

SINDROMUL SMITH-LEMLI-OPITZ. PREZENTARE DE CAZ

Sorin Ioan Iurian^{1,2}, Livia Ognean³, Han Brunner⁴, Leo Kluijtmans⁵, Petr Jira⁶,
Dana Fîntîna², Bogdan Ionuț Mehedințu²

¹Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu

²Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu

³Clinica Neonatologie, Spitalul Clinic de Urgență, Sibiu

⁴Departamentul Genetică Medicală, Universitatea Radboud, Nijmegen, Olanda

⁵Laboratorul de Medicină Translațională, Nijmegen, Olanda

⁶Spitalul Jreoen Bosch, Departamentul Pediatrie, Olanda

REZUMAT

Sindromul Smith-Lemli-Opitz (SSLO) reprezintă o afecțiune cu transmitere autozomal-recesivă caracterizată prin multiple anomalii și care se datorează anomaliilor în sinteza colesterolului. Autorii prezintă particularitățile diagnostice și terapeutice la un sugar cu ambiguitate genitală.

Cuvinte cheie: sindromul Smith-Lemli-Opitz, sugar, hipocolesterolemie

INTRODUCERE

Sindromul Smith-Lemli-Opitz (SSLO) este o afecțiune cu transmitere autozomal-recesivă caracterizată prin multiple malformații secundare anomaliilor în sinteza colesterolului. Sindromul a fost descris inițial de Smith, Lemli și Opitz, în 1964 (1).

Etiologie

Cauza bolii a rămas necunoscută până în anul 1993 când Irons și colaboratorii (2) au remarcat, la cazurile cu SSLO, nivelul plasmatic redus de colesterol asociat cu valoarea crescută a precursorilor colesterolului: 7-dehidrocolesterol (7DHC), 8-dehidrocolesterol (8DHC). Sindromul este cauzat de deficitul enzimei delta-7 dehidro-colesterol reductază (7DHC reductază), ce transformă 7DHC în colesterol.

Fiziopatologie

În consecință, se acumulează precursorii colesterolului, iar colesterolemia scade. Colesterolul intervine în sinteza membranelor celulare, a hormonilor steroidieni (Fig. 1), a acizilor biliari și mielinei. De asemenea, există deficit de cooperare dintre colesterol și proteina embrionică „Shh” (în zilele 0-7 de gestație), cu are rol în dezvoltarea structurilor feței, cordului, membrelor și creierului.

Epidemiologie

Prevalența bolii a fost estimată la 1:20.000 – 1:60.000 nașteri, la rasa albă. Raportul pe sexe este de 1:1.

Mortalitate și morbiditate

Rata avorturilor spontane la feteșii cu SSLO este crescută. În prima săptămână de viață, decesul

Adresa de corespondență:

Iurian Sorin Ioan, Universitatea „Lucian Blaga”, Str. Pompeiu Onofreiu nr. 2-4, Sibiu

