

SLO syndrom i Sverige temadag den 11 okt 2019



- Åsa Eriksson, barnneurolog Astrid Lindgrens barnsjukhus
- Annika Danielsson, barnneurolog, Sachska barn- och ungdomssjukhuset
- Karin Naess, barnneurolog, Centrum för medfödda metabola sjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset



disposition

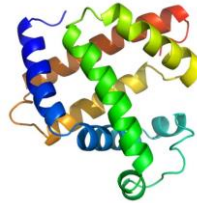


- Hur diagnosen ställs i Sverige (Karin)
- Förekomst i Sverige (Annika)
- Klinisk bild; tillväxt, nutrition, kognition, operativa åtgärder (Åsa)
- Läkemedelsbehandling (Annika)

SLO är en genetisk sjukdom



Mutation i gen



Skadat enzym/protein



Biokemiska förändringar

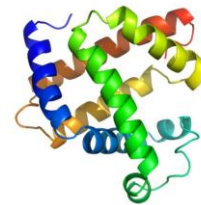


Sjukdom

Sjukdom



Biokemiska förändringar



Skadat enzym/protein

Mutation i gen



Hur får man diagnos SLO i Sverige?



Kliniska kännetecken bl.a

- Speciella drag i utseendet
- Sammanväxning av tå 2-3
- Anläggningsavvikelser



Typiska symptom bl.a

- Besvärliga kräkningar
- Sparsam tillväxt
- Ljuskänslighet
- Tilltagande litet huvudomfång



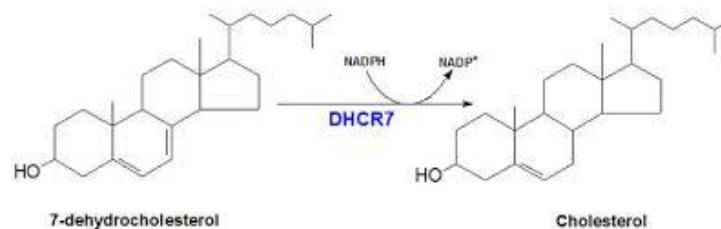
Hur får man diagnos SLO i Sverige?



SLO – en defekt i syntesen av kolesterol

Bristande funktion i enzymet 7-dehydrokolesterol-7-reduktas

- brist på kolesterol – nödvändigt för bildning av cellmembran, myelin, hormoner, gallsyror
- ansamling av 7- och 8-dehydrokolesterol





Hur får man diagnos SLO i Sverige?



Genen *DHCR7* på kromosom 11 (11q12-q13)

- över 150 olika mutationer kända
- viss korrelation mellan mutationens svårighetsgrad och sjukdomens svårighetsgrad

Genetik



Proteiner bygger upp alla delar i människokroppen

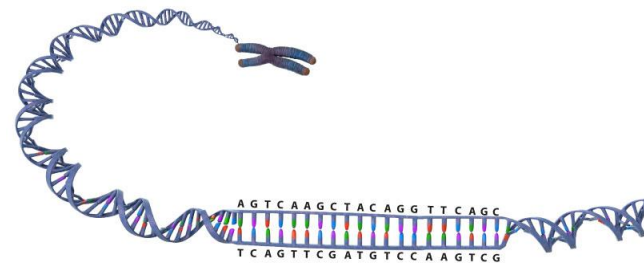
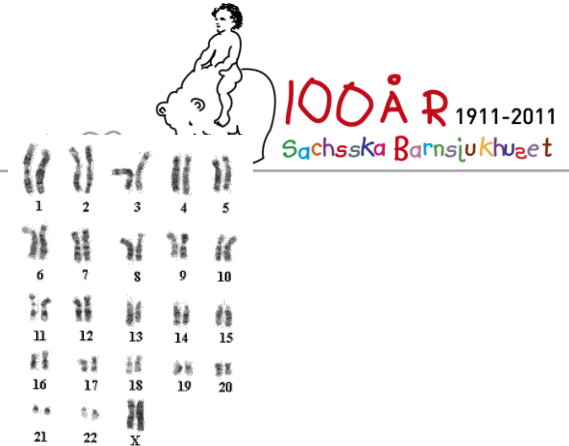
- Enzym är också proteiner

