Samenvatting syndroomreferaat
Smith-Lemli-Opitz Syndroom

Introductie
Smith-Lemli-Opitz Syndroom (SLOS) is een autosomaal recessieve metabole aandoening, veroorzaakt door een gestoorde cholesterolsynthese.[1, 2]

SLOS is voor het eerst beschreven in 1964 door David Smith, Luc Lemli en John Opitz in een rapport van drie niet-verwante patiënten die een opvallende gelaatsuitdrukking met elkaar gemeen hadden. Daarnaast hadden deze drie patiënten onder andere een verstandelijke beperking, microcefalie, groeiretardatie, ptosis en afwijkingen aan de extremiteiten en het genitaal.[3]
In 1993 werd ontdekt dat SLOS wordt veroorzaakt door een stoornis in de aanmaak van cholesterol. Er is een deficiëntie van het enzym 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7) welke onmisbaar is voor de cholesterolsynthese.[1,4,5]
In 1998 werd op chromosoom 11q13.4 het gen ontdekt dat codeert voor DHCR7.[6]

Prevalentie
De prevalentie van SLOS wordt geschat op 1 op 20.000 tot 1 op 60.000 levendgeborenen. SLOS komt vaker voor bij mensen met Noord en Centraal Europese voorouders dan bij mensen met Aziatische of Afrikaanse voorouders.[1] In Centraal- en Noord-Europa is de geschatte incidentie ongeveer 1 op de 20.000 tot 1 op de 40.000 geboortes
Dragerschap bij Noord Europeanen is 1,87%, en binnen de blanke populatie 1-2%. Op basis hiervan zou je verwachten dat de incidentie van SLOS ongeveer 1 op 11.000 zou zijn. In werkelijkheid ligt deze incidentie veel lager. Waarschijnlijk overlijdt 80% van de kinderen met SLOS intra-uterien.[7] Daarnaast zal er onder diagnostiek zijn bij mild aangedane personen.

Etiologie
SLOS wordt veroorzaakt door mutaties in het *DHCR7* gen op plek 13.4 van de lange arm van chromosoom 11. Het *DHCR7* gen codeert voor het enzym 7-dehydrocholesterol reductase. 7-dehydrocholesterol reductase zorgt voor de omzetting van 7-dehydrocholesterol naar cholesterol. Bij mensen met SLOS vindt deze omzetting niet tot nauwelijks plaats waardoor 7-dehydrocholesterol gaat stapelen en er een tekort is aan endogeen cholesterol.[8] SLOS is een autosomaal recessieve aandoening. Er zijn inmiddels meer dan 150 verschillende mutaties in het *DHCR7* gen beschreven, die over het gehele gen verspreid liggen. Meer dan 110 mutaties betreffen missense mutaties (=een aminozuur is vervangen door een ander aminozuur). De meeste personen met SLOS hebben twee verschillende mutaties (=compound heterozygoot).[9]
Door de stapeling van 7-dehydrocholesterol en verminderd endogeen cholesterol ontstaan er multipele congenitale afwijkingen. Cholesterol gaat namelijk niet over de bloed hersenbarrière. Cholesterol heeft meerdere belangrijke functies. Het is een belangrijke bouwsteen voor gal en hormonen en het speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van ons centrale zenuwstelsel (o.a. bij myelinisatie). Ook is het van belang bij de embryonale ontwikkeling en grijpt het aan in de sonic hedgehog pathway (zie verderop genotype fenotype correlatie).[10]
Het lijkt zo te zijn dat heterozygoten mogelijk een relatieve bescherming hebben tegen atherosclerose door lagere cholesterol levels.

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

Diagnostiek

De diagnose SLOS kan worden gesteld als er sprake is van klinische kenmerken in combinatie met een verhoogd 7-dehydrocholesterol in het bloedplasma en/of een aangetoonde pathogene biallelische mutatie in het DHCR7 gen. Als er sprake is van een onbekende variant moet deze minstens 'likely pathogenic' zijn. Bij een VUS kan de diagnose niet uitgesloten danwel bevestigd worden. Bij het aanvragen van de diagnostiek kan single gene testing worden overwogen evenals genpanel verstandelijk beperking. Onder andere door de klinische heteregeniteit kiest men in de praktijk vaker voor het laatste. Het verrichten van WES zal naar verwachting toenemen en breder ingezet worden, ook bij het onderzoeken naar een genetische oorzaak van een verstandelijke beperking. Het mederendeel van de patienten is compound heterozygoot.

Belangrijk is om te vermelden dat het bepalen van 7-dehydorcholesterol levels geen onderdeel is van de standaard metabole screening.

De diagnose wordt niet gesteld op de hoogte van het cholesterol in het bloedplasma. Door exogeen cholesterol (uit voeding) kan het cholesterol normaal zijn (dit is bij 10% van de mensen met SLOS). Wel hebben diegenen met een zeer laag cholesterol de grootste kans om te overlijden.

