

**SLO syndrom ur ett internationellt perspektiv –
svensk översättning av Dr. Haas presentation**



**Smith-Lemli-Opitz syndrome from an
international perspective**

PD Dr. Dorothea Haas

Heidelberg University Hospital | Temadag om Smith Lemli Opitz syndrom | PD Dr. Dorothea Haas-



Förord

Den 11 oktober 2019 anordnades en temadag om Smith Lemli Opitz syndrom (SLO syndrom) av Centrum för Sällsynta diagnoser Karolinska (CSD), Nationellt kompetenscentrum anhöriga (Nka) och Stiftelsen JMR för personer med Smith Lemli Opitz syndrom. Temadagen var öppen för föräldrar och anhöriga samt berörd personal, läkare och andra professioner i hela landet och nordiska deltagare.

Temadagen har dokumenterats på olika sätt, se Stiftelsen JMRs hemsida, rubrik i vänsterspalten *Temadag SLO 2019*.

Nedan finns den granskade översättningen av Dr. Dorothea Haas presentation *Smith-Lemli-Opitz syndrome from an international perspective*.

Presentationen har översatts bild för bild, med den engelska texten i en ruta följd av den svenska översättningen. I vissa fall har Stiftelsen JMR givit en förklaring av latinska eller medicinska uttryck och genetiska begrepp. Denna tilläggsinformation skrivs inom hakparenteser []. För bilder och figurer i övrigt hänvisas till Dr. Haas presentation som finns på Stiftelsen JMR:s hemsida <http://stiftelse.jmr.se/>.

Översättningen och förklaringarna har skrivits av Karin Mossler. Charlotta Ingvoldstad Malmgren, Centrum för Sällsynta Diagnoser Karolinska samt Stiftelsen JMR:s styrelsemedlemmar Elisabeth Mossler Lundberg, tolk, och Marianne Hermansson, sjuksköterska, har lämnat värdefulla kommentarer på utkastet. Daniela Nosko, barnläkare samt ST inom barneurologi, Universitetssjukhuset Örebro, har vänligen granskat översättningen och förklaringarna ur ett medicinskt perspektiv.

Karin Mossler, ordförande i Jenny Mossler Rockströms stiftelse för personer med Smith Lemli Opitz syndrom

Smith-Lemli-Opitz syndrome from an international perspective

Smith-Lemli-Opitz syndrom ur ett internationellt perspektiv

Presentatör: PD Dr. Dorothea Haas, Heidelberg University Hospital

Temadagen om SLO syndrom i Stockholm den 12 oktober 2019

Bild 2

Lisa – how it all started...

- Feeding difficulties
- Slight developmental delay
- Muscular hypotonia trunc
- Muscular hypertonia extremities
- Small head and peculiar face
- Deformed feet
- Syndactyly toes 2 + 3

Lisa – hur allt började...

- Matnings/uppfödningssvårigheter [se bild 11]
- Mild utvecklingsförsening
- Sänkt muskeltonus, hypotoni, i bålen
- Ökad muskeltonus, hypertoni, i armar och ben
- Litet huvud och särskilda utseendemässiga ansiktsdrag
- Missbildade fötter
- Sammanvuxna tår (andra och tredje tån)

Bild 3

Some explanations

- Syndrome: symptoms not correlated with each other but associated with a specific disorder
- Dysmorphic feature, dysmorphism: difference of body structure

Några förklaringar

- Syndrom: En bestämd kombination av avvikelser eller symptom som brukar uppträda tillsammans och som sammantaget pekar mot en viss diagnos.
- Dysmorfa drag, dysmorfism: Avvikande kroppsstruktur [pga. särskilda avvikelser i kroppens och organens form och struktur]

Bild 4

Smith-Lemli-Opitz syndrome

- First described in 1964
- 3 boys with
 - Developmental delay
 - Feeding difficulties
 - Failure to thrive
 - Specific dysmorphic features

Smith-Lemli-Opitz syndrom

Beskrevs första gången 1964

- 3 pojkar med
 - Utvecklingsförsening
 - Matnings/uppfödningssvårigheter [se bild 11]
 - Tillväxthämning
 - Speciella utseendemässiga drag (dysmorfa drag)

