

A koleszterin-bioszintézis veleszületett zavara: a Smith–Lemli–Opitz-szindróma

Koczok Katalin dr.¹ ■ V. Oláh Anna dr.² ■ P. Szabó Gabriella dr.³
Oláh Éva dr.³ ■ Török Olga dr.⁴ ■ Balogh István dr.¹

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

¹Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetikai Tanszék, ²Laboratóriumi Medicina Intézet,

³Gyermekegyógyászati Intézet, ⁴Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen

A Smith–Lemli–Opitz-szindróma monogén, autoszomális recesszív módon öröklődő, mentális retardációval járó többszörös malformatív szindróma. A kórkép kialakulását a koleszterin-bioszintézis utolsó lépését katalizáló enzim, a 7-dehidrokoleszterin-reduktáz defektusa okozza. A szerzők a nemzetközi irodalom áttekintésével a szindróma patofiziológiájáról, epidemiológiai vonatkozásairól, klinikai megjelenéséről (tünetek, intellektus, fejlődés, életkori sajátosságok), diagnosztikájáról és kezeléséről adnak áttekintést. 2004 óta Magyarországon 14 beteg került felismerésre, amely a becült incidenciadatok alapján a kórkép jelentős aluldiagnosztizáltságára utal. A 7-dehidrokoleszterin-reduktáz enzim elégtelen működése miatt a vérben és a szövetekben alacsony koleszterin- és magas 7-dehidrokoleszterin-koncentráció mérhető, amely utóbbi kimutatása szükséges a diagnózis felállításához. Molekuláris genetikai vizsgálattal lehetséges a kóroki mutációk azonosítása és a praenatalis diagnosztika. A klinikai kép rendkívül változatos, a leggyakoribb tünet a 2–3. lábujjak kötőszövetes összenövése. A jelenlegi terápia a koleszterin pótlása, azonban a legújabb eredmények a 7-dehidrokoleszterinből keletkező oxidatív származékok kóroki szerepére utalnak, és ez a megfigyelés az antioxidánsok potenciális terápiás hatékonyságát veti fel. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(42), 1695–1702.

Kulcsszavak: Smith–Lemli–Opitz-szindróma, 7-dehidrokoleszterin, 7-dehidrokoleszterin-reduktáz

Inborn error of cholesterol biosynthesis: Smith–Lemli–Opitz syndrome

Smith–Lemli–Opitz syndrome is an autosomal recessive mental retardation and multiple malformation syndrome caused by deficiency of the 7-dehydrocholesterol reductase, the enzyme catalyzing the last step in cholesterol biosynthesis. The authors summarize the pathophysiology, epidemiology, clinical picture, diagnostics and therapy of the disease based on a review of the international literature. Since 2004, fourteen patients have been diagnosed with Smith–Lemli–Opitz syndrome in Hungary, which suggests an underdiagnosis of the disease based upon estimated incidence data. Due to deficiency of the 7-dehydrocholesterol reductase, serum cholesterol concentration is low and 7-dehydrocholesterol concentration is elevated in blood and tissues; the latter being highly specific for the syndrome. Detection of disease-causing mutations makes the prenatal diagnosis possible. The clinical spectrum is wide, the most common symptom is syndactyly of the second and third toes. Standard therapy is cholesterol supplementation. Recent publications suggest that oxidative compounds of 7-dehydrocholesterol may play a role in the pathophysiology of the disease as well.

Keywords: Smith–Lemli–Opitz syndrome, 7-dehydrocholesterol, 7-dehydrocholesterol-reductase

Koczok, K., V. Oláh, A., P. Szabó, G., Oláh, É., Török, O., Balogh, I. [Inborn error of cholesterol biosynthesis: Smith–Lemli–Opitz syndrome]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(42), 1695–1702.

(Beérkezett: 2015. július 3.; elfogadva: 2015. augusztus 6.)

Rövidítések

β-HCG = béta humán choriogonadotropin hormon;
7-DHC = 7-dehidrokoleszterin; 8-DHC = 8-dehidrokoleszterin;
DHCR7 = 7-dehidrokoleszterin-reduktáz enzim/gén;
GC-MS = gázkromatográfia-tömegspektrometria; HGMD =

(Human Gene Mutation Database) Humán Gén Mutációs Adatbázis; HMG-CoA reduktáz = hidroxi-metilglutaril koenzim A reduktáz; SLO-szindróma = Smith–Lemli–Opitz-szindróma

A Smith–Lemli–Opitz- (SLO-) szindróma monogénes, autoszomális, recesszív módon öröklődő, mentális retardációval járó malformatiós szindróma, amelyet 1964-ben írt le *Smith, Lemli és Opitz* három fiúgyermek esete alapján, akiknél jellegzetes arcdysmorphia, mentális retardáció, microcephalia, széles alveolaris szegélyek, megkésett fejlődés, táplálási nehézség és hypospadiasis volt megfigyelhető [1].

Harminc éven át a betegség diagnózisa kizárólag a klinikai tüneteken alapult. 1993-ban és 1994-ben SLO-szindrómás betegekben igen alacsony koleszterin- és emelkedett 7-dehidrokoleszterin- (7-DHC-) értékeket észleltek [2, 3]. Egy évvel később írták le, hogy a biokémiai eltérések hátterében a koleszterin-bioszintézis utolsó lépését katalizáló enzim, a 7-dehidrokoleszterin-reduktáz (DHCR7) defektusa áll [4]. Az enzimblokk következtében alacsony koleszterinszint, magas 7-DHC- és izomer formája, 8-dehidrokoleszterin- (8-DHC-) koncentráció mérhető a vérben és a szövetekben. Az SLO-szindróma biokémiai hátterének felfedezése megdőntötte az addig fennálló dogmát, miszerint metabolikus betegség nem vezet veleszületett malformatiós szindróma kialakulásához.