Bij 96% van de personen met een verhoogd 7-dehydrocholesterol kan de diagnose op DNA niveau bevestigd worden door middel van sequencing. Dragerschap van SLOS kan alleen met DNA-onderzoek vastgesteld worden, aangezien dragerschap geen verhoogd 7-dehydrocholesterol geeft.[1]

In 2022 is een artikel verschenen waarbij ze in het haar van mensen 7-dehydrocholesterol en cholesterol meten (hair samples) en deze waarden gebruiken om de diagnose SLOS te stellen[46]. Dit zou minder invasief kunnen zijn dan bloedafname.

Genotype-fenotype correlatie

Het klinisch beeld is zeer divers en wordt gekarakteriseerd door prenatale en postnatale groeiachterstand, microcefalie, minor en major dysmorfieën en milde tot ernstige verstandelijke beperking.[2,5] De meeste personen met de diagnose SLOS zijn ernstig aangedaan. Daarentegen zijn er ook personen beschreven met een normale ontwikkeling (IQ hoger dan 80) en minimale afwijkingen.[11]

De ratio van 7DHC/cholesterol in het plasma lijkt voorspellen voor de ernst van de ziekte, waarbij een ratio >1.0 ernstige SLOS geeft ratio tussen 0.5-1.0 moderate SLOS en ratio <0.5 milde SLOS.

Personen met truncerende mutaties (loss of function) zijn erger aangedaan dan personen met missense mutaties. Bij missense mutaties is er namelijk vaak nog restactiviteit van het *DHCR7* gen en daarmee van het 7-dehydrocholesterol reductase. Echter, mensen met dezelfde mutaties zijn vaak niet even ernstig aangedaan. Dit wijst op andere factoren die het fenotype beïnvloeden.

Eén van deze factoren is vermoedelijk de hoogte van het cholesterol tijdens de zwangerschap. De foetus met SLOS is afhankelijk van het cholesterol transport via de uterus. De moeder heeft receptoren op de uterus die voorlopers van cholesterol binden. Van deze receptoren zijn er meerdere types (=polymorfismen), die een verschillende bindingsaffiniteit hebben met de cholesterolvoorlopers. Indien de moeder een bepaald type receptor heeft die een hogere bindingsaffiniteit heeft, zal de foetus intrauterien meer cholesterol aangeboden krijgen (oftewel verhoogd cholesterol in het bloedplasma). Echter, cholesterol passeert niet de bloed-hersenbarrière. Wel grijpt cholesterol aan in de sonic hedgehog pathway.[12] Deze pathway is ook belangrijk voor de hersenontwikkeling. Indien enzymatische stappen in deze pathway niet goed verlopen, ontstaan er breinmalformaties zoals holoprosencefalie. Zo kan een verhoogd plasmacholesterol tijdens de zwangerschap indirect (via de sonic hedgehog pathway) invloed uitoefenen op de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel, en voor een milder fenotype zorgen.[10]

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

Differentiaal diagnose[1]

Meerdere syndromen gaan gepaard met malformaties die overeenkomen met de klinische kenmerken van SLOS. Bijvoorbeeld polydactylie, hypospadie, schizis of groeiachterstand. Zelden zijn er echter meer dan twee kenmerken in de differentiaal diagnose die overlappen met SLOS. Bijvoorbeeld Y-gevormde syndactylie van 2e en 3e teen worden vaak gezien bij SLOS maar zelden bij andere syndromen. Wel wordt dit vaak in de normale populatie gezien. Ook biochemie kan je helpen om te differentiëren. Alleen bij SLOS worden verhoogd 7-dehydrocholesterol met laag of laag-normaal plasma cholesterol gevonden.

Bij de volgende syndromen hebben klinische kenmerken die overeenkomen met SLOS:

Differentiaal diagnose:	**Kenmerken:**
Desmosterolosis[13]	Groeiretardatie/microcefalie, spasticiteit, verstandelijke beperking
Lathorosterolosis[14]	Microcephalie, postaxiale hexadactylie, verstandelijke beperking
Dubowitz Syndroom	Groeiretardatie, blefarofimosis, teen syndactylie,
Cornelia de Lange syndroom[15]	Groeiretardatie, hypoplastisch mannelijk genitaal, criptorchisme, syndactylie 2e en 3e teen
Meckel-Gruber Syndroom	Encefalokèle, cysteuze nierziekte, polydactylie
Noonan Syndroom	Groeiretardatie, pulmonaalstenose, hypospadie
Simpson-Golabi-Behmel Syndroom	Macrosomie, schizis, polydactylie
Pseudotrisomie 13 syndroom	Holoprosencefalie, polydactylie
Pallister Hall Syndroom	polydactylie
Nguyen Syndroom	Hypocholesterolemie, groeiretardatie, syndactylie 2e en 3e teen[16]
Trisomie 13 Syndroom van Patau (Takahashi)	Holoprosencefalie, schizis, cardiale afwijking en polydactylie, vroeg lethaal
Trisomie 18: Edwardssyndroom	Groeiretardatie, cardiale afwijking, camptodactylie, vroeg lethaal

