

106. Smith-Lemli-Opitz (3 β -hydroxysterol- Δ 7 reductase)

Synoniemen:

SLO syndroom

3 β -hydroxysterol- Δ 7-reductase deficiency / deficiëntie

Meest gebruikte naam:

Smith-Lemli-Opitz syndroom

Inleiding

Het Smith-Lemli-Opitz syndroom (SLOS) is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Achtergrond

De eerste keer dat het Smith-Lemli-Opitz syndroom werd beschreven, was in 1964. De artsen David Smith, Luc Lemli en John Opitz hadden drie patiëntjes met vrijwel gelijke uiterlijke kenmerken en symptomen. Sinds die eerste beschrijving is het syndroom naar deze artsen vernoemd. Ondanks de kenmerkende uiterlijke verschijnselen, bleek dat er veel variatie bestaat in hoe de ziekte zich uit. In de jaren '90 van de vorige eeuw werd het mogelijk om de ziekte ook biochemisch vast te stellen.

Cholesterol

De oorzaak van het SLO syndroom is een aangeboren afwijking in de vorming van cholesterol. De laatste stap in de vorming van cholesterol is geblokkeerd door een tekort aan het enzym dat daarvoor nodig is. Het gevolg is een tekort aan cholesterol in het bloed en de weefsels en een hoog gehalte aan de directe voorloper van cholesterol, het 7-dehydrocholesterol, de stof die eigenlijk omgezet had moeten worden in cholesterol. Door het cholesteroltekort ontstaan reeds voor de geboorte diverse aangeboren afwijkingen.

Enzymdefect

SLO syndroom wordt veroorzaakt door een defect in het enzym 7-dehydrocholesterol reductase. Een verandering (mutatie) in een gen (het DHCR7 gen) op chromosoom 11q12-13 is verantwoordelijk voor het enzymtekort.

Zeldzaamheid

Het Smith-Lemli-Opitz syndroom is een zeldzame aandoening. De ziekte komt in Europese bevolkingsgroepen voor bij ongeveer 1 op de 20.000 tot 1 op de 80.000 nieuwgeboren kinderen per jaar. In andere etnische groepen is het voorkomen lager. In Nederland worden gemiddeld twee tot drie patiënten per jaar met SLO syndroom geboren.

Symptomen

De eerste patiënten van Smith, Lemli en Opitz hadden zeer duidelijke afwijkende uiterlijke kenmerken. In de jaren na hun eerste beschrijving, is echter gebleken dat de symptomen bij SLO-patiënten sterk uiteen kunnen lopen. Hieronder volgt een

opsomming van mogelijke symptomen. De ernst van die symptomen kan van patiënt tot patiënt verschillen. De patiënten, die het meest ernstig aangedaan zijn, hebben vaak een verminderde levensverwachting door dodelijke orgaanafwijkingen.

Uiterlijke kenmerken

Patiënten met SLO syndroom hebben typische gelaatstreken met onder andere een kleine schedel, een breed en hoog voorhoofd, afgezakte oogleden en een brede neus met de neusgaten naar voren. Daarnaast hebben ze vaak een aantal afwijkende lichamelijke kenmerken. Bij vrijwel alle patiënten zijn de tweede en derde teen (gedeeltelijk) met elkaar vergroeid. Ook kunnen patiënten te veel of juist te weinig vingers of tenen hebben, korte duimen en klompvoetjes. Daarnaast blijven de patiënten vaak klein.

Oogafwijkingen

De ooglens heeft normaal gesproken een heel hoog cholesterolgehalte. Omdat de cholesterolstofwisseling bij SLO-patiënten verstoord is, komen bij hen veel oogafwijkingen voor. Behalve de al genoemde afhangende oogleden, zijn dat staar en onvoldoende ontwikkelde oogzenuwen.

Organen

Bij SLO-patiënten worden afwijkingen gevonden in verschillende interne organen. Zo kunnen hartafwijkingen voorkomen en problemen in het maag-darmstelsel die leiden tot slecht eten en slecht groeien. De huid van veel SLO-patiënten is extra gevoelig voor zonlicht, waardoor zij snel kunnen verbranden.

De geslachtskenmerken bij SLO-patiënten zijn verstoord doordat de hormoonaanmaak uit balans is. Bij jongetjes met SLO syndroom zijn de geslachtsdelen soms weinig tot niet ontwikkeld. Daardoor is het geslacht soms moeilijk herkenbaar als jongen of meisje. Ook kan bij jongetjes de opening van de plasbuis op een afwijkende plaats van de penis zitten. Door de verstoorde hormoonbalans komt het ook voor dat SLO-patiëntjes vervroegd in de puberteit raken.