1998-ban a DHCR7 enzimet kódoló gén klónozása lehetővé tette a molekuláris genetikai diagnosztikát [5, 6, 7, 8]. A DHCR7 gén (kromoszomális lokalizáció: 11q12-13) kódoló régiója 9 exonba rendeződik és egy 54,5 kDa molekulatömegűnek becsült, 475 aminosavból álló fehérjét kódol [9]. Jelenleg több mint 160, SLO-szindrómát okozó mutáció ismert a Humán Gén Mutációs Adatbázis (HGMD, 2015.1) szerint.

A koleszterin számos fontos biológiai funkcióval rendelkezik. A sejtmembrán úgynevezett lipid „tutajainak” (raft) alkotóeleme, amelyek speciális, fehérjékben és lipidekben gazdag membrán mikrodomének számos biológiailag fontos funkcióval, mint membrántranszport folyamatok és szignáltranszdukció. A koleszterin a myelinhiüvely kialakításában is részt vesz. Előanyaga a szteroidhormonoknak, epesavaknak és neuroaktív szteroidoknak is. A koleszterin embrionális fejlődésben és morfogenezisben játszott szerepe nagy valószínűséggel hozzájárul a betegség kialakulásához [9].

A DHCR7-expresszió ubiquitaer jellege mellett a koleszterinszintézis legnagyobb mértékű a mellékvesében, a herében, a májban és az agyban [9]. A teljes test koleszterintartalmának 25%-át az agyban (myelin) található koleszterin képezi, amelynek szabályozása a perifériás koleszterinregulációtól független [10].

Az SLO-szindróma patofiziológiai háttere összetett, jelenleg is intenzív kutatások tárgyát képezi és csak részben tisztázott. A kórképre jellemző, több szervrendszert érintő, szerteágazó tünetekért más veleszületett anyagcsere-betegségekhez hasonlóan, feltehetően az enzimblokk előtt felszaporodó közti termék, a 7-DHC és izomerje, a 8-DHC, valamint a csökkent mennyiségű végtermék, a koleszterin együttesen felelősek [11].

A 7-DHC a koleszterintől csupán egy, a szterolgyűrű 7–8. szénatomja között lévő kettős kötésben különbözik, mégis a sejtmembránba való beépülése megváltoztatja a lipidraftok protein-összetételét, a sejtmembrán struktúráját és funkcióját [12, 13]. A 7-DHC helyettesítő szerepe a koleszterin egyéb funkcióit illetően nem teljes mértékben ismert. Az emelkedett koncentrációban lévő 7-DHC és annak metabolitjai ugyanakkor toxikus hatást fejtenek ki a sejtre: a 7-DHC csökkenti az intracelluláris koleszterintranszportot [14], és a hidroximetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktáz fokozott degradációjához vezet [15].

A legújabb kutatások szerint a 7-DHC a legkönnyebben oxidálható lipidmolekula. A lipidperoxidáció során számos oxiszterol keletkezik belőle, amelyek feltételezhetően kóroki szerepet játszanak a szindrómában megfigyelhető központi idegrendszeri tünetek kialakulásában [16, 17, 18].

Epidemiológia

A betegség leggyakoribb Észak- és Közép-Európában, míg extrém ritka Ázsiában és Afrikában. Becsült incidenciája különböző populációkban változó, 1:10 000–1:70 000 [19]. A leggyakoribb SLO-szindrómát okozó mutáció (c.964-1G>C) hordozógyakorisága körülbelül 1%-ra tehető, amely eltérés a kórképet okozó allélek mintegy 30%-áért felelős. Mindezek alapján igen magas hordozógyakoriság feltételezhető (1:30) [20]. Az új generációs DNS-szekvenálási technika az utóbbi időben új adalékokkal szolgált a (patogén) mutációk prevalenciáját illetően. Egy amerikai adatelemzés, amely 17 836 kromoszómaanalízisen alapul, a heterozigóta formában hordozott patogén DHCR7-mutációk arányát összesen 1,01%-ra teszi, ami a betegség incidenciáját 1/39 125 terhességben állapítja meg [21]. E tanulmány limitációja az, hogy nem ismert a vizsgált egyének etnikai háttere, valamint bizonyos adatrészek esetében alacsony volt a DNS-szekvenálás mélysége, amely esetben a ritka variánsok detektálása nem megfelelő.

A magas hordozófrekvenciát az alapító hatással (bizonyos mutációk egy adott populációban való gyakoribb előfordulásával) és a heterozigóták szelekciós előnyével magyarázzák. Utóbbiban szerepet játszhatott a D-vitamin fokozott keletkezése a bőrben lévő előanyagából, a 7-DHC-ből, amely nemcsak az angolkór kialakulásával, hanem az autoimmun betegségek fellépésével és bizonyos kórokozókkal szemben is védeltséget jelent. A 7-DHC nagyobb arányú jelenléte a sejtmembránban csökkentheti a fogékonyságot a hepatitis B-vírussal és a mycobacteriumokkal szemben [22, 23].

Számos tanulmány szerint a hordozógyakoriság alapján becsült incidencia magasabb, mint a tényleges incidencia. Ez a különbség leginkább a súlyosan érintett magzatok praenatalis/perinatalis elhalálzásából, kisebb mértékben a betegség aluldiagnosztizáltságából, illetve a hordozók csökkent fertilitásából adódhat [24, 25].