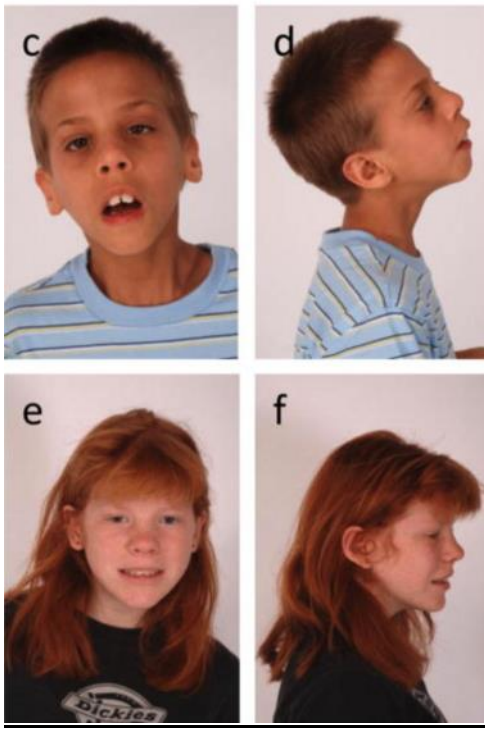
Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

Klinische kenmerken

Er zijn geen officiële diagnostische criteria, maar wel een patroon van klinische kenmerken dat suggestief is voor SLOS. De klassieke craniofaciale kenmerken bij SLOS zijn:[1,2,18-20]

- Microcefalie 80-84%
- Bitemporale schedelversmalling (hoog smal voorhoofd)
- Bilaterale ptosis
- Vlak aangezicht
- Plat gezicht met breed en hoog voorhoofd en een duidelijke botrichel ("metopic ridge") te zien op het voorhoofd
- Kleine neus met brede neusrug waarbij de neuspunt naar boven is gericht (anteverted nares/opgewipte neuspunt)
- Normale breedte van de kaak met micro- of retrognatie
- Schisis (lip en palatum molle, ook uvula) (40-50%)
- Lang philtrum
- Laagstaande oren die naar achteren zijn gedraaid
- Korte nek
- Groeibeperking >90%

De faciale kenmerken kunnen zeer subtiel tot duidelijk aanwezig zijn en zijn gecorreleerd met de biochemische en psychische kenmerken.[1,21,22]



Figuur 1[40] : c en d geven de klassieke kenmerken weer, terwijl e en f een mildere vorm laten zien.

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

Overige uiterlijke kenmerken zijn:[1,22]



- Y-vormige cutane syndactylie van meestal de tweede en derde teen 80-96%, maar kan ook bij de vingers
- Bilaterale of unilaterale post axiale polydactylie 25-50%
- Duim kan zowel verkort als wat proximaal geplaatst zijn
- Extra plooi in de handpalm
- Ulnaire deviaties van vingers 14%
- Voetdeformaties 31%
- Verkorte onderste extremiteiten
- Grove motoriek is ernstiger aangedaan dan fijne motoriek
- Hypo- (40-50%) of hypertonie
- Bifide uvula 40-45%
- Sublinguale cysten
- Opisthotonus en korte snelle handbewegingen 50% [22,23]
- Tandafwijkingen (oligo- en polydontie, tooth crowding, ruimte tussen de tanden)

De klinische kenmerken kunnen veranderen naar gelang de leeftijd van de SLOS patiënt en in wisselende mate aanwezig zijn bij familieleden.[1]

Gedrag[1,20,21,22,24,25]

- Verstandelijke beperking (95%): de meerderheid van de SLOS patiënten functioneert cognitief op een matig tot ernstig verstandelijk beperkt niveau. Daarentegen zijn er enkele beschrijvingen van patiënten met een (laag)gemiddelde intelligentie.
- Automutilatie 35% (met hand tegen hoofd en andere voorwerpen slaan, zichzelf bijten, eigen haren trekken)
- Autisme spectrum stoornis 46-53% (rituelen, repetitief gedrag en preoccupaties)
- ADHD/hyperreactiviteit (wordt vaker gezien; verder onderzoek is nodig om de prevalentie en het effect van medicamenteuze behandeling (methylfenidaat) in kaart te brengen)
- Agressie 52-63%
- Slaapproblemen 13-86%. Zowel inslaapproblemen als korte, gefragmenteerde slaap. Als kind weinig slaapbehoefte, in de loop van het leven neemt dit wel toe
- Tactiele hypersensitiviteit en overgevoeligheid voor licht en geluid
- Taalachterstand (expressieve taal is meer beperkt ten opzichte van de receptieve taal)
- Affect dysregulatie (prikkelbaar, ontroostbaar, somber affect, schreeuwen, angst en snelle stemmingswisselingen)
- Depressie
- Ongepast aardig naar vreemden

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

Gezondheidsproblemen

Voor de veelvoorkomende craniofaciale kenmerken en de kenmerken van de extremiteiten die kunnen leiden tot gezondheidsproblemen: zie de klinische kenmerken. Er bestaat een 'severity' score waarmee men handvatten heeft om de anatomische afwijkingen van het SLOS te scoren[49, 44]. De score geeft een geleidelijke schaal weer van de ernst van SLOS.