Alla proteiner i kroppen tillverkas via den genetiska koden

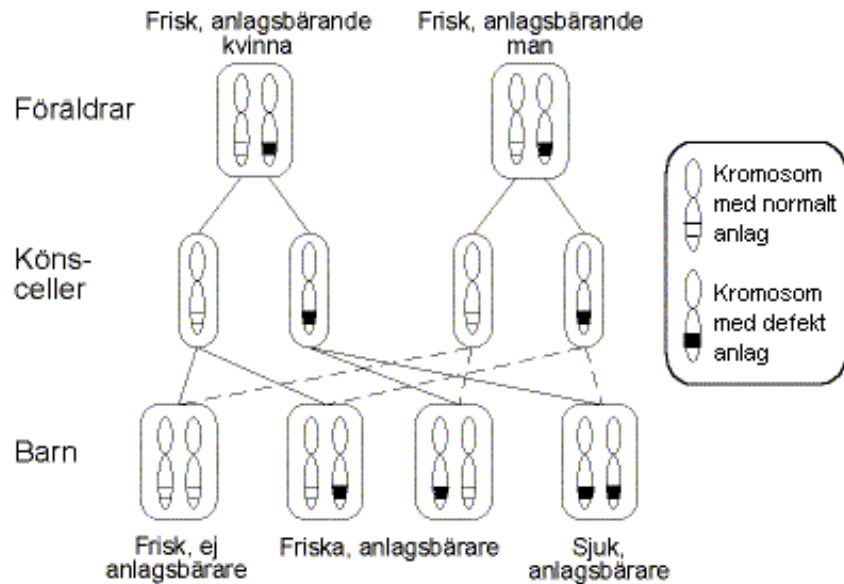
DNA → RNA → protein

Cellkärnans DNA

- Dubbelspiral
- Koden består av ca 3 miljarder ”tecken”
- Drygt 20 000 gener, 23 kromosompar
- Varje gen finns i två kopior (utom generna på x-kromosomen hos män)



Autosomt recessiv ärftlighet



Figur. Autosomt recessiv nedärvning

Prenatal diagnostik

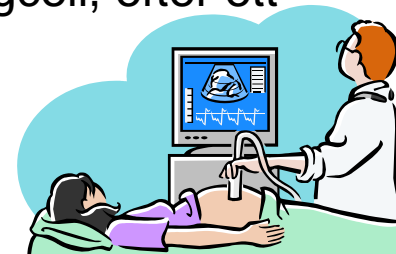


Fosterdiagnostik

- ett prov från moderkakens fosterdel
- tas ungefär fostervecka 12

Preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD)

- provrörsbefruktning
- genetisk analys av befruktad äggcell, efter ett antal celledelningar



Förekomst SLO i Sverige



Kem spec lab Huddinge har sedan 2007 totalt 10 individer diagnostiserats med SLO utifrån kolesterolkvot i serum.

Bland europeer uppskattas att ca 1-2% är bärare av ett anlag

REF: [Pathogenesis, Epidemiology, Diagnosis and Clinical Aspects of Smith-Lemli-Opitz Syndrome.](#)

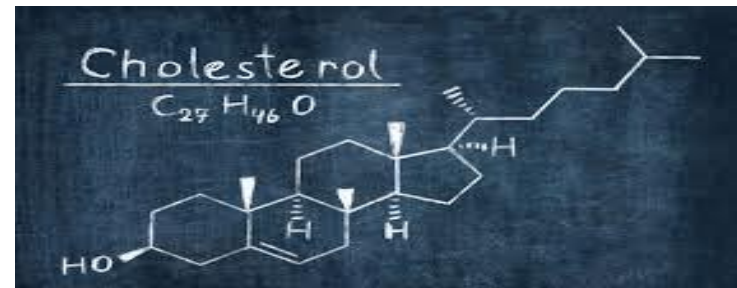
Bianconi SE, Cross JL, Wassif CA, Porter FD. Expert Opin Orphan Drugs. 2015 Mar;3(3):267-280.

Diskrepans (spontan abort/odiagnostiserade)

Klinisk bild



- Prenatal & postnatal tillväxthämning
- Mikrocefali
- Måttlig till svår IF
- Speciellt utseende
- Ev missbildningar, t ex gomspalt, syndactyli på fötter, hypospadi, hjärtmissbildning
- Brett spektrum



Utredning vid diagnos

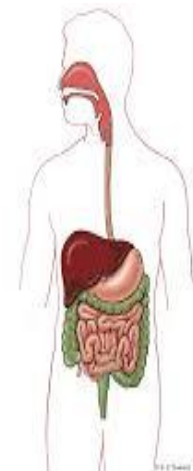


- Screening medfödda inre anatomiska avvikelser (hjärta, lever, njurar, hjärna)
- Muskuloskeletal bedömning (syndactyli, polydactyli)
- Bedömning av mag-tarm kanalens funktion (behov av röntgen/ultraljud?)
- Blodprov salt/socker balans/leverfunktion
- Remiss till ögonläkare (skelning, katarakt)
- Remiss hörselundersökning
- **Bedömning tillväxt/nutrition**

Tillväxt



- Matningssvårigheter pga
- Hypotoni
- Dysmotilitet i mag-tarmkanalen
- Reflux
- Förstoppning
- (matintolerans)