1. táblázat | A Smith–Lemli–Opitz-szindróma klinikai tüneteinek összefoglalása [11, 19, 28]

Craniofacialis eltérések Microcephalia Keskeny homlok Felfelé néző orrnyílások Széles orrgyök Kicsi alsó állkapocs Ptosis Epicanthusredő Alacsonyan ülő, hátrafelé rotált fülek	Orális manifesztáció Magasan ívelt, keskeny kemény szájpad Szájpadhasadék Bifid uvula Zsúfolt fogazat Széles alveolaris szegélyek
Központi idegrendszeri érintettség Agykamratágulat Hiányzó vagy hypoplasias corpus callosum Cerebellaris hypoplasia Hypoplasias frontalis lebeny, holoprosencephalia Mentális retardáció	Vázrendszeri eltérések Postaxialis polydactylia Tenyéren harántbarázda 2. és 3. lábujj kötőszövetes összenövése
Cardiovascularis rendellenességek Atrioventricularis septumdefektus Ductus arteriosus persistens	Urogenitalis eltérések Renalis hypo-/aplasia Fiúgyermek esetén nem egyértelmű/női genitálék Hypospadiasis Cryptorchismus
Légzőszervi érintettség Abnormális tüdőlebenyezettség Tüdőhypoplasia Laryngealis és trachealis porcok eltérései Alvási apnoe	Gastrointestinalis rendszer Pylorus stenosis Intestinalis dysmotilitas Aganglionosis a vastagbélben Obstipatio Nyelési/táplálási nehézségek Gastrooesophagealis reflux Dys- vagy aplasiás epehólyag Cholestasis
Viselkedés Gyakori autisztikus jegyek Hiperreaktivitás Önbántalmazó magatartás	Bőr Eltérő mértékű fotoszenzitivitás Ekcéma

Az SLO-szindrómában érintett családokban a magzati halálozás és a spontán vetélés gyakorisága kétszerese az átlagpopulációénak [26].

Fenotípusos jellemzők

Az SLO-szindróma rendkívül széles klinikai spektrumának megismerését a ma már rendelkezésre álló biokémiai és molekuláris genetikai diagnosztika tette lehetővé. A fenotípusos jegyek – az egészen enyhe tünetektől (viselkedési zavar, enyhe mentális retardáció) a praenatalis/perinatalis elhalálozáshoz vezető, több szervrendszert érintő rendellenességek jelenlétéig – rendkívül változatosak lehetnek. A klinikai tünetek valamennyi szervrendszert érinthetik, amelyeket az 1. táblázatban foglalunk össze.

A leggyakoribb rendellenesség, amely a betegek több mint 95%-ában jelen van, a 2. és 3. lábujj részleges összenövése, syndactyliája (1. ábra). Fiúgyermekben a genitá-



1. ábra | A 2. és 3. lábujj kötőszövetes összenövése (syndactyliája) a Smith–Lemli–Opitz-szindrómás betegek több mint 95%-ában jelen van



2. ábra | Fiúgyermekben gyakoriak a genitálék különböző abnormalitásai, mint a micropenis és a hypospadiasis

lek eltérései igen gyakoriak, megjelenhetnek micropenis, különböző fokú hypospadiasis (2. ábra), bizonytalan vagy női külső genitálék formájában.

Jellegzetes az SLO-s arcdysmorphia (microcephalia, ptosis, micrognathia, előretéktű orrnyílások, széles orrgyök, dysplasticus fülkagyló), amely a kor előrehaladtával és enyhe esetekben kevésbé kifejezett lehet. Az arcdysmorphia mértéke jó korrelációt mutat a biokémiai és egyéb fizikális eltérésekkel [11] (3–6. ábra).

A betegség súlyosságának megállapítása pontozási rendszer alapján történik, amelyet Bialer és munkatársai fejlesztettek ki 1987-ben [27], majd Kelley és Hennekam 2000-ben módosították. A különböző szervrendszerek érintettsége alapján a betegség három súlyossági fokozata különíthető el: enyhe (<20 pont), típusos/klasszikus (20–50 pont) és súlyos (>50 pont) [28]. A biokémiai paraméterek közül a szérumszint fordított korrelációt mutat a betegség súlyosságával [29].



3–6. ábra

A jellegzetes SLO-arc: microcephalia, keskeny homlok, felfelé néző orrnyílások, széles orrgyök, micrognathia, ptosis, alacsonyan ülő, hátrafelé rotált fülek. Enyhe esetekben és a kor előrehaladtával az arcvonások kevésbé szembetűnőek lehetnek

Intellektus, viselkedés, fejlődés

Az SLO-szindrómás betegeket többnyire fejlődésbeli elmaradás jellemzi. A mentális retardáció rendkívül változó mértékű lehet, egyes esetekben közel normális intelligenciahányadost figyeltek meg igazolt DHCR7 génmutációk és emelkedett 7-DHC jelenléte mellett [19]. Gyakori a szenzoros hiperreaktivitás, a különböző ingerekre (vizuális, auditoros) adott felfokozott válaszreakció. A betegek többségére jellemző különböző mértékű agresszivitás és önbántalmazás, amely utóbbi a kar és a kéz harapdálásában, a fej különböző felszínekhez való odaütögetésében nyilvánul meg. Az SLO-szindróma gyakran autisztikus magatartászavarral társul (~50%-ban) [30].

Jellemző a súlyos alvászavar, ami az alvásigény igen kifejezett csökkenésében (ez egyes esetekben csupán 2–3 óra éjszakai alvást jelent), elalvási nehézségben és gyakori ébredésekben nyilvánul meg [31].

A betegség természetes lefolyása és életkori sajátosságai

Az újszülött- és csecsemőkor gyakori problémái között szerepel a nagyfokú táplálási nehezítettség, amelyet szopási, nyelési nehézségek és gyakori hányás jellemez, a darabos ételek bevezetése gyakran kivitelezhetetlen. A fent említetteket súlyosbíthatja szájpadhasadék jelenléte. A betegek több mint felében végül gastrostomán keresztül táplálás szükséges.