TABLE I

Adapted severity score for anatomical abnormalities in Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS).

Organ	Score	Criteria
Brain	1	Seizures; qualitative magnetic resonance imaging (MRI) abnormality
	2	Major central nervous system (CNS) malformations, gyral defects
Oral	1	Bifid uvula or submucous cleft
	2	Cleft hard palate or median cleft lip
Acral	0	Non-Y shaped minimal toe syndactyly
	1	Y shaped 2/3 toe syndactyly; club foot; upper or lower polydactyly; other syndactyly
	2	Any two of the above
Eye	2	Cataract, frank microphtalmia
Heart	0	Functional defects
	1	Single chamber or vessel defect
	2	Complex cardiac malformation
Kidney	0	Functional defect
	1	Simple cystic kidney disease
	2	Renal agenesis; clinically important cystic disease
Liver	0	Inducted hepatic abnormality
	1	Simple structural abnormality
	2	Progressive liver disease
Lung	0	Functional pulmonary disease
	1	Abnormal lobation; hypoplasia
	2	Pulmonary cysts; other major malformations
Bowel	0	Functional GI disease
	1	Pyloric stenosis
	2	Hirschsprung disease
Genitalia	1	Simple hypospadias
	2	Ambiguous or female genitalia in 46, XY, frank genital malformation in 46, XX

Prematuriteit en stuitbevalling komen geregeld voor. Neonaten hebben vaak een slechte zuigreflex, slikstoornissen, zijn onrustig en er is sprake van "failure to thrive".[1] Intra-uterien is er vaak al een groeivertraging te zien. Kinderen met SLOS hebben vaker voedingsproblemen gerelateerd aan hypotonie, slechte orale coördinatie en gastro-intestinale problemen.[22]

Dermatologie [1,20,26]

- Erythemateuze reactie op zonlicht (UVA) 60-70%. Veel patiënten verdragen geen enkele blootstelling aan zonlicht
- Eczeem 10%
- Cutis marmorata

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

Oogheelkunde [21,22]

- Blepharoptosis
- Congenitaal cataract 20%
- Strabismus
- Opticusatrofie
- Bilaterale hypoplasie nervus opticus
- Sclerose van nucleus geniculatus lateralis
- Retinale haemangiomata

Cardiopulmonaal [21,22]

Cardiorespiratoire problemen kunnen secundair optreden door cardiale en/of pulmonale malformaties inclusief malformaties van de trachea of larynx. Minor of major cardiale malformaties zijn beschreven bij 50% van de SLOS populatie.

- Congenitale hartafwijking 36-38%
- Atrioventriculair septum defect 50%
- Open blijvende Ductus Botalli
- Abnormale V. pulmonale circuit
- Hypertensie
- Abnormale segmentatie van de longen
- Geen tot verminderde aanleg van pulmonale lobuli
- Recidiverende bovenste en/of onderste luchtweginfecties

Gastro-intestinaal [1,20,25,26]

Gastro-intestinale problemen worden bij 25% van de SLOS patiënten beschreven.

- Chronische obstipatie
- Chronische diarree
- Pylorus stenose
- M. Hirschsprung, vooral aan denken bij ernstige obstipatie
- Malrotatie
- Galwegproblemen: abnormale galzuurproductie
- Cholestase
- Gastro-oesofageale reflux
- Slikstoornissen
- Voedselallergieën
- Colondistensie
- Progressieve leverziekten
- Pancreatitis
- Splenomegalie
- Obesitas

Urogenitaal [1,20,26]

Aangeboren afwijkingen van het genitaal komen voor bij 25% van de patiënten.

- Hypoplasie van de genitaliën
- Corticale niercysten
- Agenesie van nier(en)
- Hydronefrose
- Uretherobstructie ter hoogte van de blaasuitmonding
- Renale duplicatie
- Genitale problemen: 91-100%
  - Hypospadie en bilateraal cryptorchisme 50%
  - Ambigue genitaal: 25% van de mannen heeft een ogenschijnlijk vrouwelijk genitaal
  - Kleine penis
  - Hypoplasie van labia minor en major

Groei, endocrien en adrenale insufficiëntie [20, 22]

- Groei achterstand van ongeveer 2SD.
- Cholesterol is een precursor voor de productie van steroïde hormonen, waardoor er een tekort aan steroïde hormonen (waaronder cortisol, aldosteron en testosteron) kan ontstaan. Electrolystoornissen, hypoglycemie en hypertensie kunnen hierdoor optreden. Ernstig aangedane mannen kunnen laag cholesterol hebben..
- Hypothalamus-Hypofyse-Bijnierdeficiëntie
- Congenitale bijnierhyperplasie