E-mail: iurian_sorsab@hotmail.com

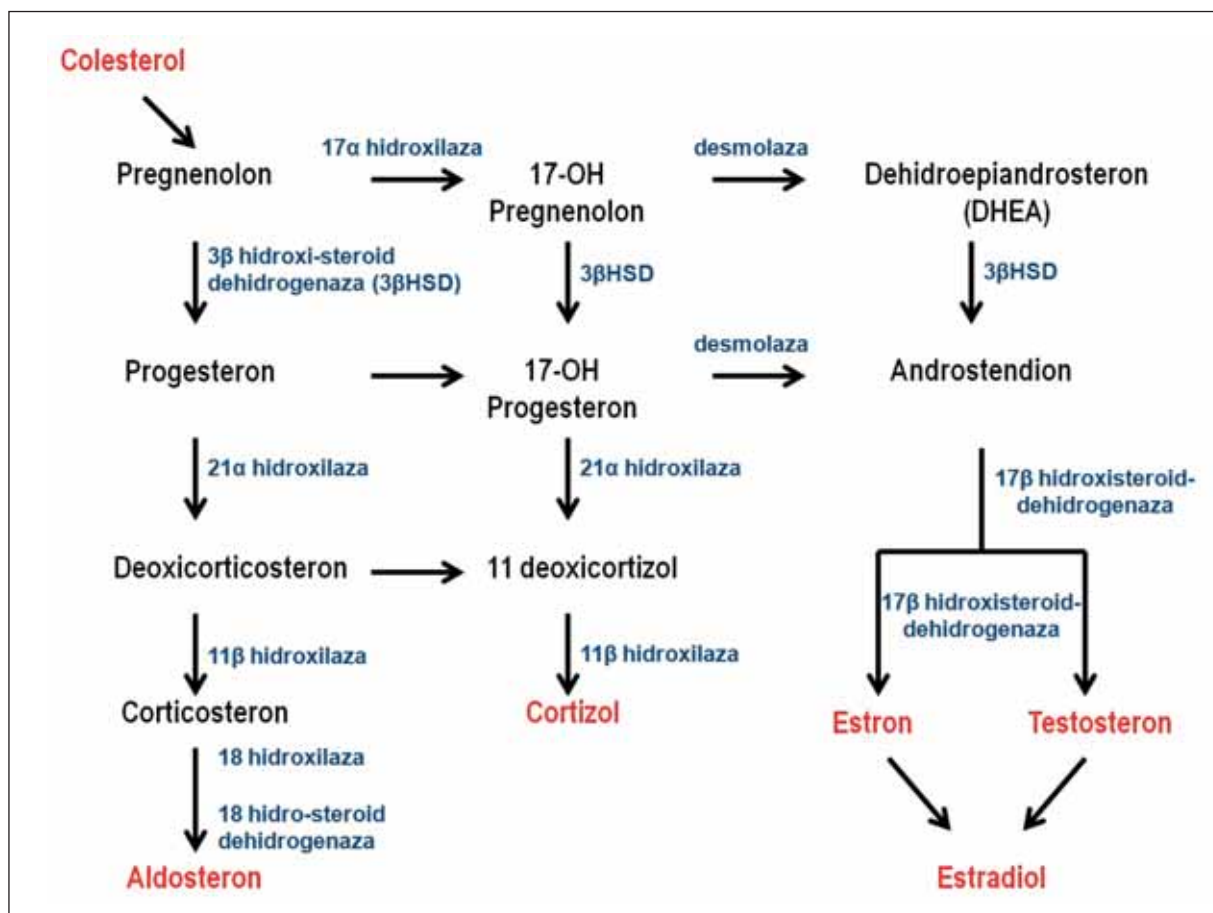


FIGURA 1. Căile enzimatice de sinteză a aldosteronului, cortizolului și androgenilor

este relativ frecvent și se datorează insuficienței multiple de organe. Colesterolemia sub 20 mg% constituie factor de prognostic rezervat. În SSLO au mai fost descrise hepatopatia (3), hipoacuzia, tulburările de vedere (cataractă) (4) și retardul de creștere și dezvoltare. Clinic, la nou-născuți se remarcă retardul de creștere intrauterin, hipotonia generalizată severă și plânsul particular (strident).

Studiile anterior efectuate (Kelley și Hennekam, 2000), analizând 164 de cazuri confirmate biochimic, au demonstrat în SSLO următoarele anomalii: retard mental (95% dintre cazuri), retard de creștere post-partum (82%), microcefalie (84%), anomalii structurale cerebrale (37%), ptoză palpebrală (70%), cataractă (22%), nări anteversate (78%); palato-schizis (47%), anomalii cardiace (54%), lobulare pulmonară anormală (45%), stenoză pilorică (14%), aganglionoză colonică (16%), anomalii renale (43%), anomalii genitale (65%), sindactilia parțială degete 2 și 3 picior bilateral (97%) și poli-dactilie postaxială (48% dintre cazuri). Fenotipul este variabil, de la forme ușoare la forme severe de boală, cu insuficiență multiplă de organe și deces.

Diagnostic

Prenatal, suspiciunea de boală se stabilește utilizând ultrasonografia fetală ce relevă anomalii sugestive, justificându-se testarea nivelului de 7DHC în lichidul amniotic sau evaluarea activității enzimei 7DHC reductază în celulele vilozităților coriale. Testarea genetică reprezintă o altă opțiune. Triplul sau cvadruplul test matern sugestiv pentru sindromul Down dar cu cariotip normal poate constitui un marker diagnostic pentru SSLO. Shackleton (5) a demonstrat prezența estriolului în urina mamei însărcinate cu făt cu SSLO, evaluarea putând fi utilizată în screeningul non-invaziv prenatal.

Postnatal, diagnosticul se confirmă biochimic și/sau genetic. Biochimic, SSLO este definit de nivelul plasmatic redus de colesterol asociat cu valoarea mult crescută a 7DHC. Evaluarea doar a colesterolemiei nu este recomandată, important în diagnostic fiind calcularea raportului dintre precursorii colesterolului (7DHC și 8DHC) pe de o parte și colesterolemie pe de altă parte. Studiile imagistice (IRM/CT cerebral, ultrasonografia cardiacă/abdominală etc.) decelează anomaliile descrise în SSLO.

Biopsia rectală confirmă boala Hirschsprung, iar potențialele evocate auditive identifică hipoacuzia la sugari.