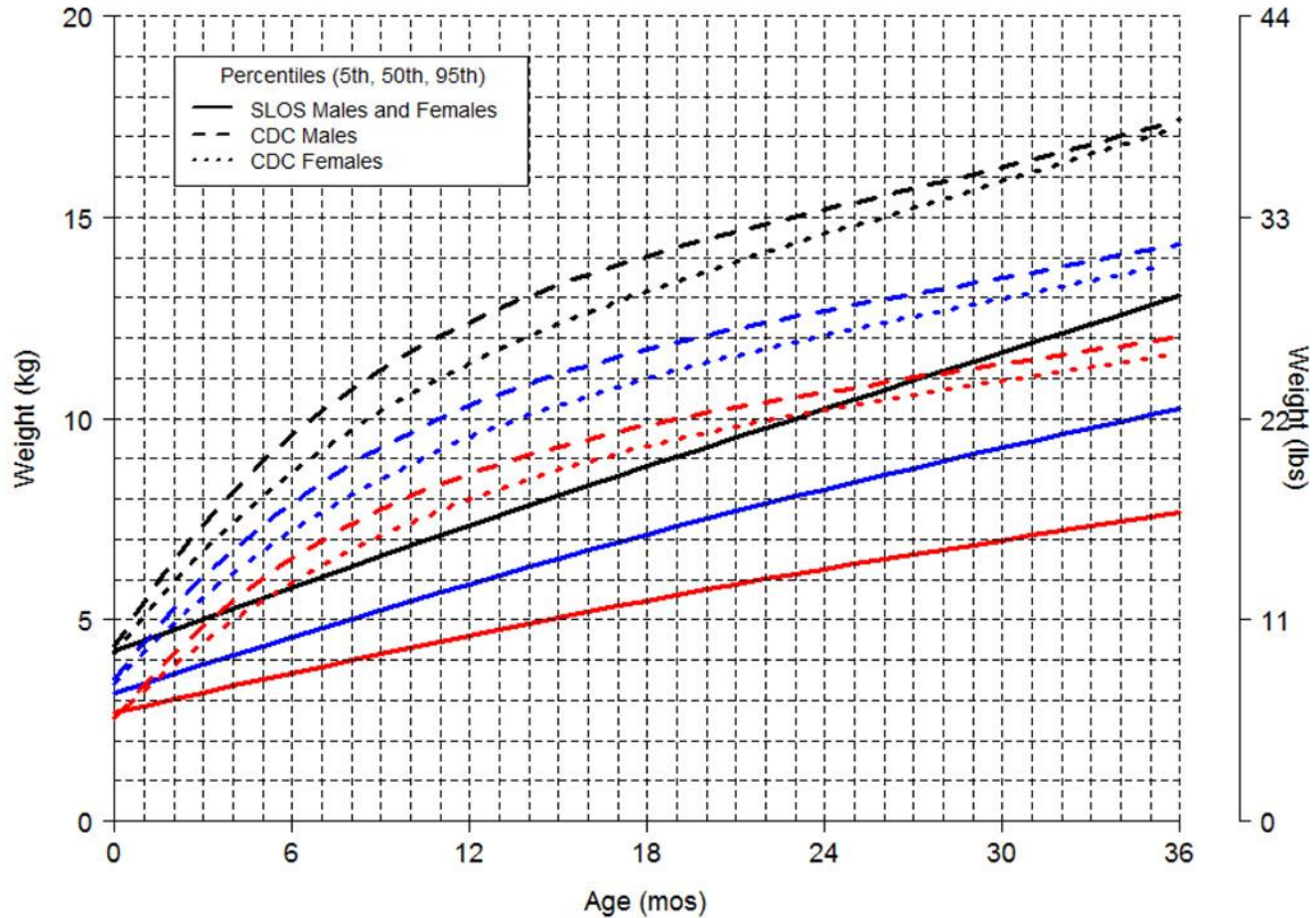
Tillväxt



- Dietist
- Ev gastrostomi
- Låg muskelmassa ökar risken för övervikt om för högt kaloriintag
- Egna tillväxtkurvor Lee et al, Am J Med Genetics 2012; Growth charts for individuals with Smith-Lemli-Opitz syndrome

