



Maja Matthews-Kozanecka

## Zespół Smith-Lemli-Opitz – obserwacje longitudinalne

### *Smith-Lemli-Opitz Syndrom – longtime observation*

Katedra Nauk Społecznych i Humanistycznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
 Department of Social Sciences and Humanities, Poznan University of Medical Sciences, Poland

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2023.5>

#### STRESZCZENIE

Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS) – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie, spowodowana mutacją w genie DHCR7- charakteryzuje się szeregiem zaburzeń rozwojowych z powodu wysokich poziomów prekursorów cholesterolu: 7-dehydrocholesterolu (DHCR7) i 8-dehydrocholesterolu (DHCR8). SLOS jest chorobą dziedziczną od rodziców. Dziecko obciążone SLOS rodzi się z ciąży o prawidłowym przebiegu i dopiero po porodzie lub w kilka dni później pojawiają się objawy choroby. U noworodków można zaobserwować wiele problemów zdrowotnych związanych np. z żywieniem i z funkcjami układu pokarmowego (brak odruchu ssania, trudności z połykaniem czy wymioty), obniżone napięcie mięśni, słaby przyrost masy ciała, charakterystyczne cechy twarzy i twarzoczaszki, opadające powieki czy bardzo charakterystyczna syndaktylia 2 i 3 palca stopy (zrośnięta skóra palców), spodziectwo i wady wewnętrznych układów o różnym nasileniu. U chorych można także zaobserwować niepełnosprawność intelektualną oraz zachowania autystyczne.

**Słowa kluczowe:** Zespół Smith-Lemli-Opitz, wady wrodzone, choroba metaboliczna, rehabilitacja SLOS.

#### ABSTRACT

Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS) – a genetic metabolic disease inherited from parents. It is caused by a mutation in the DHCR7 gene – is characterized by a number of developmental disorders due to high levels of cholesterol precursors: 7-dehydrocholesterol (DHCR7) and 8-dehydrocholesterol (DHCR8). A child suffering from SLOS is born from a normal pregnancy and symptoms of the disease appear only after delivery or a few days later. In newborns, many health problems can be observed, e.g. related to nutrition and digestive system functions (lack of sucking reflex, difficulty swallowing or vomiting). Additionally, there is reduced muscle tone, poor weight gain, characteristic facial and craniofacial features, drooping eyelids or very characteristic syndactyly of the 2nd and 3rd toes (fused skin of the toes), hypospadias and internal system defects of varying severity. Intellectual disabilities and autistic behaviors may also be observed in patients.

**Keywords:** Smith-Lemli-Opitz Syndrom, congenital defects, metabolic disease, SLOS rehabilitation.

#### Wstęp

*Smith-Lemli-Opitz Syndrome* (SLOS) jest to wrodzona choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie, jej przyczyny upatruje się w defekcie mutacji genu *DHCR7* w *locus* 11q12-q13, kodującym reduktazę 7-dehydrocholesterolu, co prowadzi do zaburzeń w biosyntezie cholesterolu. Wadliwe funkcjonowanie genu sprawia, że we wszystkich komórkach organizmu występuje jednocześnie niedobór cholesterolu z nadmiarem 7-dehydrocholesterolu (7-DHC) i 8-dehydrocholesterolu (8-DHC). Prekursory cholesterolu gromadzą się również w mózgu, powodując wiele nieprawidłowości [1–5].

Syndrom jest dziedziczony w sposób autosomalny recesywny, co oznacza, że dziecko jest homozygotą, czyli odziedziczyło po rodzicach dwie

uszkodzone kopie genu, a oboje rodzice byli bezobjawowymi nosicielami wadliwego genu. Częstość występowania SLOS wynosi około 1/20 000 do 1/40 000 urodzeń [6, 7].