Tratament

Până în prezent niciun tratament nu și-a dovedit eficiența (6). Menționăm în continuare câteva din opțiunile terapeutice:

– aportul oral de colesterol poate crește colesteroemia. Prin feed-back negativ, colesterolul inhibă hidroximetilglutaril-CoA reductază (HMG-CoA reductază), reducând precursorii colesterolului; doza orală recomandată este de 100 mg/kg. corp/zi și poate fi asigurată prin consum de gălbenuș de ou, smântână sau unt; studiile au confirmat absorbția superioară a colesterolului din gălbenușul de ou raportat la microcristale de colesterol (7); administrat oral, colesterolul nu penetrează membrana hemato-encefalică, astfel că tulburările de comportament (automutilare, autism etc.) nu se ameliorează (8,9);

– suplimentarea orală cu acizi biliari (ex: acid urso-dezoxicolic);

– statinele (Simvastatin) determină reducerea raportului 7DHC + 8DHC/colesterol prin două mecanisme:

1. blocarea enzimei HMG-CoA reductază scade nivelul precursorilor colesterolului;

2. activarea enzimei 7DHC reductază („up-regulation“) conduce la ameliorarea colesteroemiei (10).

Tratamentul chirurgical presupune corecția poli-dactiliei, montarea de gastrostomă sau terapia chirurgicală a bolii Hirschsprung.

PREZENTARE DE CAZ

Sugarul T.B., în vârstă de 5 săptămâni, se internează prin transfer din secția neonatologie pentru evaluare suplimentară în contextul ambiguității genitale, a sindromului plurimalformativ și dismorfismului cranio-facial.

Antecedente heredo-colaterale: părinți – sănătoși, fără relații de consangvinitate; mama minoră, IIG IP (prima sarcină – avort spontan). Din antecedentele obstetricale: naștere la vârsta gestatională 9 luni prin operație cezariană la 19 ore de la ruperea spontană a membranelor amniotice, lichid amniotic meconial; greutate 3.010 g; APGAR = 7/1 min; reflexul de supt incorect a determinat inițierea alimentației pe sonda nazo-gastrică.

Investigațiile efectuate în clinica neonatologie: poliglobulie, hiponatremie și hiperpotasemie (sindrom de pierdere de sare?), hipocolesterolemie (37 mg%). Cariotiparea a confirmat sexul genetic masculin (46, XY). Imagistic: ultrasonografia a decelat hipoplazie corp calos, glande suprarenale cu structură dezorganizată, iar la nivel scrotal a evidențiat testicule de dimensiuni normale.

Examenul clinic la data transferului: stare generală mediocră; greutate 3.000 g, perimetrul cranian = 33 cm (la naștere 32 cm); tegumente palide; plică

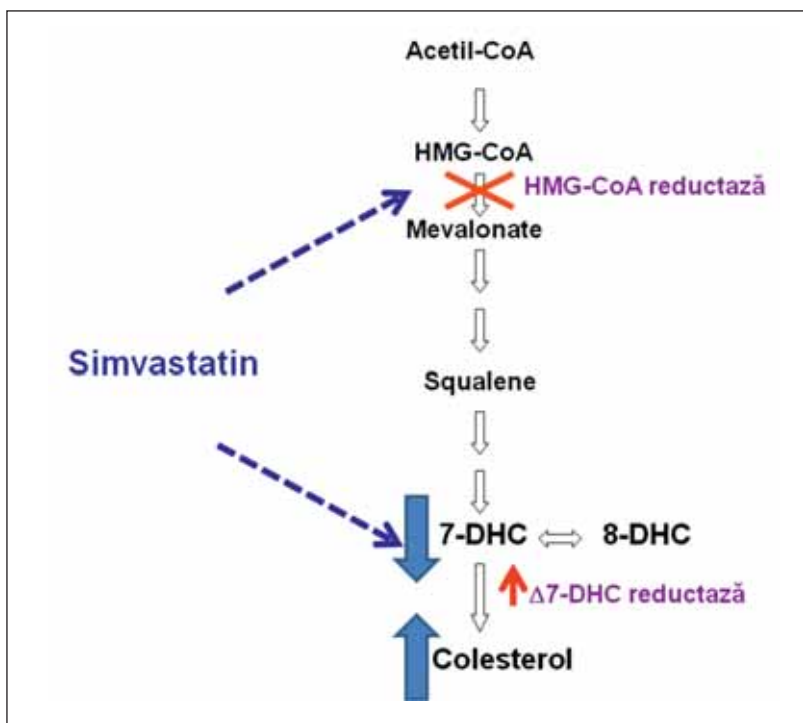


FIGURA 2. Simvastatin. Mod de acțiune (după Petr Jira)

simiană mână bilateral; țesut subcutanat slab reprezentat global, hipotonie generalizată, dismorfism cranio-facial (fante palpebrale cu dispoziție anti-mongoloidă, ptoză palpebrală, epicantus, nări anteroversate, micrognație; urechi rotate posterior), sindactilie degete 2/3 picior bilateral, ambiguitate genitală (micropenis, scrot bifid, hipospadias penian/scrotal).