A gastrooesophagealis reflux háttérében általában a veleszületetten kisméretű gyomor, pylorusstenosis és intestinalis motilitászavar áll, de nem elhanyagolható azon esetek száma sem, amikor a reflux okaként tej- vagy szójaallergia szerepel.

Súlyos fenotípus esetén újszülöttkorban elektroliteltérések és hypoglykaemia jelentkezhetnek a mellékvesekéreg elégtelen működése miatt.

A csecsemőkor jellemző tünete a súlyos fokú hypotonia, amely főleg centrális eredetű, bár az izmok hypoplasziája is hozzájárul. A 2. életévtől az izomhypotonia javul és normotoniássá válik az izomzat. Későbbi életkorban az izomtónus fokozódik és az önálló mozgásra képtelen gyermekekben gyakorivá válnak az ízületi kontraktúrák. A háttérben az extrapiramidális rendszer nem megfelelő működése feltételezhető.

Az SLO-szindrómás betegek születési súlya általában kicsi és növekedésük üteme elmarad kortársaikétól a megfelelő kalóriabevitel ellenére, ami a növekedésbeli elmaradás genetikai alapját sejteti („genetikai hypotrophia”). A táplálási nehezítettség gyermekkorban is jellemzően megmarad, gyakori az obstipatio. A betegség súlyosságától függően a testmagasság, testsúly és a fejkörfogató változó mértékben csökkentek a normáltartományhoz viszonyítva [19, 28]. Az SLO-szindrómában alkalmazható percentilgörbék már elérhetőek a klinikusok számára [32].

Mind csecsemő-, mind korai gyermekkorban gyakoriak a különböző infekciók (otitis media, felső légúti infekciók, pneumonia), súlyos esetekben előfordulhat infekció okozta haláleset, amelynek hátterében rendszerint mellékvesekéreg-elégtelenség vagy az immunrendszer rendellenessége áll.

A fényérzékenység, néha igen súlyos megjelenésű ekcéma sem ritka [19, 28].

Biokémiai diagnosztika

A klinikai tünetek alapján felmerülő SLO-szindróma esetén elsőként biokémiai tesztek elvégzésére kerül sor. A koleszterinszint általában alacsony, de lehet normális is, fontos korspecifikus referenciatartomány használata (2. táblázat). A szindrómára nagymértékben specifikus az emelkedett 7-DHC-koncentráció a szérumban [11], kimutatása lehetséges UV spektrofotometriás [33] vagy gázkromatográfiás-tömegspektrometriás (GC-MS) módszerrel [34].

A betegség molekuláris genetikája – mutációs spektrum

A Smith–Lemli–Opitz-szindróma kialakulásáért a DHCR7 enzimet kódoló gén mutációi felelősek [5, 6, 7, 8], emelkedett 7-DHC-koncentráció esetén a betegséget okozó mutációk kimutatása molekuláris genetikai

módszerrel lehetséges, amely a teljes kódolórégió nukleotidsorrendjének meghatározásával (DNS-szekvenálás) történik. A kódoló szakasz (exonok) és az exon-intron határok bázissorrendjének meghatározásával a betegek mintegy 95%-ában detektálható kóroki mutáció [11]. Leggyakoribb az aminosavcsere okozó (misszensz) mutációk jelenléte, korai terminációs kodon beépülését okozó (nonszensz), az mRNS érését befolyásoló (úgynevezett „splicing”) és kis skálájú deletiók, inszerciók mellett. A mutációk a génben bárhol előfordulhatnak, némelyek csak egy/néhány betegben mutathatók ki, míg más eltérések bizonyos populációkban gyakran megfigyelhetők az alapító hatásnak köszönhetően. Mintegy öt mutáció (p.Thr93Met, p.Trp151*, p.Arg404Cys, p.Val326Leu, c.964-1G>C) tehető felelőssé a betegséget okozó allélok közel 60%-ért, amelyek közül a c.964-1G>C splicingot befolyásoló mutáció önmagában átlagosan 30%-ban fordul elő [11]. Más monogén betegségekhez hasonlóan itt is megfigyelhető, hogy az egyes populációkban különböző a mutációs spektrum, és az egyes mutációk gyakorisága is a földrajzi elhelyezkedéstől függően eltérő [35].

SLO-szindróma esetén a genotípus-fenotípus összefüggés vizsgálata gyenge korrelációt mutat, kivétel, hogy a legsúlyosabb klinikai kép (akár magzati vagy perinatalis halálozás) két null-allélt eredményező mutáció esetén fordul elő, amely genotípus az enzimaktivitást közel nullára csökkenti [9]. A gyakori összetett heterozigotáság és az azonos genetikai hátterű betegek alacsony száma

2. táblázat | A magyarországi SLO-szindrómás betegek genotípusa, a klinikai megjelenés súlyossága, a kezelés előtti 7-DHC- és koleszterinszintek