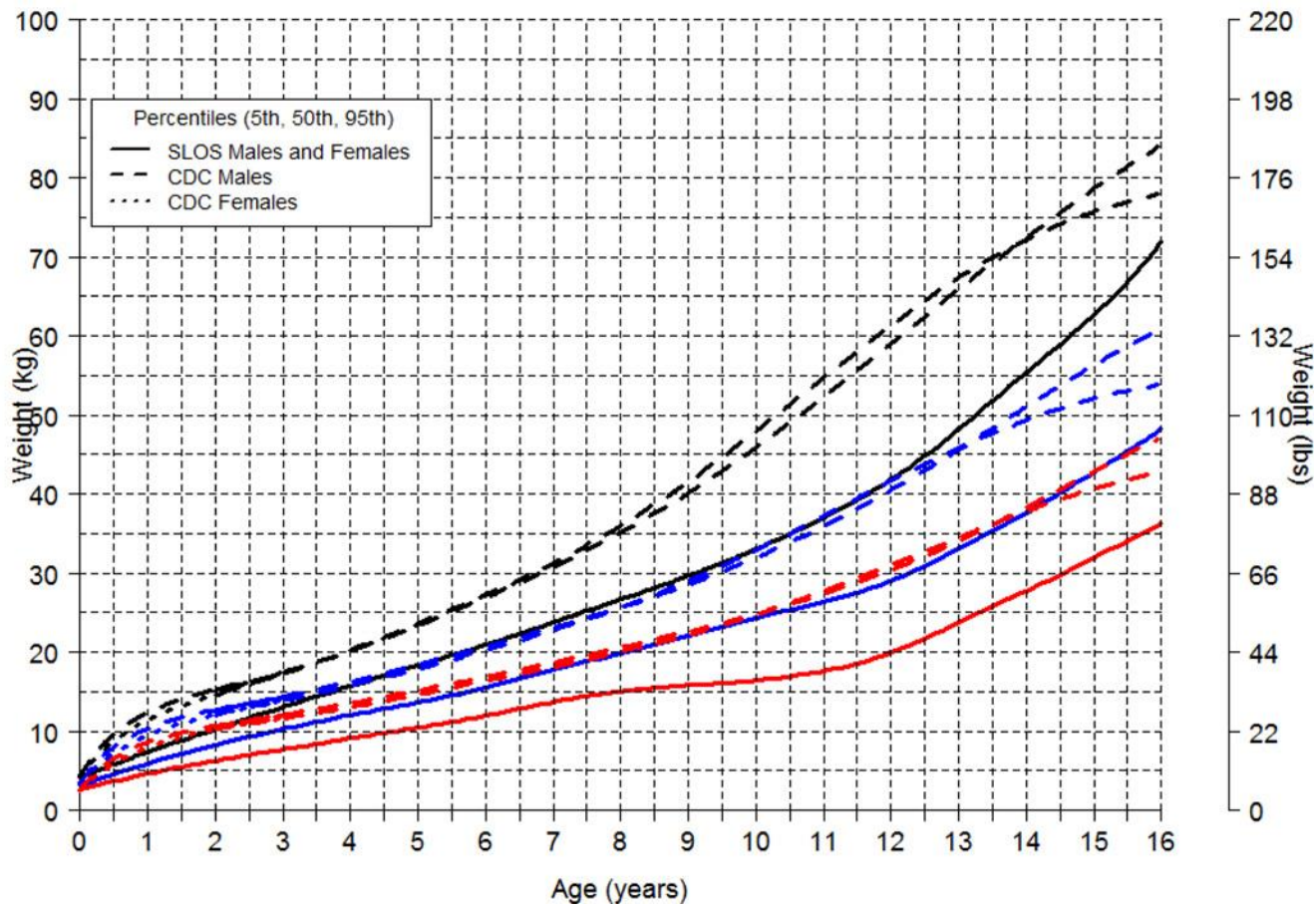
1a

Smith-Lemli-Optiz Syndrome, Weight vs. Age (0-3 Years) with CDC Curves



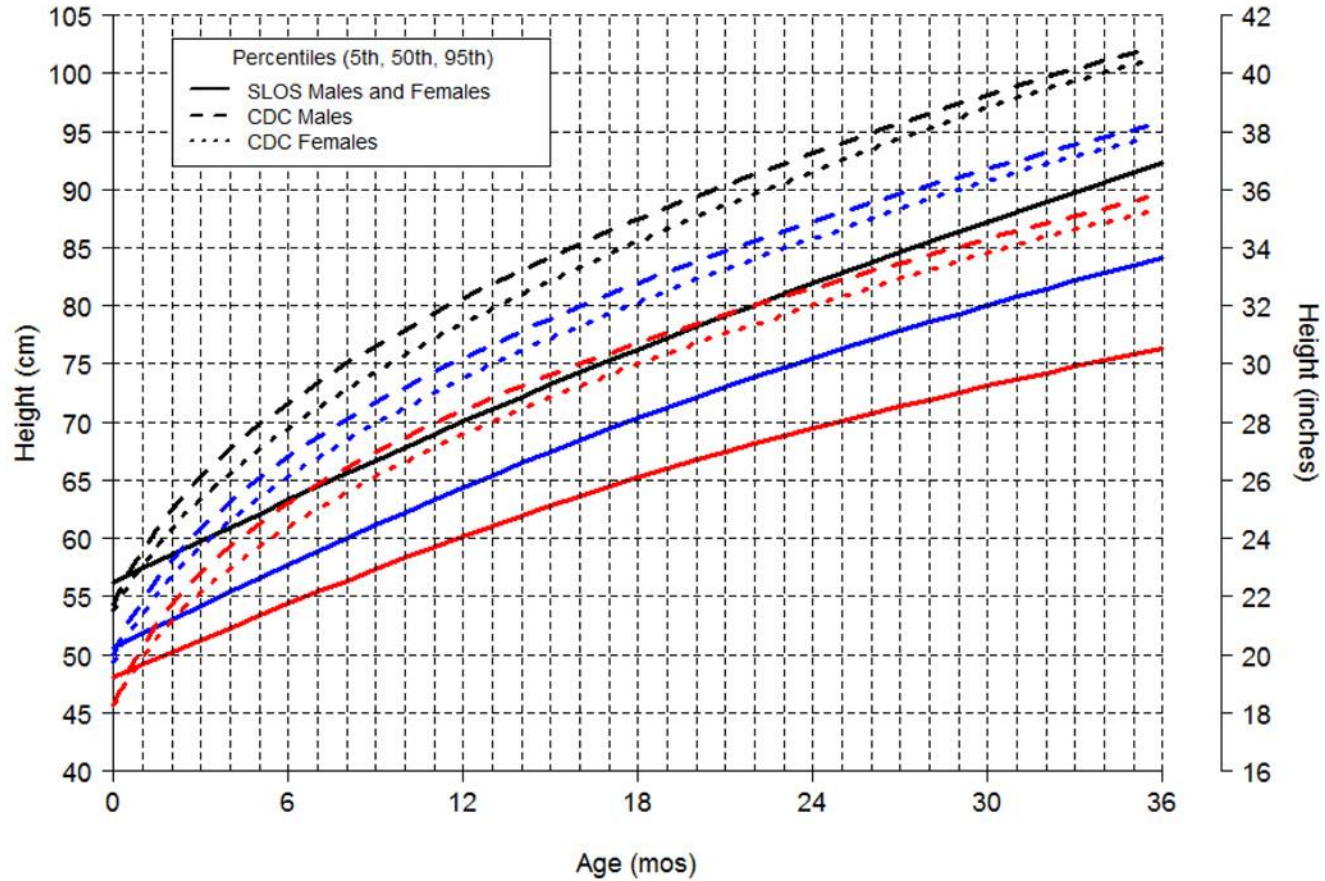
1b