Gedrag en ontwikkeling

Het grootste deel van de patiënten heeft een ontwikkelingsachterstand en een te kleine schedel. De verstandelijke ontwikkeling van SLO-patiënten varieert van een bijna normale intelligentie tot een ernstige verstandelijke beperking. In een studie in 2016 toonden 9 van de 145 SLO patienten (6%) een IQ > 80 aan.

Daarnaast kunnen gedragsafwijkingen voorkomen, zoals leermoeilijkheden, overgevoeligheid voor aanrakingen, spraak- en taalproblemen, verstoorde slaapritmes, specifieke bewegingen en de neiging om zichzelf te verwonden. Het gedrag kan autistisch aandoen. De kinderen hechten vaak aan vaste routines en vertonen dwangmatig gedrag. Een studie uit 2016 naar de samenstelling van hersenvloeistof toonde aan dat er bij SLO-patienten 12 eiwitten anders van samenstelling zijn door het biochemische defect.

Veel SLO-patiëntjes hebben slaapproblemen, zowel bij het inslapen als bij het doorslapen. Soms hebben ze erg weinig slaap per nacht nodig. Een studie uit 2016 toonde aan dat de slaapproblemen bij 20 patienten gecorreleerd was aan de biochemische afwijkingen, dus hoe hoger de precursors hoe meer slaapproblemen er waren. De slaap- en gedragsproblemen hebben vaak een grote impact op de rest van het gezin.

Diagnose

De afwijkende uiterlijke kenmerken kunnen voor een arts de aanleiding zijn de diagnose te vermoeden. Met laboratoriumonderzoek kan de diagnose definitief worden bevestigd. De aanwezigheid van grote hoeveelheden 7-dehydrocholesterol (de voorloper van cholesterol) in verschillende weefsels van de patiënt, zoals bloed- of huidcellen, bevestigt de diagnose.

Prenatale diagnostiek

Als er eerder in een gezin een kind is geboren met SLO syndroom, kan bij een volgende zwangerschap worden vastgesteld of het ongeborn kindje de ziekte ook heeft. Dit kan door onderzoek van het vruchtwater of van het materiaal van een vlokentest. Tegenwoordig wordt echter vaker gebruik gemaakt van DNA-onderzoek. Het blijkt uit een grote studie dat de dragerschapfrequentie van SLO in Noord-Europa ongeveer 1 op 54 mensen is.

Behandeling

Het Smith-Lemli-Opitz syndroom is niet te genezen. Ook is er nog geen behandeling die de symptomen van de ziekte volledig kan tegengaan. De meeste behandelingsopties richten zich dan ook op het zo aangenaam laten leven van het kind.

Vaak wordt geprobeerd met toevoegen van cholesterolpoeder of eidooiers aan de voeding het cholesteroltekort bij SLO-patiënten tegen te gaan. Helaas levert dit weinig verbetering van het ziektebeeld op, doordat de hoge concentraties van de voorloper van cholesterol (7-dehydrocholesterol) blijven bestaan.

In de Europese NISLOS studie bij een veertigtal SLO-patiënten zijn onlangs goede resultaten geboekt met een behandeling met simvastatine. In bloed en hersenvloeistof daalde de concentratie 7-dehydrocholesterol en steeg het cholesterol. De groei en ontwikkeling verbeterde bij tweederde van de patiënten. Het toedienen van simvastatine is in deze studie eenvoudig en veilig gebleken. Ernstige patiënten lijken echter niet of nauwelijks te reageren op simvastatine. In een artikel uit 2017 worden 23 patiënten beschreven die behandeld zijn met Simvastatine en naast de gewenste verlaging van 7DHC en 8DHC word een verbeterd gedrag beschreven.

Voedingsproblemen kunnen tijdelijk of langere tijd worden opgevangen door sondevoeding of voeding door een maagingang (PEG-catheter). Deze PEG-catheter kan geplaatst worden door meerdere klinieken in Nederland in overleg met de behandelend kinderarts. Wel moet worden opgepast met veel of snel voeding geven. Het transport van (sonde) voeding bij SLO patiënten is vaak vertraagd en de darmen zijn gevoelig voor (snelle) veranderingen.

Ptosis (hangende oogleden) zijn zeer zeldzaam bij kinderen in het algemeen, maar komen bij SLO-patiënten frequent voor. De controle kan door een oogarts geschieden, maar de operatieve correctie is heel specialistisch en geadviseerd wordt dit te laten doen in een gespecialiseerd (kinder) oogziekenhuis.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).