Betegek	Genotípus	Fehérjeszintű hatás	Súlyossági pontérték ^a	7-DHC <0,15 mg/L ^b	Koleszterin 0–1 év: >1,3, >1 év: 2,8–5,2 mmol/L ^b
1	c.[964-1G>C];[964-1G>C]	Olvasási keret eltolódása	55-S	109	0,31
2	c.[964-1G>C];[1190C>T]	Olvasási keret eltolódása/p.Ser397Leu	50-T	302	1,4
3	c.[964-1G>C];[1190C>T]	Olvasási keret eltolódása/p.Ser397Leu	40-T	253	1,08
4	c.[964-1G>C];[1190C>T]	Olvasási keret eltolódása/p.Ser397Leu	55-S	174	0,58
5	c.[452G>A];[740C>T]	p.Trp151*/p.Ala247Val	10-E	130	3,47
6	c.[976G>T];[374A>G]	p.Val326Leu/p.Tyr125Cys	40-T	205	2,1
7	c.[730G>A];[976G>T]	p.Gly244Arg/p.Val326Leu	40-T	155	0,72
8	c.[326T>C];[452G>A]	p. Leu109Pro/p.Trp151*	30-T	126	0,77
9	c.[1295A>G];[1328G>A]	p.Tyr432Cys/p.Arg443His	15-E	217	2,0
10	c.[452G>A];[976G>T]	p. Trp151*/p.Val326Leu	20-T	156	1,57
11	c.[725G>A];[452G>A]	p.Arg242His/p.Trp151*	55-S	215	0,8
12	c.[452G>A];[1295A>G]	p.Trp151*/p.Tyr432Cys	20-T	274	1,47
13	c.[452G>A];[?]	p. Trp151*/?	15-E	87	2,44

A Magyarországon jelenleg ismert SLO-szindrómás betegekből (összesen 14) az elsőként diagnosztizált beteg a táblázatban nem szerepel, mivel genetikai vizsgálata nem Magyarországon történt. A részletes esetleírás a [37] számú publikációban található.

^a E = enyhe, T = típusos, S = súlyos.

^b Korspecifikus referenciatartomány.

A táblázatot a kiadó engedélyével mutatjuk be (S. Karger, Medical and Scientific Publishers, forrás: Balogh et al., Mol. Syndromol., 2012, 3(5), 215–222.).

nehezíti a genotípus-fenotípus összefüggés vizsgálatát. A szakirodalomból ismert, hogy azonos genotípussal rendelkező betegek esetén a klinikai kép az enyhétől az egészen súlyosig terjedhet. Ez a megfigyelés azt valószínűsíti, hogy számos még nem ismert, illetve részben ismert módosító génhatás, epigenetikai és környezeti faktor tehető felelőssé a nagyfokú fenotípusbeli variabilitásért [11].

Laboratóriumunkban 2004 óta végezzük az SLO-szindróma biokémiai, és 2008 óta a betegség molekuláris genetikai diagnosztikáját. Jelenleg 14 SLO-szindrómás beteg (13 család) ismert Magyarországon [36, 37]. Az általunk diagnosztizált esetekre vonatkozóan a genotípus, annak fehérjeszintű hatása, a kezelés előtti 7-DHC- és koleszterinkoncentrációk, illetve a tünetek súlyosságát jelző pontértékek a 2. táblázatban kerülnek összefoglalásra. Az esetek zömében összetett heterozigótaság állt a betegség hátterében. Egy betegnél azonban – akinek súlyos, többszörös rendellenességei voltak és egynapos korában meghalt – a fent említett null allélt eredményező mutációt (c.964-1G>C) mutattunk ki homozigóta formában. Betegcsoportunkban egy korai stopkodon beépülését okozó mutáció (c.452G>A, p.Trp151*) fordult elő leggyakrabban (25%), a c.964-1G>C splicingot befolyásoló mutáció (16,7%) és három misszensz mutáció gyakori (12,5, 8,3 és 8,3%-os) előfordulása mellett [36]. Egy esetben csak egy kóroki mutációt tudtunk detektálni, emelkedett 7-DHC-koncentráció és típusos klinikai kép mellett. Kiterjesztett molekuláris genetikai vizsgálat során a szabályozó régiók és a nem kódoló exonok vizsgálatával sem sikerült a másik kóroki mutációt azonosítani.

Praenatalis diagnosztika, genetikai tanácsadás

Az SLO-szindróma gyanúja felvetődhet praenatalisan, amennyiben az anyai vérben alacsony a konjugátlan ösztriol, β -HCG, alfa-foetoprotein-szint a 15–20. terhességi héten [38], és az eredmény ultrahangvizsgálat során talált különböző eltérésekkel társul (intrauterin retardáció, agy-, szív-, vese- vagy végtagfejlődési rendellenességek, bizonytalan/női genitália XY karyotipusú magzatban). Enyhe esetekben azonban mind a konjugátlan ösztriol-szint, mind az ultrahangvizsgálat eredménye normális lehet [19].

Kockázatbecslés esetén ajánlott 2%-os hordozófrekvenciát figyelembe venni [11]. Amennyiben a családra jellemző mutáció ismert, ismételt terhesség alkalmával praenatalis genetikai diagnosztika szükséges a betegség ismétlődésének megelőzéséhez. Eddigi munkánk során öt család esetében kilenc alkalommal végeztünk praenatalis genetikai diagnosztikát (hét esetben chorionbiopszia, két esetben magzatvíz-mintavétel). Két esetben detektáltunk kóros genotípust, míg a megszületett hét gyermek közül mind a vizsgált öt esetben egyezett a

prae- és postnatalis molekuláris diagnosztika eredménye (négy gyermek heterozigóta hordozó, egy gyermek vad típus). A praenatalis molekuláris diagnosztika esetén a minta laboratóriumba érkezése és az eredmény közti leletátfordulási idő átlagosan 2,55 nap (legrövidebb 1, leghosszabb 4 nap) volt.

Kezelés

Az SLO-szindrómás betegek egészséges kontrollokkal összehasonlítva szignifikánsan kevesebb koleszterint szintetizálnak, és az enzimblokk miatt jelentősen emelkedik a vérben és a szövetekben a 7-DHC és a 8-DHC szintje [39]. Az elsődleges terápiás próbálkozás a koleszterinszint növelését célozza.