Bild 5

Biochemical abnormalities in SLOS

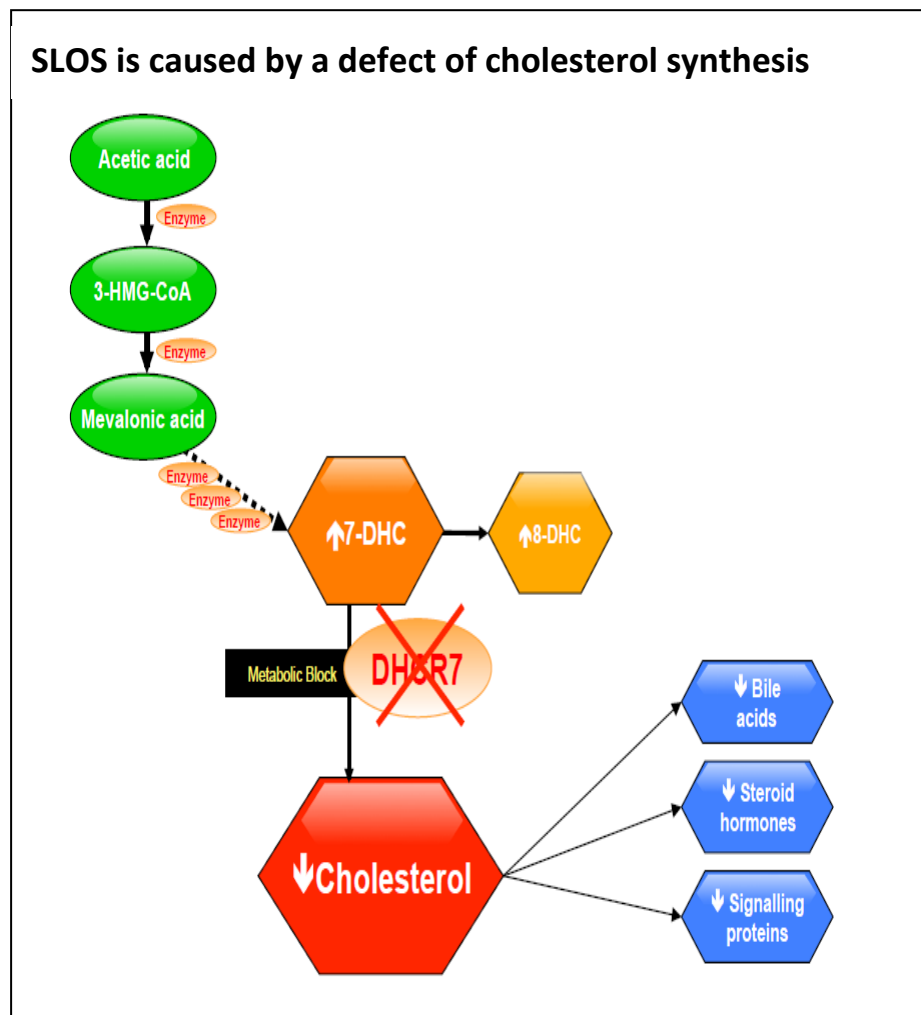
- 1993/1994 M. Irons / S. Tint
- Biochemical abnormalities in blood of 5 patients with SLOS:
 - Low concentration of cholesterol
 - Elevated concentration of 7-dehydrocholesterol

Biokemiska avvikelser vid SLOS

Biokemiska avvikelser i blodet på 5 patienter med SLOS:

- Låg koncentration av kolesterol
- Förhöjd koncentration av 7-dehydrokolesterol

Bild 6



SLOS is caused by a defect of cholesterol synthesis

Acetic acid
3-HMG-CoA

Mevalonic acid
Bile acid
Steroid hormones
Signalling proteins

SLOS orsakas av en defekt i kolesterolsyntesen

Ättiksyra
3-HMG-CoA
[hydroximetylglutaryl-koenzym A]
Mevalonsyra
Gallsyror
Steroidhormoner
Signalproteiner