Investigații: leucocite 22.700/mm³, Hgb = 10,54 g%; Tr. = 243.000/mm³; bilanț hepato-renal normal; glicemie normală; ionograma sangvină a relevat tendință la hiponatremie și hiperpotasemie, cu normalizare în evoluție; colesterol seric = 27 mg%.

Evaluare endocrinologică: 17 hidroxi-progesteron = 7,51 ng/ml (normal 3,6-13,7); cortizolemie = 16,3 μg/dl (normal 15-25); Dehidro-epiandrosteron (DHEA) = 2,37 ng/ml (normal 0,26-3,85); testosteron seric = 0,16 ng/ml (normal 1,42-9,21); aldosteron seric = 28,4 ng/dl (normal 1,76-23,2).

Ecografia abdominală a evidențiat duplicația renală stângă cu hidronefroză grad I, iar testarea funcției auditive a confirmat la caz hipoacuzia unilaterală stângă.

Diagnostic diferențial, în contextul ambiguității genitale, a inclus:

- subvirilizarea masculină datorată tulburărilor de diferențiere testiculară și a tulburărilor în acțiunea androgenilor (insensibilitate la androgeni, deficit 5-α reductază). Ultimele două entități sunt puțin probabile (vezi testosteronemia redusă);
- deficitul de 21-hidroxilază cu hipervirilizare se elimină pe baza valorilor normale ale 17-OH progesteronului/DHEA și a cariotipului 46, XY;
- tulburările de diferențiere a cromozomului sexual (sdr. Turner și Klinefelter, disgenezie gonadală mixtă, hermafroditism adevărat) se exclud (cariotip la caz 46, XY);
- sindroame cu ambiguitate genitală (Denis-Drash, WAGR, Goldenhar, Robinow și Smith-Lemli-Opitz) au fost, de asemenea, analizate.

Diagnostic pozitiv

Sindromul plurimalformativ (dismorfism cranio-facial, anomalii genito-urinare și cerebrale) corelat cu hipocolesterolemia, a orientat diagnosticul către

SSLO, justificându-se evaluarea profilului sterolic care a arătat creșterea 7DHC (113 μmol/l, normal < 5 μmol/l) și 8DHC (83 μmol/l, normal < 1 μmol/l) și hipocolesterolemia (614 μmol/l, normal 2.000-5.200). Profilul sterolic a confirmat din punct de vedere biochimic SSLO, testarea genetică nefiind necesară. Se consideră la caz tipul II de boală.

Obiectivele terapeutice au urmărit:

- suport nutrițional cu administrarea meselor pe sonda nazo-gastrică; s-a utilizat și soluție nutritivă hipercalorică; s-a inițiat dieta cu colesterol p.o. (1 gălbenuș ou /zi);
- reducerea raportului precursori/colesterol utilizând Simvastatin 1 mg/kg./zi p.o.

Evoluție

Clinic, sugarul a prezentat sepsis în ziua a 9-a de spitalizare, justificându-se antibioticoterapia empirică cu spectru larg, cu evoluție favorabilă. Se remarcă persistența microcefaliei și a retardului ponderal (greutate 3.200 g la 3 luni).

Biologic, se remarcă ameliorarea hipocolesterolemiei (creștere de la 27 mg% la 39 mg%), dar fără îmbunătățire semnificativă pe plan neurologic.

CONCLUZII

1. Autorii prezintă cazul unui sugar cu sindrom plurimalformativ și hipocolesterolemie severă, acest ultim detaliu orientând demersurile diagnostice către SSLO;

2. Se remarcă profilul endocrinologic particular (testosteronemia redusă cu valorile normale cortizol și aldosteron, deși colesterolul reprezintă substratul acestor hormoni). Substituția hormonală (testosteron) nu se impune. De remarcat sindromul tranzitor de pierdere de sare;

3. Întrucât prima sarcină s-a finalizat cu avort trimestrul I, considerăm ca probabilă afectarea embrionului de SSLO;

4. În evoluție, cazul necesită monitorizarea terapiei evaluând trimestrial profilul sterolic, reconstrucția organelor genitale externe corespunzător fenotipului masculin, protezarea auditivă și suportul psihologic. Astfel, terapia este multidisciplinară (pediatru, psiholog, chirurg etc).