A koleszterinpótlás, amely történhet koleszterintartalmú étrend-kiegészítővel (magsztrális por készítmény, Cholesterol Module) vagy tojássárgájával, a legtöbb beteg esetén emeli a koleszterinkoncentrációt a vérben, és a HMG-CoA reduktáz enzim gátlásán keresztül csökkenti a 7-DHC- és 8-DHC-szintet. A suplementáció dózisa az adagolt koleszterintípustól függ, természetes forrás (tojássárgája) esetén 30 mg/ttkg/nap, míg különböző koleszterinkészítmények esetén 150–300 mg/ttkg/nap.

A kezelés hátránya, hogy a koleszterin nem jut át a vér-agy gáton és így módon az agyban nem tudja a koleszterindeficitet korrigálni. Ugyan a vér-agy gát integritásának sérüléséhez vezethet SLO-szindrómában a Sonic hedgehog útvonal nem megfelelő működése, azonban a már kialakult központi idegrendszeri eltéréseket a bejuttatott koleszterin nem tudja befolyásolni [40].

A kezelés klinikai hatékonyságával számos tanulmány foglalkozott, amelyek nem objektív, standardizált mérőszámok alapján határozták meg a klinikai hatékonyságot [40].

Az egyetlen kettős vak, placebokontrollált, a koleszterinpótlás hatását vizsgáló tanulmány nem igazolt viselkedésszerű javulást a kezelés 2,5 hónapos periódusa után [41]. Egy 6 éven át tartó longitudinális vizsgálat nem tudott fejlődésszerű javulást kimutatni 14 SLO-szindrómás gyermekben koleszterinpótlás mellett [42].

A másik kezelési mód a HMG-CoA reduktáz gátló statinok alkalmazása, amelyek átjutnak a vér-agy gáton és paradox módon a residuais DHCR-7-aktivitás növekedését okozva egyes SLO-szindrómás betegekben a koleszterinszint emelkedéséhez, illetve a 7-DHC és 8-DHC koncentrációjának csökkenéséhez vezetnek. Egyéb tanulmányok ezt a hatást nem tudták megerősíteni. Ismeretes a statinok szisztémás antioxidáns hatása is. Jelenleg kutatási célú vizsgálatokon kívül a statinok rutinszerű alkalmazása SLO-szindrómában nem ajánlott [40].

Az elmúlt tíz évben felismert hazai betegek lipidértékeit és a terápia során vizsgált biomarkerek változását a közelmúltban tettük közzé [43].

Új eredmények, új kezelési lehetőség?

A legújabb kutatások során a 7-DHC bizonyult a legreaktívabb lipidmolekulának szabad gyökökkel szemben, lipidperoxidációs folyamatok során számos oxiszteol keletkezik belőle *in vitro* és *in vivo* [16, 17], amely terápiás szempontból az antioxidánsok potenciálisan előnyös hatását feltételezi [18]. SLO-szindrómás betegek fibroblastjaiban és DHCR-7-KO egerekben a vizsgált antioxidánsok közül az E-vitamin önmagában hatékonynak bizonyult, gátolta a 7-DHC-ből az oxiszteolok képződését és ezen keresztül helyreállította a lipid-bioszintézist érintő génexpressziós változásokat. További vizsgálatok szükségesek azonban az E-vitamin-terápia klinikai hatékonyságának alátámasztására SLO-szindrómában [44].

Az Egyesült Államokban 2007-ben kezdődött és jelenleg is folyamatban lévő vizsgálatban (www.smithlempopitz.org, current studies, Dr. Ellen Roy Elias, The Children's Hospital Colorado, USA, Denver, Colorado) SLO-szindrómás betegeknek speciális vitaminkészítményt (AquADEKs®, Yasoo Health Inc.) adnak a koleszterinpótlás mellett, amely könnyen felszívódó formában tartalmaz zsírolékony vitaminokat, a betegeknél jól ismert táplálási nehézségek és emésztőrendszeri problémák miatt. A készítményt az Európai Unió számos országában forgalmazzák. A Debreceni Egyetem SLO-munkacsoportja 2014. május 1-jén kezdeményezett klinikai tanulmányt a fenti vizsgálat és az említett közlések [16, 17, 18, 44] alapján. A bevont betegek koleszterinpótlás mellett kizárólag E-vitamin-cseppeket kapnak.

Egy ritka kórkép felismerése – összegzés

Az 1964-ben leírt SLO-szindróma mára rendkívül nagy irodalommal rendelkezik és intenzív kutatások tárgyát képezi. Hazánkban egyelőre nincs adatunk a hordozógyakoriságról, az incidenciáról és a betegség prevalenciájáról. Jelenleg 14 SLO-szindrómás beteg (13 család) ismert Magyarországon [36, 37], évek óta nincs új felismert eset.

Jelenleg az SLO-szindróma habituális vetélésben játszott szerepének, az E-vitamin esetleges terápiás szerepének és az általunk kimutatott, az irodalomból nem ismert mutációk patogenitásvizsgálata képezi kutatócsoportunk vizsgálatának tárgyát. Az irodalmi adatok alapján valószínűsíthetően magas (1:30–1:100) hordozófrekvencia a betegség felismerésének fontosságára hívja fel a figyelmet [20, 21].

Az SLO-szindrómás betegek felismerését megkönnyítheti néhány „fogódzó”. Amennyiben autisztikus viselkedési jegyek figyelhetők meg a következőkkel társulva: a 2. és 3. lábujj Y alakú összenövése (syndactylia), ptosis, szápadhasadék, növekedésbeli elmaradás, táplálási nehézség, postnatalisan kialakuló microcephalia, abnormális genitálék, súlyos alvászavar, önbántalmazás, hypotonia, opisthokinesis, pozitív családi anamnézis (fej-

lődési rendellenesség, arcdysmorphia), fel kell vetni SLO-szindróma fennállásának gyanúját [30].