Bild 7

Cholesterol functions

- Structural element of membranes and myelin (insulation of nerves)
- Important component of
 - Caveolae and lipid rafts (intracellular transfer)
- Precursor for the synthesis of
 - Bile acids
 - Steroid hormones
 - Neurosteroids
 - Embryonic signalling proteins
- Biosynthesis pathway important for
 - Glycosylation
 - Translation of proteins
 - Differentiation of cells
 - Mitochondrial electron transfer

Kolesterolets funktioner

- Del av cellernas ytermembran. Behövs också för bl.a. bildning av myelin (isolering runt nerver).
- Viktig beståndsdel i
 - Kaveoler (invändiga/utvändiga cellmembranstrukturer verksamma vid transport av material utifrån och genom cellen)
- Byggsten för syntes (tillverkning) av
 - Gallsyror
 - Steroidhormoner
 - Neurosteroider
 - Embryonala signalproteiner
- Ingår i biosyntesen vid
 - Glykosylering [kolhydrater tillfogas ett protein]
 - Translation [proteinsyntes, sammanfogning/tillverkning av proteiner]
 - Cellernas utveckling [differentiering]
 - Mitokondriernas elektronöverföring [Mitokondrier är små strukturer inne i cellerna, s.k. organeller. De har betydelse för kroppens energiförsörjning.]

Bild 8

SLOS – malformations due to intrauterine cholesterol deficiency

- Brain: midline defects (37 %)
- Cleft palate (47 %)
- Heart: ASD, VSD (54 %)
- Kidney: hypoplasia, ectopia, cysts, malformation of urinary tract (43 %)
- Genital: hypospadias, undescended testicles (65 %)
- Skeletal: foot deformity, redundant fingers or toes (48 %), syndactyly 2/3 (95 %)

SLOS – missbildningar till följd av kolesterolbrist under fostrets tid i livmodern

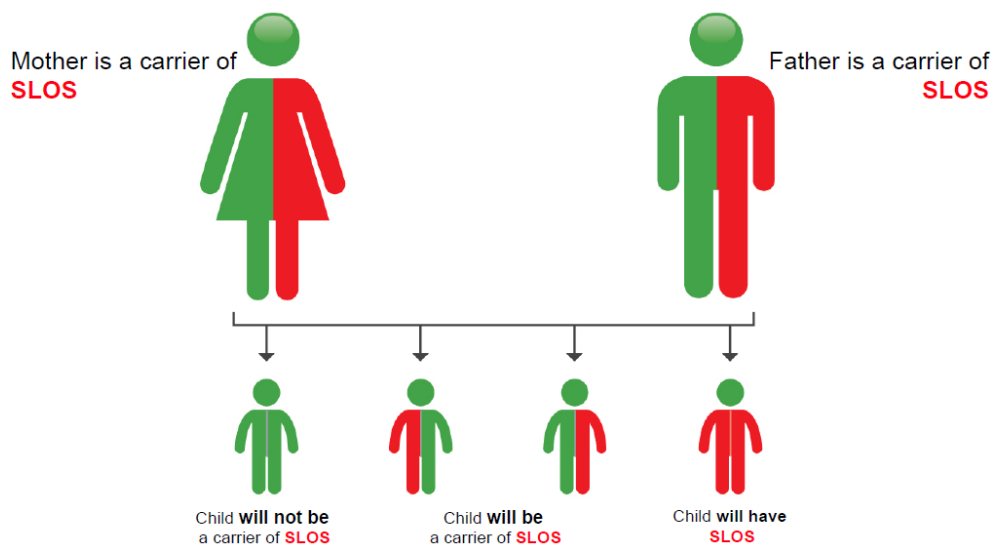
- Hjärnan – avvikelser i medellinjen [avvikelse i utvecklingen av strukturer längs hjärnans mittlinje] (37 %)
- Gomspalt (47 %)
- Hjärtat: ASD [”atrial septal defect”, förmaksseptumdefekt, ett medfött hjärtfel som består av ett hål i skiljeväggen mellan hjärtats båda förmak. Förmaksseptum är en tunn muskellvävnad mellan vänstra och högra förmaken.]
- Hjärtat: VSD [”ventricular septal defect”, kammarseptumdefekt, ett medfött hjärtfel som består av ett hål mellan hjärtats båda kamrar] (54 % tillsammans med ASD)
- Njurarna: Ofullständig eller hejdad utveckling, medfödd felplacering av en eller båda njurarna (renal ectopia), cystor [cysta är en vätskefylld blåsa som kan uppkomma i många av kroppens organ], missbildning av urinvägar (43 %)
- Genitalier [könsorgan]: Avstannad utveckling av penis urinrör (hypospadi), ej nedvandrade testiklar [testikel som inte kommit ner i pungen] (65 %)
- Skelett: missbildade fötter, extra fingrar och tår (48 %), syndaktyli (sammanväxning av andra och tredje tån) (95 %)