KNO [20,21]

- Gehoorverlies conductief en/of perceptief
- Recidiverende otitis media

Neurologisch [1,20]

- Holoprosencephalie bij ongeveer 5% van de patiënten, variërend van ernstig aangedaan tot het hebben van slechts één centrale voortand.
- Agenesie of hypoplasie van corpus callosum
- Hypoplasie en andere malformaties van het cerebellum
- Vroeg in het leven hypotonie, later hypertonie
- Hypoplasie van de frontale cortex met epilepsie
- Polyneuropathie met abnormale geleidingstijden door afwijkende myelinisatie
- Verwijde ventrikels ; Interessant is dat er in 2018 een artikel is verschenen waarin bij 3 patiënten werd gezien dat de hersenafwijkingen spontane regressie lieten zien[45].

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

Behandeling

Doel van de behandeling bij SLOS is het verlagen van de precursors 7-DHC en 8-DHC en het verhogen van het cholesterol. Zoals beschreven ontstaat het beeld door problemen in het eiwit DHCR-7 waardoor de omzetting van precursors naar cholesterol niet of onvoldoende verloopt. Hierbij kan overigens de serumconcentratie cholesterol wel normaal zijn bij te hoge concentratie precursors.[1]

Cholesterolsuppletie

Lange tijd is de behandeling gefocust geweest op suppletie van cholesterol en daarbij verhoging van serumconcentratie van het cholesterol. Door een negatieve feedback van cholesterol op de productie de precursors (7-DHC en 8-DHC) zullen die concentraties dalen. De bewijskracht voor effect van deze behandeling is niet sterk door de studieopzet van de onderzoeken. Wat wel is aangetoond is dat er een toename is van lengtegroei,[27,28] afname UV-gevoeligheid,[29,30] toename zenuwgeleiding[30]. Er is enig anekdotisch bewijs voor verbetering van cognitie en gedrag.[28,31-33] Cholesterol kan de bloedhersenbarrière niet passeren waardoor cholesterolsuppletie geen directe verbetering geeft in hersencellen.

Omdat cholesterolsuppletie mogelijk klinisch effect heeft en weinig bijwerkingen, moet het overwogen worden bij elke patiënt met SLOS.[1]

Simvastatine

Simvastatine kan worden gebruikt om de serum- en liquorconcentraties van 7-DHC en 8-DHC te verlagen. Simvastatine passeert wel de bloedhersenbarrière en kan daardoor een direct effect hebben op de hersenfunctie. Paradoxaal kan bij het gebruik van simvastatine bij patiënten met SLOS de concentratie cholesterol in serum en liquor stijgen. Dit komt door gebruik van restfunctie van DHCR-allelen bij sommige patiënten.

In 2017 is een dubbelblind gerandomiseerde case-controlstudie naar het effect van simvastatine gedaan bij 23 patiënten met SLOS.[33] Simvastatine bleek een veilig middel in deze populatie. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat rhabdomyolyse (al dan niet met acuut nierfalen) een bekende zeldzame maar ernstige bijwerking is.[34] Er werd een kleine verbetering in gedrag/afname van geïrriteerdheid gezien. Biochemisch was er een duidelijke verbetering, maar er is hiermee nog onvoldoende bewijs voor een duidelijk klinisch effect.

In Nederland heeft dr. Petr Jira (kinderarts Jeroen Bosch Ziekenhuis) relatief veel ervaring met deze behandeling.

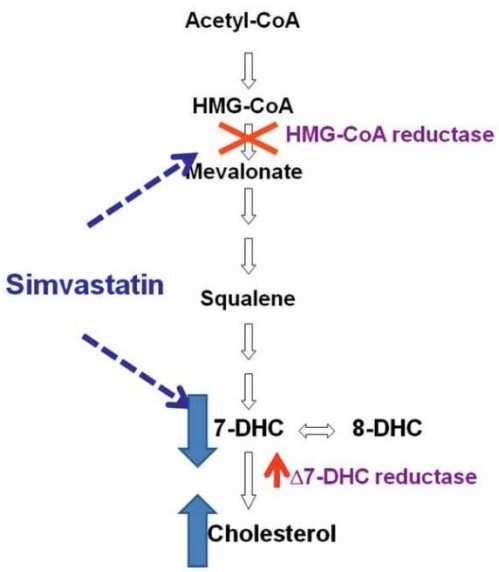


Figure 1[42]. Simvastatin: action mechanism (according to Petr JirA)

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

Anti-oxidanten[37,38]
De behandeling met anti-oxidanten is gebaseerd op de hypothese dat oxysterolen, afgeleide producten van 7-DHC, een rol spelen in het ziekteproces. Enkele van deze oxysterolen zijn extreem cytotoxisch. Anti-oxidanten zoals vitamine A en E zouden de vorming van de oxysterolen moeten verminderen. In een dierstudie met SLOS-ratten werd gezien dat er progressieve en onherstelbare retinaschade optrad. Bij SLOS-ratten die cholesterol en antioxidanten aan hun dieet toegevoegd kregen, werd een beduidend beter behoud van structuur en functie van de retina gezien. Dit effect was bovendien sterker dan bij de groep die alleen cholesterolsuppletie kreeg. Deze preklinische studie zou een eerste opstap kunnen zijn naar klinische trials[47].
In 2021 verscheen een kleine prospectieve studie waarin 6 SLOS-patiënten drie jaar lang behandeld werden met vitamine E suppletie. Bij de helft van de patiënten werd een verbetering van gedragsproblemen waargenomen. Hoewel het bewijs zeer beperkt is, biedt deze studie een interessante nieuwe optie voor een verbeterde behandeling voor SLOS[48].