SLOS cechuje się zmienną ekspresją objawiającą się szeregiem wad wielonarządowych, cech dysmorfii, nieprawidłowym rozwojem fizycznym oraz opóźnieniem rozwoju psychoruchowego (u starszych dzieci niepełnosprawnością intelektualną) [8]. Rozpiętość występujących objawów może być od łagodnych przebiegających z subtelną dysmorfia czy trudnościami w nauce, które stwierdzane są w okresie szkolnym, aż po ciężkie wady, które są przyczyną śmierci [9]. Charakterystyczne cechy w obrębie wyglądu twarzy to opadające powieki, zadarty i mały nos, nisko osadzone uszy czy mała

zuchwa [10]. Ponadto można również zaobserwować zaburzenia zachowania spowodowane nadwrażliwością na bodźce, dziecko nie akceptuje dotyku szczególnie twarzy czy przytulania, cechy autystyczne, zaburzenia snu, nadpobudliwość psychoruchową czy agresję i wiele innych zaburzeń w różnych okresach życia [11–14].

### Obserwacje longitudinalne

Dziecko płci męskiej, aktualnie w wieku 17 lat, z pierwszej ciąży przebiegającej bez komplikacji, urodzone o czasie i prawidłowej masie urodzeniowej – 3320 g. W drugiej dobie stwierdzono brak odruchu ssania, hipotonię mięśniową oraz spodziewanie. Przeprowadzone dalsze badania szczegółowe wykazały objawy neurologiczne, mikrocefalię, syndaktylię 2 i 3 palca stóp, cechy dysmorficzne w obrębie twarzoczaszki (małozuchwie, nisko osadzone uszy, ptoza, szeroki i płaski nos), zaburzony rozwój psychoruchowy, zaburzenia w obrębie dróg moczowych, jak: torbielowatość nerki, zwężenie ujścia miedniczkowo-moczowodowego, a także postnatalne zaburzenia wzrostu, zaburzenia sercowo-naczyniowe: coarctatio aortae, oraz wiele innych zaburzeń o lekkim i średnim nasileniu. Wstępne badania screeningowe, tzw. test suchej kropli krwi pobrany z pięty i dalsze badania genetyczne w kierunku tzw. dużych zespołów, nie przyniosły informacji. Zostały przeprowadzone konieczne zabiegi operacyjne pomimo braku rozpoznania podstawowej jednostki. Diagnoza – *Smith-Lemli-Opitz Syndrome* – została postawiona w wieku 2,5 lat, gdy ponowiono szczegółowe badania genetyczne, w momencie spodziewanego następnego potomka przez rodziców chłopca i wykonano je na ich prośbę [7]. Niestety do tego czasu nie prowadzono ukierunkowanego leczenia farmakologicznego i dietetycznego, co jest w tej jednostce chorobowej konieczne [15].

W pierwszych latach życia wiotkość mięśniowa, problemy z żywieniem, bezsenność i częste przeziębienia dyktowały opiekę medyczną i pielęgniarską. Dlatego też podjęto decyzję o włączeniu profesjonalnego wsparcia – fizjoterapeuty dziecięcego i ćwiczenia z neurologopedą. W wieku 4 lat postawiono diagnozę – autyzm. Rodzice bardzo wiele czasu poświęcili na rehabilitację psychoruchową dziecka, co przynosiło zauważalne efekty. Powtarzanie prostych ćwiczeń po wiele razy skutkowało tym, że dziecko po pewnym czasie wykonywało je samodzielnie jak np.: szczotkowanie zębów z liczeniem do 6 dla każdej ze stron – dziś jest tak samo wykonywane [16].