Smith-Lemli-Optiz Syndrome, Weight vs. Age (0-16 Years) with CDC Curves



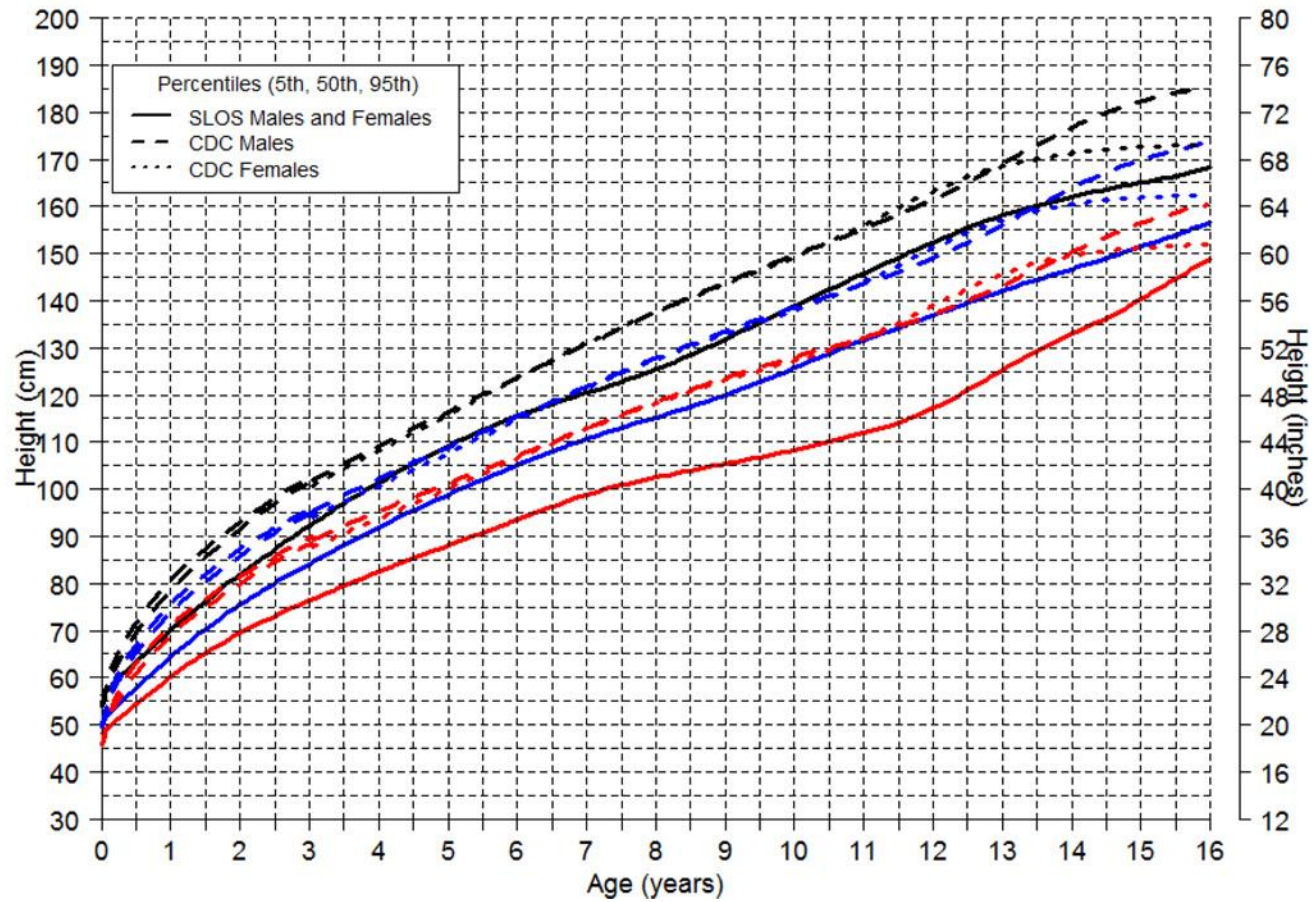
2a

Smith-Lemli-Optiz Syndrome, Height vs. Age (0-3 Years)

