmekteyken, yalancı pozitif olguların çoğalacağı vurgulanmıştır. Üçlü testteki tüm parametrelerin yukarıdaki sınırlar dahilinde kullanıldığında HCG değerinin normal sınırlarda olduğu SLOS olguların atlanabileceği belirtilmiştir. 0.15 MoM düzeyinin yalancı pozitif olgu sayısını azaltacağı, ancak SLOS olgularını 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>20</sup> Bizim olgumuzda saptanan uE3: 0.16 MoM değeri bu sınır değerlerin arasındadır.

uE3 düşüklüğüne ek olarak; mikrosefali, yarıkdudak/damak, polidaktili, renal ve genital anomaliler gibi patolojik USG bulguları SLOS için uyarıcı olabilir ve tanıya yönelik enzim, maternal serum veya moleküler tanı testleri planlanabilir. Çocuk nörolojisi, metabolizma ve klinik genetik polikliniklerinde postnatal dönemde bile bulguların ağırlık derecelerindeki farklılıklar nedeni ile tanı koymada güçlük çekilen SLOS'na prenatal dönemde üçlü test ve USG bulguları ile tanı konabilir ve böylece SLOS olgularına tanı konma yüzdesi artırılabilir.

## KAYNAKLAR

- Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A Newly Recognized Syndrome of Multiple Congenital Anomalies. *J Pediatr* 1964;64:210-7.
- Opitz JM, Penchaszadeh VB, Holt MC, Spano LM. Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome bibliography. *Am J Med Genet* 1987;28:745-50.
- 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.
- Kelley RI. RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: mutations and metabolic morphogenesis. *Am J Hum Genet* 1998;63:322-6.
- Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:107-13.
- Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2008;16:535-41.
- Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK. Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Lancet* 1993; 341:1414.
- Irons M, Elias ER, Tint GS, Salen G, Frieden R, Buie TM, 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, 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, et al. Mutations in the Delta7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8181-6.
11. Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, Lin D, Linck LM, Connor WE, et al. 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, et al. 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, 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.
14. Yu H, Lee MH, Starck L, Elias ER, Irons M, Salen G, et al. 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, et al. 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. Yu H, Patel SB. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet* 2005;68:383-91.
17. Köse D, Tuğrul S, Saya R, Yıldırım G, Oral Ö. [The Role of Triple Test in Determining the Pregnancy Complications]. *Türkiye Klinikleri Jinekolo Obst* 2003;13:3748.
18. Schoen E, Norem C, O'Keefe J, Krieger R, Walton D, To TT. Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith-Lemli-Opitz syndrome and other fetal conditions. *Obstet Gynecol* 2003;102:167-72.
19. Bradley LA, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, Opitz JM, Irons M, et al. Unconjugated estriol and other maternal serum markers in pregnancies with Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome fetuses. *Am J Med Genet* 1999;82:355-8.
20. 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;9:43-4.
21. Craig WY, Haddow JE, Palomaki GE, Roberston M. Major fetal abnormalities associated with positive screening tests for Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Prenat Diagn* 2007; 27:409-14.