Od czasu zdiagnozowania SLOS chłopiec był wspomagany na stałe sproszkowanym cholesterolem w dawce dostosowanej do wieku i poziomu cholesterolu oraz jego prekursorów we krwi obwodowej, a także lek obniżający poziom prekursorów cholesterolu (simvastatyna): 7-dehydrocholesterol i 8-dehydrocholesterol. Włączono również, decyzją psychiatry dziecięcego, preparat ułatwiający koncentrację (metylofenidat), by lepiej przyswajając wiedzę, gdyż decyzją nauczycieli dziecko w wieku 7 lat rozpoczęło edukację szkolną w klasach dostosowanych do poziomu intelektualnego. Kiedy rozpoczął naukę, określono jego poziom rozwoju intelektualnego na 3 lata, nie umiał pisać ani czytać, ale komputerem z gramami i zabawami dziecięcymi potrafił się posługiwać. Włączono intensywniejszą celowaną terapię i wielopłaszczyznową rehabilitację prowadzoną przez specjalistów w ośrodku, a także rodziców i opiekunów, kontynuowaną samodzielnie w domu. U dziecka występowały zaburzenia snu, rodzice konsekwentnie dbając o higienę snu, kładli chłopca do łóżka o tej samej porze, niezależnie od tego czy chciał spać czy nie. Niestety raz przebudzony w nocy ponownie nie potrafił zasnąć, wystarczy głośniejsze stuknięcie – stąd ograniczenie dochodzących dźwięków. Całkowita ciemność i wyciszenie pokoju są podstawą spokojnego i stabilnego snu. To jest przykład dziwnych i trudnych objawów SLOS. Troska o zabiegi higienizacyjne także przyniosła efekt, dziecko się umyje, wyszczotkuje zęby i samodzielnie się ubierze [17]. W 8 roku życia opanowało potrzeby fizjologiczne. W domu rodzice starali się pracować z dzieckiem poprzez wypracowane schematy, co nie zawsze wiązało się z jego udziałem. W szkole nie od razu współpracował z nauczycielami czy bawił się innymi dziećmi. Na początku często tylko stał i obserwował to, co robiły inne dzieci, aż pewnego dnia (kiedy uznał, że jest już gotowy) wykonał daną czynność samodzielnie, jak np. jazda na rowerze czy hulajnodze. Powoli osiągnęto postępy, dziś dziecko potrafi napisać proste zdania i je przeczytać, ale intelektualnie nie jest to równy poziom, z matematyki jest nieco lepszy, kolorowe rysunki przez niego wykonane mają wiele ekspresji. Specjalistyczna wielopłaszczyznowa rehabilitacja, hipoterapia przy współudziale jednego z rodziców, zajęcia prowadzone przez specjalistów logopedii, fizjoterapeuci dla dzieci z niepełnosprawnością ruchową, ćwiczenia na basenie z nauką pływania oraz inne ćwiczenia usprawniające motorykę dziecka przynoszą efekty i ogromną satysfakcję chłopcu, jego rodzicom i opiekunom. Niezmiernie istotny jest także fakt, że u dziecka po bardzo wielu wizytach przygotowawczych, udało się prze-



**Rycina 1.** Chłopiec zaopatrzony aparatem zdejmowanym, a w kolejnym etapie terapii ortodontycznej aparatem stałym

**Figure 1.** A boy fitted with removable appliance, and in the next stage of orthodontic therapy with fixed appliance

prowadzić leczenie stomatologiczne, w tym ortodontyczne, początkowo aparatem zdejmowanym, a potem stałym – **Rycina 1**. Ta możliwość terapii stomatologiczno-ortodontycznej jest potwierdzona także przez innych autorów [18].

W miarę rozwoju psychomotorycznego i intelektualnego pojawią się nowe problemy i wyzwania, dziecko z zespołem SLO nie jest gotowe na samodzielność, w miarę jak będzie starsze te problemy same się nie rozwiążą, farmakoterapia musi być prowadzona całe życie, tak samo jak i rehabilitacja, a także szeroko pojęte wsparcie dziecka i rodziny. U dzieci z SLOS duże znaczenie mają konsekwentne i wielokrotnie powtarzane działania. Przed nastolatkiem i jego rodzicami jest stała, ogromna i ciężka praca, a także cierpliwość i jeszcze raz cierpliwość.