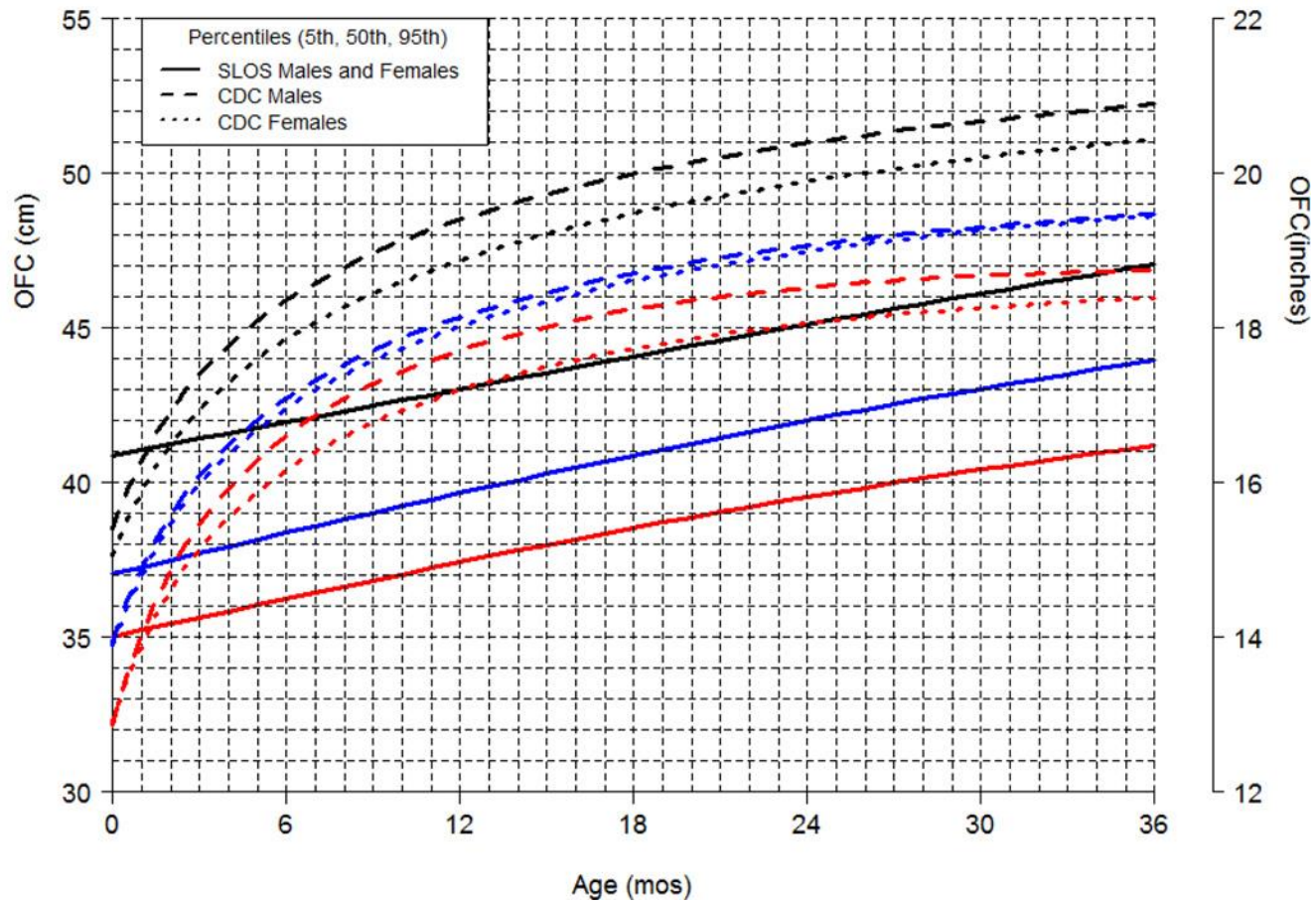


2b

Smith-Lemli-Optiz Syndrome, Height vs. Age (0-16 Years) with CDC Curves



Smith-Lemli-Optiz Syndrome, OFC vs. Age (0-3 Years) with CDC Curves



Muskulärt



- De flesta barn är hypotona i början men kan bli mer hypertona när de blir äldre



- Behandling:
- Ortoser, fysioterapi, ortopediska operationer, Botox

Beteende



- Spektrum av kognitiv förmåga/ IF
- Hyperreaktiv sensoriskt
- Irritabilitet
- Sömnrytmstörning
- Självskaadebeteende
- Autism (46-53%?)
- Depression & andra psykiatriska svårigheter finns rapporterade hos äldre individer

Fotosensitivitet – spektrum



- [GeneReviews®](#)
- Smith-Lemli-Opitz Syndrome Malgorzata JM Nowaczyk, MD, Initial Posting: November 13, 1998; Last Update: June 20, 2013.

Orsak till beteende/ IF?

Hypoteser



- Lipider (kolesterol & fosfolipider) finns i cellmembran & myelin
- Kolesterol måste tillverkas i hjärnan pga BBB
- Dysreglering av kolesterol hämmar neuroplasticitet (ses vid flera tillstånd)
- I perifera nervsystemet kan neuropati utvecklas
 - Cermenati et al, J Endocrinol, 2013: Liver X receptors, nervous system and lipid metabolism
 - Diaz-Stransky, Tierney, Am J Med Genet 2012: Cognitive and behavioral aspects of SLO syndrome
 - W.Y.Lee, Tierney, Autism Res and Treatment 2011: Hypothesis: The role of sterols in Autism

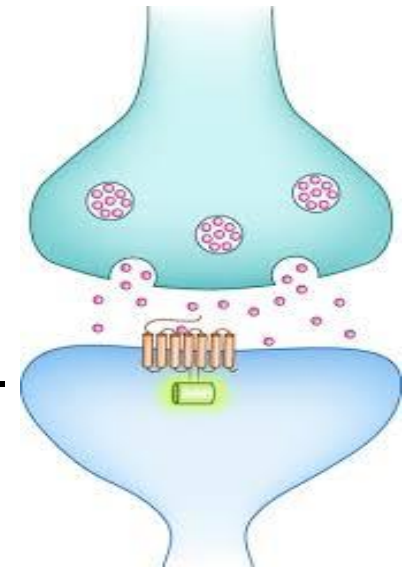
Orsak till beteende/ IF?