Levertransplantatie[42]:
Tot nu toe is binnen 1 patiënt een levertransplantatie uitgevoerd. Deze patiënt liet een verbetering zien in zijn cholesterollevels en ook de klinische kenmerken van ontwikkeling en gedrag verbeterde. Sinds deze studie in 2022 zijn echter geen nieuwe patiënten beschreven.

Medicatie bij SLOS
Medicatie die hoge affiniteit voor DHCR7 hebben en dus de omzetting van 7-DHC naar cholesterol verminderen, moeten worden vermeden. Als ze toch worden gebruikt, is sterke controle van 7-DHC spiegels aanbevolen.
Middelen met hoge DHCR7 affiniteit: o.a. Haloperidol (e.a. Butyrofenonderivaat), trazodon, risperidon, clozapine, chloorpromazine, aripiprazol, buspiron.[1,35]

Overige behandeling:
- Voorkom zonverbranding[29,30]
- (Chirurgische) correctie. Bijvoorbeeld van strabisme, spasme, syndactylie etc.
- Bijnierschors (stressfunctie) moet gecontroleerd en eventueel behandeld worden (stressschema bij ziek zijn, periode van stress of verminderde intake).[36]

Healthwatch:

Er is een grote diversiteit in klinisch beeld. Daardoor is zorg en controle op maat nodig, met aandacht voor de mogelijke gezondheidsproblemen die hierboven zijn beschreven.

Algemene aanbeveling voor de healthwatch:[1]
- Kinderen: minimaal de frequentie van consultatiebureau om groei en ontwikkeling te volgen. Bij voorkeur wordt gebruik gemaakt van de speciaal ontwikkelde SLOS-groeidiagrammen[39]
- Beoordelen voedingstoestand tweejaarlijks tot derde levensjaar jaar, daarna jaarlijks
- Controle cholesterol, serumconcentratie 7-DHC, ALAT, ASAT elke 3-4 maanden in eerste levensjaren en daarna tweejaarlijks.
- Enkele geneesmiddelen kunnen gehalte 7-DHC verhogen en daarmee mogelijk symptomen verergeren: Haloperidol, Trazodon, Risperidon, Clozapine, Aripiprazol, Buspiron

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

Heath wath bij SLOS[41]: zoals bekend op syndromen.net Syndromen.net is een samenwerking van de NVAVG, de AVG-opleiding, de VSOP en diverse patiëntenorganisaties.

Leeftijd	Na stellen diagnose	Tot 2 jaar	2-18 jaar	Vanaf 18 jaar
Frequentie		2-4x per jaar, z.n. meer	1x per 1-2 jaar	1x per 2-4 jaar
Ontwikkelingsniveau	X	X	X	X
Groei (L+G+SO)	X	X	X	X
Bloedonderzoek*	X	X	X	X
Neurologie: MRI cerebrum t.b.v. diagnostiek	X	p	p	p
Epilepsie: EEG	p	p	p	p
Slaap	p	X	X	p
Gedrag/psychiatrische problemen		X	X	X
Oogafwijkingen/visus: strabismus, cataract, ptosis, visus	X	X	X	X
KNO: schisis, gehoor, ototis media	X	X	X	X
Skelet en motoriek: tonus, aanlegstoornissen van handen, voeten en heupen	X	X	X	X
Cardiaal: echo hart, ECG	X	X	p	X
Gebit: 2 x p/jaar vanaf doorkomen tanden		X	X	X
Gastro-intestinaal: altijd: voeding, defecatie, GORZ ouder kind/volw adipositas	X pasgeborene: Pylorus Stenosus, M. Hirschprung	X	X	X
Urogenitale congenitale afwijkingen, externe genitalia (micropenis, cryptorchisme): echo urinewegen	X	X	p	p
Endocrien onderzoek	X	X	X	X
Puberteit/menstruatie			p	p

* Algemeen: (glucose, electrolyten, asat/alat, bilirubine, testosteron bij jongens) Endocrien (door of i.o.m. specialist metabole ziekten) Extra lab bij behandeling 2 x per jaar (bijv.Chol, 7-DHC, 8-DHC, asat, alat, CK). X = gerichte aandacht geïndiceerd; P = bij problemen

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

Referenties

1. GeneReview: MJM Nowaczyk. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. Seattle (WA): University of Washington: GeneReviews™ [Internet]; 1998 Nov 13 [Updated 2020 Jan 30] Available from: *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/*.