A klinikai diagnózis megerősítésére gyorsan és kis költséggel elvégezhető biokémiai teszt áll rendelkezésre, amely a 7-DHC vérből történő kimutatását jelenti. Pozitivitása esetén molekuláris genetikai vizsgálat végezhető.

Anyagi támogatás: A közlemény elkészítését az OTKA támogatta (K109076).

Szerzői munkamegosztás: K. K.: A közlemény megírása, a táblázatok és ábrák szerkesztése, a molekuláris genetikai vizsgálatok kivitelezése. V. O. A.: A közlemény megírása, a 7-dehidrokoleszterin-koncentráció szérumból történő meghatározása. P. Sz. G.: A közlemény megírása, a klinikai genetika szakrendelés keretein belül Smith–Lemli–Opitz-szindrómás gyermekek gondozása. O. É.: A közlemény megírása. T. O.: A közlemény megírása, a klinikai genetika szakrendelés keretein belül Smith–Lemli–Opitz-szindrómás családok praenatalis genetikai vizsgálata. B. I.: A közlemény megírása, a szindróma molekuláris genetikai diagnosztikájának végzése, a tudományos kutatómunka koordinálása.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Az SLO-szindrómával kapcsolatos diagnosztikai és tudományos munka nem jöhetett volna létre az érintett családok támogatása nélkül. Köszönet illeti a klinikai diagnózist felállító kollégákat és a genetikai laboratórium munkatársait. A közleményben bemutatott fényképek közléséhez a szülők beleegyezésüket adták.

Irodalom

- [1] Smith, D. W., Lemli, L., Opitz, J. M.: A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J. Pediatr.*, 1964, 64, 210–217.
- [2] Irons, M., Elias, E. R., Salen, G., et al.: Defective cholesterol biosynthesis in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Lancet*, 1993, 341(8857), 1414.
- [3] Irons, M., Elias, E. R., Tint, G. S., 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(4), 347–352.
- [4] Honda, A., Tint, G. S., Salen, G., et al.: Defective conversion of 7-dehydrocholesterol to cholesterol in cultured skin fibroblasts from Smith–Lemli–Opitz syndrome homozygotes. *J. Lipid Res.*, 1995, 36(7), 1595–1601.
- [5] Fitzky, B. U., Witsch-Baumgartner, M., Erdel, M., 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(14), 8181–8186.
- [6] Wassif, C. A., Maslen, C., Kachilele-Linjewile, S., et al.: Mutations in the human sterol delta7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 63(1), 55–62.
- [7] Waterham, H. R., Wijburg, F. A., Hennekam, R. C., et al.: Smith–Lemli–Opitz syndrome is caused by mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, 63(2), 329–338.