Hypoteser



- Hypotes att steroler/lipider kan bidra till autism även hos andra individer

- Ändrad serotonin metabolism vid autism – minskade nivåer av neurotransmittorer hos



SLO-patienter

Sparks et al, J Inherit Metab Dis 2014: Decreased cerebral spinal fluid

neurotransmitter levels in Smith-Lemli- Opitz syndrome

Operativa åtgärder



- Läpp-käk-gomspalt
- Hjärtmissbildningar
- Muskler/senor/skelett (kontraktur, skolios)
- Katarakt (grå starr), ptos, skelning
- Mag-tarm kanal (Hirschsprung, pylorusstenos, malrotation)
- Recidiverande otiter (TMD-rör)
- Tandsanering

Operativa åtgärder



- Ökad risk för komplikationer vid sövning tex pga
 - underutvecklad haka/käke/gom
 - tandavvikelser
 - medfödda hjärtfel
 - lungproblematik (funktion, anatomi)

Läkemedel för SLO utifrån ett Stockholmsperspektiv



Sjukdomsspecifik

Kolesterol

Gallsyror

Statiner

Steroidhormon

Symptomatisk

För sömn

Mot förstoppning

Ökad muskelspänning

För beteende, stämningsläge

[GeneReviews®](#)

Smith-Lemli-Opitz Syndrome Malgorzata JM Nowaczyk, MD, Initial Posting: November 13, 1998; Last Update: June 20, 2013.

[Pathogenesis, Epidemiology, Diagnosis and Clinical Aspects of Smith-Lemli-Opitz Syndrome.](#)

Bianconi SE, Expert Opin Orphan Drugs. 2015

[A placebo-controlled trial of simvastatin therapy in Smith-Lemli-Opitz syndrome.](#)

Wassif CA, Genet Med. 2017

[Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome and other sterol disorders.](#)

Svoboda MD, Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012

[Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome: results of a multicenter trial.](#)

Irons M, Elias ER. Am J Med Genet. 1997

Kolesterolsubstitution



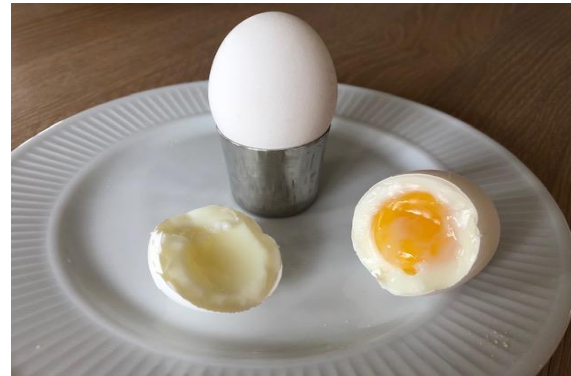
- Generell rekommendation
 - kan ha effekt
 - låg risk biverkningar
- Teori: Låga nivåer kolesterol (och höga nivåer av 7-DHC och 8-DHC)
- Substitution kan öka konc kolesterol i blodet, och kan sänka nivåer 7-DHC/8-DHC (negativ feedback)



Kolesterolsubstitution



ÄGGULOR



KOLESTEROL KAPSLAR (APL, extemporeberedning)

- Delbara kapslar med valfri mängd kolesterol
- Fyllnadsmaterial cellulosa
- Kan slmmas upp och ges i gastrostomi, sköljas

Kolesterolsubstitution



Kolesterolkapslar

- Typisk dos 100-300mg/kg/dag

Äggulor

- Typisk dos 30mg/kg/d
- 1 äggula innehåller ca 200mg kolesterol (ref livsmedelsverket)

Ref: Svoboda et al 2012

Kolesterolsubstitution problem



Passerar ej blod-hjärn barriären

troligtvis ej effekt på kognitiva symptom

Medfödda anatomiska avvikelser påverkas ej

Få kontrollerade studier som kan påvisa effekt!

Kolesterolsubstitution behandlingsmål?



- Normalisera/förbättra lab-avvikelser?
 - S-kolesterol, 7-DHC, 8DHC (+)
- Förbättra tillväxt? (+)
- Minskad infektionskänslighet? (+)
- Minska ljuskänslighet? (+)
- Beteende/autism?



Statiner



- HMG-CoA reduktas hämmare (enzym viktigt för produktionen av kolesterol)
- Hämmar kroppens egen produktion av kolesterol, vilket teoretiskt minskar mängden 7-DHC/8-DHC
- I nuläget ingen generell rekommendation (utanför studier), pga otillräcklig evidens av säkerhet vid svårare sjukdomsbild

Statiner



© American College of Medical Genetics and Genomics

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Genetics
in Medicine

A placebo-controlled trial of simvastatin therapy in Smith-Lemli-Opitz syndrome

Christopher A. Wassif, PhD¹, Lisa Kratz, PhD², Susan E. Sparks, MD^{1,3}, Courtney Wheeler, MS⁴, Simona Bianconi, MD¹, Andrea Gropman, MD⁵, Karim A. Calis, PharmD, MPH⁶, Richard I. Kelley, MD, PhD⁷, Elaine Tierney, MD⁴ and Forbes D. Porter, MD, PhD¹

Background: Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) is a multiple malformation/cognitive impairment syndrome characterized by the accumulation of 7-dehydrocholesterol, a precursor sterol of cholesterol. Simvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor that crosses the blood-brain barrier, has been proposed for the treatment of SLOS based on in vitro and in vivo studies suggesting that simvastatin increases the expression of hypomorphic *DHCR7* alleles.