### Podsumowanie

W podsumowaniu należy jeszcze raz podkreślić, że występowanie *Smith-Lemli-Opitz Syndrome* jest w Polsce jedną z najczęstszych chorób metabolicznych, a szeroki przedział ujawniających się objawów, czasami bardzo słabo nasilonych, jak np. występujące trudności szkolne powoduje, że zespół ten często nie jest rozpoznawany. Diagnozowanie

zespołu może być trudne ze względu na różnorodność stwierdzanych wad wrodzonych, stanów klinicznych i mutacji genowych [19, 20]. Niezmiernie ważne dla rodziców opiekujących się dziećmi z SLO oprócz walki z problemami zdrowotnymi powinno być zwracanie uwagi na rozwój psychofizyczny ich dziecka. Rehabilitacja ogólnorozwojowa prowadzona przez specjalistów, jak również samodzielnie przez rodziców musi być rozpoczęta już w okresie niemowlęcym. Szczególnie istotne jest, aby rodzice uważnie obserwowali dziecko i jego reakcje, przestrzegali wypracowanego harmonogramu dnia i utrwalali zachowania poprzez ich wielokrotne i konsekwentne powtarzanie.

Bycie rodzicem dziecka z chorobą i z niepełnosprawnością intelektualną to prawdziwe wyzwanie. Wymaga od rodziców dużego zaangażowania, poświęcenia i systematycznej pracy, aby pomóc dziecku w zdobywaniu kompetencji społecznych, nauki samoobsługi, komunikowania się, zaufania czy nauki. Każdy najmniejszy sukces to niewyobrażalne szczęście i radość. Jednakże problemy nigdy nie znikną, będą towarzyszyły rodzinie zawsze, zmieni się tylko ich zakres. Dziecko z *Smith-Lemli-Opitz Syndrome* zawsze będzie zależne od innych osób.

## Oświadczenia

Dokumentacja fotograficzna została wybrana i udostępniona przez rodziców chłopca Peggy i Artura Matthews-Brzozowskich, którzy wyrazili zgodę na publikację wizerunku syna – dziękuję za okazaną pomoc w przygotowaniu tego doniesienia.

## Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

## Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

## Piśmiennictwo

- [1] [www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pro/pl/Zespól-Smitha-Lemli-Opitza\\_PL\\_PL\\_PRO\\_ORPHA818.pdf](http://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pro/pl/Zespól-Smitha-Lemli-Opitza_PL_PL_PRO_ORPHA818.pdf) (data wejścia 20.11.2024).
  - [2] Sanghera AS, Zeppieri M. Smith-Lemli-Opitz Syndrome, 2024.
  - [3] Bianconi SE, Cross JL, Wassif CA & Porter FD. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and clinical aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2015;3(3):267–280, <https://doi.org/10.1517/21678707.2015.1014472>.
  - [4] Linck LM, Lin DS, Flavell D, Connor WE, Steiner RD. Cholesterol supplementation with egg yolk increases plasma cholesterol and decreases plasma 7-dehydrocholesterol in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;28;93(5):360–5. doi: 10.1002/1096-8628(20000828)93:5< 360::aid-ajmg4 > 3.0.co;2-p. PMID: 10951458.
  - [5] Nowaczyk MJ, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C: 250–262.
  - [6] [www.orpha.net/pl/disease/detail/818](http://www.orpha.net/pl/disease/detail/818) (data wejścia 20.11.2024).
  - [7] Nowaczyk MJM, Wassif CA. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 1998 Nov 13 [Updated 2020 Jan 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>.
  - [8] C, Sarphare G, Lanham D, Wassif CA, Porter FD. Rozwój, zachowanie i charakterystyka biomarkerów zespołu Smitha-Lemli-Opitza: aktualizacja. *J Neurodev Disord*. 2016;5;8:12, DOI: 10.1186/s11689-016-9145-x. PMID: 27053961; PMCID: PMC4822234.
  - [9] Deepak S, Aakash P, Srinivas M, Tejo P, Vasikarla M. Suspected Smith-Lemli-Opitz-Syndrome: A Very Rare Syndrome. *J Neonatal Biol*. 2014;3:5, DOI: 10.4172/2167-0897.1000161.
  - [10] Jezela-Stanek A, Ciara E, Malunowicz EM, Korniszewski L, Piekutowska-Abramczuk D, Popowska E, Krajewska-Walasek M. Mild Smith-Lemli-Opitz syndrome: Further delineation of 5 Polish cases and review of the literature, *European Journal of Medical Genetics* 51. 2008;124–140.
  - [11] Coupe S, Hertzog A, Foran C, Tolun AA, Suthern M, Chung CWT, Ellaway C. Keeping you on your toes: Smith-Lemli-Opitz Syndrome is an easily missed cause of developmental delays. *Clin Case Rep*. 2023;11(2):e6920.
  - [12] Bianconi SE, Cross JL, Wassif CA & Porter FD. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and clinical aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2015;3(3):267–280, <https://doi.org/10.1517/21678707.2015.1014472>.
  - [13] Thurm A, Tierney E, Farmer C, Albert P, Joseph L, Swedo S, Bianconi S, Bukelis I, Wheeler C, Sarphare G, Lanham D, Wassif CA, Porter FD. Development, behavior, and biomarker characterization of Smith-Lemli-Opitz syndrome: an update. *J Neurodev Disord*. 2016;5;8:12, doi: 10.1186/s11689-016-9145-x. PMID: 27053961; PMCID: PMC4822234.
  - [14] Hass D, Haegel G, Hoffmann GF, Burgard P. Prenatal presentation and diagnostic evaluation of suspected Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(5):1008–11, doi: 10.1002/ajmg.a.35837.
  - [15] Matthews-Kozanecka M, Matthews-Brzozowski A. Zespół Smitha-Lemli-Opitza – doświadczenia i obserwacje własne. [W]: Doświadczenie i doświadczenie. Wybrane problemy i procesy w psychoterapii. Pod Red.: Ewa Mojs, Grażyna Teusz. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. 2021;144–152.
- Matthews-Brzozowski A, Cudziło D, Matthews-Kozanecka M, Loba W, Hojan-Jezińska D, Matthews-Brzozowska T. Zespół Smitha-Lemli-Opitza – obserwacje własne i przegląd piśmiennictwa. W: *Wyzwania współczesnej protetyki słuchu*. T. 1. Red. nauk.: D. Hojan-Jezińska, E. Hojan, L. Kubisz, A. Obrębowski, B. Wiskarska-Woźnica. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2016.
- [16] Matthews-Brzozowski A, Cudziło D, Kopczyński P, Matthews-Kozanecka M, Rubiś B. Smith-Lemli-Opitz syndrome – clinical consequences for dental care. *Dev Period Med*. 2013: T. 17, nr 3, s. 253–256.
  - [17] Rojare C, Opendakker Y, Laborde A, Nicot R, Mention K, Ferri J. The Smith-Lemli-Opitz syndrome and dentofacial anomalies diagnostic: Case reports and literature review. *Int Orthod*. 2019;17(2):375–383.
  - [18] Szpera-Goździewicz A, Ropacka-Lesiak M, Rzymiski P, Bręborowicz GH. Smith-Lemli-Opitz Syndrome – a challenging prenatal diagnosis. *Ginekol Pol*. 2016; 87:76–78, DOI: 10.17772/gp/61327.
  - [19] <http://rarediseases.info.nih.gov/diseases/5683/smith-lemli-opitz-syndrome> (data wejścia 20.11.2024).

Zaakceptowano do edycji: 26.10.24  
Zaakceptowano do publikacji: 30.01.25

Adres do korespondencji:  
majamk@ump.edu.pl