- [8] *Moebius, F. F., Fitzky, B. U., Lee, J. N., et al.*: Molecular cloning and expression of the human delta7-sterol reductase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95(4), 1899–1902.
- [9] *Waterham, H. R., Wanders, R. J.*: Biochemical and genetic aspects of 7-dehydrocholesterol reductase and Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1529(1–3), 340–356.
- [10] *Dietschy, J. M., Turley, S. D.*: Cholesterol metabolism in the brain. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2001, 12(2), 105–112.
- [11] *Porter, F. D.*: Smith–Lemli–Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2008, 16(5), 535–541.
- [12] *Keller, R. K., Arnold, T. P., Fliesler, S. J.*: Formation of 7-dehydrocholesterol-containing membrane rafts in vitro and in vivo, with relevance to the Smith–Lemli–Opitz syndrome. *J. Lipid. Res.*, 2004, 45(2), 347–355.
- [13] *Ren, G., Jacob, R. F., Kaulin, Y., et al.*: Alterations in membrane caveolae and BK_{Ca} channel activity in skin fibroblasts in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Mol. Genet. Metab.*, 2011, 104(3), 346–355.
- [14] *Wassif, C. A., Vied, D., Tsokos, M., et al.*: Cholesterol storage defect in RSH/Smith–Lemli–Opitz syndrome fibroblasts. *Mol. Genet. Metab.*, 2002, 75(4), 325–334.
- [15] *Fitzky, B. U., Moebius, F. F., Asaoka, H., et al.*: 7-Dehydrocholesterol-dependent proteolysis of HMG-CoA reductase suppresses sterol biosynthesis in a mouse model of Smith–Lemli–Opitz/RSH syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2001, 108(6), 905–915.
- [16] *Xu, L., Davis, T. A., Porter, N. A.*: Rate constants for peroxidation of polyunsaturated fatty acids and sterols in solution and in liposomes. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131(36), 13037–13044.
- [17] *Xu, L., Korade, Z., Porter, N. A.*: Oxysterols from free radical chain oxidation of 7-dehydrocholesterol: product and mechanistic studies. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(7), 2222–2232.
- [18] *Korade, Z., Xu, L., Shelton, R., et al.*: Biological activities of 7-dehydrocholesterol-derived oxysterols: implications for Smith–Lemli–Opitz syndrome. *J. Lipid. Res.*, 2010, 51(11), 3259–3269.
- [19] *Nowaczyk, M. J., Irons, M. B.*: Smith–Lemli–Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, 2012, 160C(4), 250–262.
- [20] *Battaile, K. P., Maslen, C. L., Wassif, C. A., et al.*: A simple PCR-based assay allows detection of a common mutation, IVS8-1G>C, in DHCR7 in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Genet. Test.*, 1999, 3(4), 361–363.
- [21] *Cross, J. L., Iben, J., Simpson, C. L., et al.*: Determination of the allelic frequency in Smith–Lemli–Opitz syndrome by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Clin. Genet.*, 2015, 87(6), 570–575.
- [22] *Rodgers, M. A., Saghatelian, A., Yang, P. L.*: Identification of an overabundant cholesterol precursor in hepatitis B virus replicating cells by untargeted lipid metabolite profiling. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131(14), 5030–5031.
- [23] *Pieters, J.*: Entry and survival of pathogenic mycobacteria in macrophages. *Microbes Infect.*, 2001, 3(3), 249–255.
- [24] *Jezela-Stanek, A., Ciara, E., Matunowicz, E., et al.*: Differences between predicted and established diagnoses of Smith–Lemli–Opitz syndrome in the Polish population: underdiagnosis or loss of affected fetuses? *J. Inher. Metab. Dis.*, 2010, 33(Suppl. 3), S241–S248.
- [25] *Nowaczyk, M. J., Waye, J. S., Douketis, J. D.*: DHCR7 mutation carrier rates and prevalence of the RSH/Smith–Lemli–Opitz syndrome: where are the patients? *Am. J. Med. Genet. A*, 2006, 140(19), 2057–2062.
- [26] *Jira, P. E., Waterham, H. R., Wanders, R. J., et al.*: Smith–Lemli–Opitz syndrome and the DHCR7 gene. *Ann. Hum. Genet.*, 2003, 67(3), 269–280.
- [27] *Bialer, M. G., Penchaszadeh, V. B., Kahn, E., et al.*: Female external genitalia and müllerian duct derivatives in a 46,XY infant with the Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 1987, 28, 723–731.
- [28] *Kelley, R. I., Hennekam, R. C.*: The Smith–Lemli–Opitz syndrome. *J. Med. Genet.*, 2000, 37(5), 321–335.
- [29] *Oláh, A. V., Szabó, G. P., Varga, J., et al.*: Relation between biomarkers and clinical severity in patients with Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, 2013, 172(5), 623–630.
- [30] *Bukelis, I., Porter, F. D., Zimmerman, A. W., et al.*: Smith–Lemli–Opitz syndrome and autism spectrum disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2007, 164(11), 1655–1661.
- [31] *Zarowski, M., Vendrame, M., Irons, M., et al.*: Prevalence of sleep problems in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*, 2011, 155A(7), 1558–1562.
- [32] *Lee, R. W., McGready, J., Conley, S. K., et al.*: Growth charts for individuals with Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*, 2012, 158A(11), 2707–2713.
- [33] *Honda, A., Batta, A. K., Salen, G., et al.*: Screening for abnormal cholesterol biosynthesis in the Smith–Lemli–Opitz syndrome: rapid determination of plasma 7-dehydrocholesterol by ultraviolet spectrometry. *Am. J. Med. Genet.*, 1997, 68(3), 288–293.
- [34] *Amaral, C., Gallardo, E., Rodrigues, R., et al.*: Quantitative analysis of five sterols in amniotic fluid by GC-MS: application to the diagnosis of cholesterol biosynthesis defects. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2010, 878(23), 2130–2136.
- [35] *Witsch-Baumgartner, M., Ciara, E., Löffler, J., et al.*: Frequency gradients of DHCR7 mutations in patients with Smith–Lemli–Opitz syndrome in Europe: evidence for different origins of common mutations. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001, 9(1), 45–50.
- [36] *Balogh, I., Koczok, K., Szabó, G. P., et al.*: Mutational spectrum of Smith–Lemli–Opitz syndrome patients in Hungary. *Mol. Syndromol.*, 2012, 3(5), 215–222.
- [37] *Szabó, G. P., Oláh, A. V., Kozak, L., et al.*: A patient with Smith–Lemli–Opitz syndrome: novel mutation of the DHCR7 gene and effects of therapy with simvastatin and cholesterol supplement. *Eur. J. Pediatr.*, 2010, 169(1), 121–123.
- [38] *Rositer, J. P., Hofman, K. J., Kelley, R. I.*: Smith–Lemli–Opitz syndrome: prenatal diagnosis by quantification of cholesterol precursors in amniotic fluid. *Am. J. Med. Genet.*, 1995, 56(3), 272–275.
- [39] *Steiner, R. D., Linck, L. M., Flavell, D. P., et al.*: Sterol balance in the Smith–Lemli–Opitz syndrome. Reduction in whole body cholesterol synthesis and normal bile acid production. *J. Lipid Res.*, 2000, 41(9), 1437–1447.
- [40] *Svoboda, M. D., Christie, J. M., Eroglu, Y., et al.*: Treatment of Smith–Lemli–Opitz syndrome and other sterol disorders. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, 2012, 160C(4), 285–294.
- [41] *Tierney, E., Conley, S. K., Goodwin, H., et al.*: Analysis of short-term behavioral effects of dietary cholesterol supplementation in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*, 2010, 152A(1), 91–95.
- [42] *Sikora, D. M., Ruggiero, M., Petit-Kekel, K., et al.*: Cholesterol supplementation does not improve developmental progress in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *J. Pediatr.*, 2004, 144(6), 783–791.
- [43] *Oláh, A. V., Szabó, G. P., Varga, J., et al.*: Typical biomarkers of congenital cholesterol deficiency in Smith–Lemli–Opitz syndrome patients and carriers. [A veleszületett koleszterinhiány jellemző biomarkerei Smith–Lemli–Opitz-szindrómás betegekben és hordozókban.] *Metabolizmus*, 2014, 12(5), 348–353. [Hungarian]
- [44] *Korade, Z., Xu, L., Harrison, F. E., et al.*: Antioxidant supplementation ameliorates molecular deficits in Smith–Lemli–Opitz syndrome. *Biol. Psychiatry*, 2014, 75(3), 215–222.

(Balogh István dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: balogh@med.unideb.hu)