Methods: Safety and efficacy of simvastatin therapy in 23 patients with mild to typical SLOS were evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The primary end point was the

a trend toward decreased cerebrospinal fluid dehydrocholesterol concentrations. A significant improvement ($P = 0.017$, paired t -test) was observed on the irritability subscale of the Aberrant Behavior Checklist-C when subjects were taking simvastatin.

Conclusion: This article reports what is, to our knowledge, the first randomized, placebo-controlled trial designed to test the safety and efficacy of simvastatin therapy in SLOS. Simvastatin seems to be relatively safe in patients with SLOS, improves the serum dehydrocholesterol-to-total sterol ratio, and significantly improves irritability symptoms in patients with mild to classic SLOS.

Gallsyror



- Vissa individer med SLO kan ha nedsatt produktion av gallsyror
- Malabsorption (fett, fettlösliga vitaminer) pga brist på gallsyror är mycket ovanligt
- Ej bevisat att S-konc kolesterol ökar vid behandling med gallsyror (ny studie på gång dock)



Behandling med gallsyror rekommenderas ej
(frånsett neonatal gallstas)

Steroidhormon



- Vissa individer med SLO har nedsatt produktion av stresshormonet kortisol
- **Vid svår sjukdomsbild, överväg iv Solu-Cortef (binjurebarkssvikt)**
- I nyföddhetsperioden kontrolleras salt/sockerbalans samt ”Synacten-test”.

Ökad muskelspänning



- Intramuskulära injektioner av botulinumtoxin



Sömn



- Melatonin (1-9mg)
 - Oral susp, tablett, kapsel, depottablett
- Theralen
 - Doserar i droppar, åldersberoende dosering



Sömn



Review Article

The Mystery behind the Pineal Gland: Melatonin Affects the Metabolism of Cholesterol

Kamil Karolczak  and **Cezary Watala**

Department of Haemostatic Disorders, Chair of Biomedical Sciences, Medical University, ul. Mazowiecka 6/8 92-215 Lodz, Poland

Correspondence should be addressed to Kamil Karolczak; kamilkarolczak@gmail.com

Received 21 December 2018; Revised 20 May 2019; Accepted 23 June 2019; Published 10 July 2019

“inconsistencies make it currently impossible to give a reliable opinion on the action of melatonin on the metabolism of lipoproteins”

Förstoppning



- Movicol/Forlax el likn
- Klyx

| MOXALOLE™-DOS ² | | |
|---|--|---------------|
| TYP 1 Separata hårda klumpar som liknar nötter. | | ↑ ÖKA |
| TYP 2 Korvform med klumpar i. | | ↑ ÖKA |
| TYP 3 Som en korv med sprickor runt om. | | → BIBEHÅLL |
| TYP 4 Som en korv eller orm, mjuk och smidig. | | → BIBEHÅLL |
| TYP 5 Mjuka avgränsade klickar. | | ↓ MINSKA |
| TYP 6 Porösa grötiga klickar med ojämna kanter. | | ↓ MINSKA |
| TYP 7 Löst utan klumpar, bara vätska. | | ↓ MINSKA |

Lungfunktion



- Luftrörsvidgande/slemlösande inhalationer
- Kortisoninhalationer
- Koksaltinhalationer
- Profylaktiskt antibiotika

Beteende, stämningläge



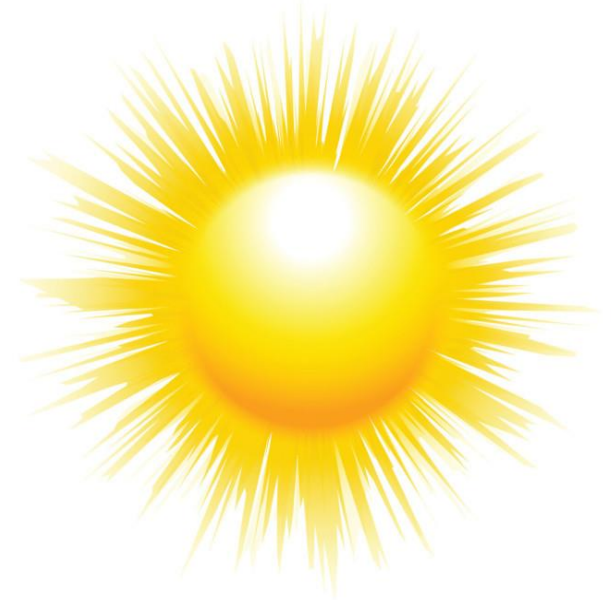
- Antipsykotika
 - Vissa läkemedel kan påverka S-kolesterol, övervakning av kolesterol-kvot?
 - Haloperidol, aripiprazol
- SSRI



Ljuskänslighet



- Ej utsätta sig för långvarig solexposition (individuell känslighet)
- Täckande klädsel
- Solskydds-krämer



Forskningsfältet avseende medicinsk behandling



- Antioxidanter
 - Fria radikaler från 7-DHC (orsak till ljuskänslighet?)
 - Medicinering med få biverkningar?
 - Vit A, coenzym Q10, vit C, vit E
- Genterapi

Tack för oss!