2. OMIM: 270400: Smith-Lemli-Opitz Syndrome; SLOS. Johns Hopkins University; [updated 5/6/2019; cited 12-09-2022]; Available from: *https://omim.org/entry/270400*

3. Smith DW, Lemli L, Opitz JM. *A Newly Recognized Syndrome of Multiple Congenital Anomalies.* The Journal of pediatrics. 1964;64:210-7.

4. Tint GS, Irons M, Elias ER et al. *Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome.* The New England journal of medicine. 1994;330(2):107-13.

5. Jira PE. The Smith-Lemli-Opitz syndrome - A multiple malformation syndrome due to a defect in cholesterol biosynthesis. *Proefschrift. Berlicum, The Netherlands: Katholieke Universiteit Nijmegen; 2005.)*

6. Fitzky BU, 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 Jul 7;95(14):8181-6.

7. Lazarin GA, Hague IS, Evans EA et al. *Smith–Lemli–Opitz syndrome carrier frequency and estimates of in utero mortality rates.* Prenat Diagn. 2017 Apr; 37(4): 350–355.

8. Prabhu, AV, Sharpe LJ, Brown AJ. *The sterol-based transcriptional control of human 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7): Evidence of a cooperative regulatory program in cholesterol synthesis*. Biochim Biophys Acta. 2014 Oct. 1842(10):1431-9

9. Prabhu AV, Luu W, Li D et al. *DHCR7: A vital enzyme switch between cholesterol and vitamin D production.* Prog Lipid Res. 2016. 138-151.

10. Witsch-Baumgartner M, Gruber M, Kraft HG, et al. *Maternal apo E genotype is a modifier of the Smith-Lemli-Opitz syndrome.* J Med Genet. 2004 Aug;41(8):577-84.

11. Eroglu Y, Nguyen-Driver M, Steiner RD et all. *Normal IQ is possible in Smith-Lemli-Opitz syndrome.* Am J Med Genet A. 2017 Aug;173(8):2097-2100.

12. Choudhry Z., Rikani AA, Choudhry AM et al. *Sonic hedgehog signalling pathway: a complex network.* Ann Neurosci. 2014 Jan; 21(1): 28–31.

13. OMIM: 606418: 24-Dehydrocholesterol reducatase; DHCR24. Johns Hopkins University; [updated 10/12/2011; cited 13-12-2017]; *https://www.omim.org/entry/606418*

14. OMIM: 607330: lathosterolosis; Johns Hopkins University; [updated 4/1/2008; cited 13- 12-2017]; *https://www.omim.org/entry/607330*

15. OMIM: 122470: Cornelia de Lange Syndrome 1; CDLS1. Johns Hopkins University; [updated 11/3/2015; cited 11-6-2017]; *https://www.omim.org/entry/122470*

16. Nakane T, Hayashibe H, Nakazawa S. *An MCA/MR syndrome with hypocholesterolemia due to familial hypobetalipoproteinemia: report of a second patient with Nguyen syndrome.* Am J Med Genet A. 2005 Sep 1;137A(3):305-7.

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

17. Takahashi K, Sasaki A, Wada S, et al. *The outcomes of 31 cases of trisomy 13 diagnosed in utero with various management options.* Am J Med Genet A. 2017 Apr;173(4):966-971

18. Nowaczyk MJ, Tan M, Hamid JS, Allanson JE. S*mith-Lemli-Opitz syndrome: Objective assessment of facial phenotype. American journal of medical genetics Part A*. 2012;158A(5):1020-8.

19. Quelin C, Loget P, Verloes A, et al. *Phenotypic spectrum of fetal Smith-Lemli-Opitz syndrome.* European journal of medical genetics. 2012; 55(2):81-90

20. Braam W, Duinen-Maas MJ, Festen DAM, van Gelderen I, Huisman, SA, Tonino MAM. *Medische zorg voor patienten met een verstandelijke beperking.* Houten. Prelum. 2014

21. Ryan AK, Bartlett K, Clayton P, et al. *Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype.* J Med Genet. 1998 Jul;35(7):558-65.

22. Nowaczyk MJ, Irons MB. *Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology.* Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012 Nov 15;160C(4):250-62

23. Diaz-Stransky A, Tierney E. *Cognitive and behavioral aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome.* Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012 Nov 15;160C(4):295-300

24. Langius FA, Waterham HR, Romeijn GJ, et al. *Identification of three patients with a very mild form of Smith-Lemli-Opitz syndrome.* Am J Med Genet A. 2003 Sep 15;122A(1):24-9.

25. Mueller C, Patel S, Irons M, et al. *Normal cognition and behavior in a Smith-Lemli-Opitz syndrome patient who presented with Hirschsprung disease.* Am J Med Genet A. 2003 Nov 15;123A(1):100-6.

26. Porter FD. *Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management.* Eur J Hum Genet. 2008 May;16(5):535-41

27. Elias ER, Irons MB, Hurley AD, Tint GS, Salen G. *Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS).* Am J Med Genet. 1997;68:305–10.

28. Irons M, Elias ER, Abuelo D, et al. *Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome: results of a multicenter trial.* Am J Med Genet. 1997;68:311–4.

29. Azurdia RM, Anstey AV, Rhodes LE. *Cholesterol supplementation objectively reduces photosensitivity in the Smith-Lemli-Opitz syndrome.* Br J Dermatol. 2001;144:143–5.

30. Starck L, Lovgren-Sandblom A, Bjorkhem I. *Cholesterol treatment forever? The first Scandinavian trial of cholesterol supplementation in the cholesterol-synthesis defect Smith Lemli-Opitz syndrome.* J Intern Med. 2002a;252:314–21.

31. Tierney E, Nwokoro NA, Kelley RI. *Behavioral phenotype of RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome.* Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2000;6:131–4.

32. Tierney E, Nwokoro NA, Porter FD, Freund LS, Ghuman JK, Kelley RI. *Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome.* Am J Med Genet. 2001;98:191–200.
33. Wassif CA, Kratz L, Sparks SE, et al. *A placebo-controlled trial of simvastatin therapy in Smith-Lemli-Opitz syndrome.* Genet Med. 2017 Mar;19(3):297-305

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)

34. *https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/simvastatine #bijwerkingen* [cited 17-11-2017]

35. Kim HH, Korade Z, Tallman KA, et al. *Inhibitors of 7-Dehydrocholesterol Reductase: Screening of a Collection of Pharmacologically Active Compounds in Neuro2a Cells.* Chem Res Toxicol. 2016 May 16; 29(5): 892–900.

36. Bianconi SE, Connely SK, Keil MF, et al. *Adrenal function in Smith Lemli-Opitz syndrome.* Am J Med Genet A. 2011;155A:2732–38.

37. Fliesler SJ, Peachey NS, Herron J, et al. *Prevention of Retinal Degeneration in a Rat Model of Smith-Lemli-Opitz Syndrome.* Scientific Reports. 2018;8:1286

38. Koczok K, Horvath L, Korade Z, et al. *Biochemical and Clinical effects of Vitamin E Supplementation in Hungarian Smith-Lemli-Opitz Syndrome Patients.* Biomulecules. 2021; 1228

39. Lee RWY, McGready J, Conley SK, et al. *Growth charts for individuals with Smith-Lemli-Opitz Syndrome*. Am J Med Genet Part A. 2012

40. Bianconi S.E., Cross J.L., Wassif C.A., et al. *Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and clinical aspects of Smith -Lemli-Optitza syndrome*. Expert Opin Orphan Drugs. 2015 Mar; 3(3): 267–280.

41. https://syndromen.net/syndromen/smith-lemli-opitz-syndroom/zorgverleners/131/ geraadpleegd: 14-05-2024

42. Lurian S, Ognean L et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome. Case report. [PDF] SMITH-LEMLI-OPITZ SYNDROME. CASE REPORT | Semantic Scholar geraadpleegd 14-05-2024

43. Ertugrul G, Yankol Y et al. *Liver transplant and improvements in chrolesterol biosynthesis defects: a case report of Smith-Lemli-Opitz syndrome* Exp Clin Transplant . 2022 Jan;20(1):104-107. doi: 10.6002/ect.2018.0131.

44. Rojare C, Opdenakker Y et al. *The Smith–Lemli–Opitz syndrome and dentofacial anomalies diagnostic: Case reports and literature review* International Orthodontics Volume 17, Issue 2, June 2019, Pages 375-383

45. Do, Baker, et al. *Spontaneously regressing brain lesions in SLOS*. Am J Med Geet A 2018 February: 176(2): 386-390

46. Luo Y, Zhang C, et al. *Measurement of 7-dehydrocholesterol and cholesterol in hair can be used in the diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome.* J Lipid Res . 2022 Jun;63(6):100228. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100228. Epub 2022 May 14.

47. Fliesler, Peachey et al. *Prevention of Retinal Degeneration in a Rat Model of Smith-Lemli-Opitz Syndrome.* Sci Rep. 2018 Jan 19;8(1):1286

48. Koczok L, Horvath L, et al. *Biochemical and Clinical Effects of Vitamin E Supplementation in Hungarian Smith-Lemli-Opitz Syndrome Patients* Biomolecules . 2021 Aug 17;11(8):1228. doi: 10.3390/biom11081228.

49. R.I. Kelley, R.C.M. Hennekamp. *The Smith Lemli Opitz syndrome. Review article.* J Med Genet 2000;37:321–335

Smith-Lemli-Opitz Syndroom 2017: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum (aios VG), Richelle Senden (aios klinische genetica)
Revisie samenvatting 2024: Femke Molema, Marnick Rijndorp (aios VG), Maxime van Berge Henegouwen (anios klinische genetica)