Bild 9

Genetics

Inheritance

Autosomal-recessive - possible combinations



Supported by NUTRICIA as a service to metabolic medicine

Written by Haas & Burgard 16

Genetik

Nedärvning

Autosomal recessiv – möjliga kombinationer

Modern är anlagsbärare av SLOS Fadern är anlagsbärare av SLOS

Barnet kommer inte att bli anlagsbärare av SLOS

Barnet kommer att bli anlagsbärare av SLOS

Barnet kommer att bli anlagsbärare av SLOS

Barnet kommer att få SLOS

Bild 10

Frequency and distribution of SLOS

- Incidence 1:10.000 to 1:60.000 newborns in Europe
- Most frequent in Eastern Europe (Czech Republic)
- Less frequent in Asian and African populations

Sweden: 10 mio. inhabitants, 166 SLOS patients

Förekomst och spridning av SLOS

- Incidens: Mellan 1:10.000 och 1:60.000 nyfödda i Europa
- Vanligast i Östeuropa (Tjeckien)
- Mindre vanlig i asiatisk och afrikansk population

I Sverige: 10 miljoner invånare, 166 SLOS patienter

[Incidens: svarar på frågan ”Hur många insjuknar?” Här avses andelen nyfödda som beräknas födas med SLOS.

Om det föds 110 000 barn i Sverige ett år, och incidensen varierar mellan 1:10.000 till 1:60.000 skulle antalet nyfödda barn med SLOS teoretiskt/statistiskt vara 1,8-11 barn per år.]

[Ang. uppgiften om 166 patienter med SLOS: Det finns ingen uppgift om antalet personer med SLOS i Sverige. Siffran avser en teoretiskt/statistisk uppskattning av förekomsten av SLOS i en europeisk befolkning med ca 10 miljoner invånare (10 milj. personer dividerat med 60 000).]

Bild 11

SLOS - Variability of presentation

Severe phenotype

- Malformation of internal organs
- Persistent severe feeding difficulties
- High risk for severe infections
- Severe psychomotor + cognitive impairment
- Behavioural problems are not prominent

SLOS – varierande svårighetsgrad

Allvarlig form (fenotyp)

- Missbildningar av inre organ
- Varaktiga och allvarliga matnings/uppfödningssvårigheter [se bild 2 och 4]
- Hög risk för allvarliga infektioner
- Svår psykomotorisk och kognitiv nedsättning
- Inte några framträdande beteendeproblem

Bild 11

SLOS - Variability of presentation (continued)

Moderate phenotype

- Minimal or no organ malformations
- Transitory feeding difficulties
- No infections
- Mild intellectual impairment
- Behavioural abnormalities (sometimes severe!)

SLOS – varierande svårighetsgrad forts.

Måttlig svårighetsgrad (fenotyp)

[”Fenotyp = Genotyp + miljö”

Fenotyp: De observerbara egenskaper som en individ har fått som ett resultat av samverkan mellan arv och miljö.

Genotyp: Den genetiska uppsättningen som ligger till grund för fenotypen.]

- Inga eller mycket små (minimala) missbildningar av de inre organen
- Övergående matnings/uppfödningssvårigheter
- Inga infektioner
- Mild intellektuell funktionsnedsättning
- Beteendeproblem (ibland svåra!)

In Germany there are many less severely affected patients

Determination of severity

- Amount of residual DHCR7 enzyme activity
- Type of mutation

I Tyskland finns många patienter med en lindrigare variant av syndromet

Svårighetsgraden bestäms av

- Mängden och aktiviteten av enzymet DHCR7 [som behövs för att tillverka kolesterol]
- Vilken typ av mutation som personen har

Bild 12

Some basics on genetics

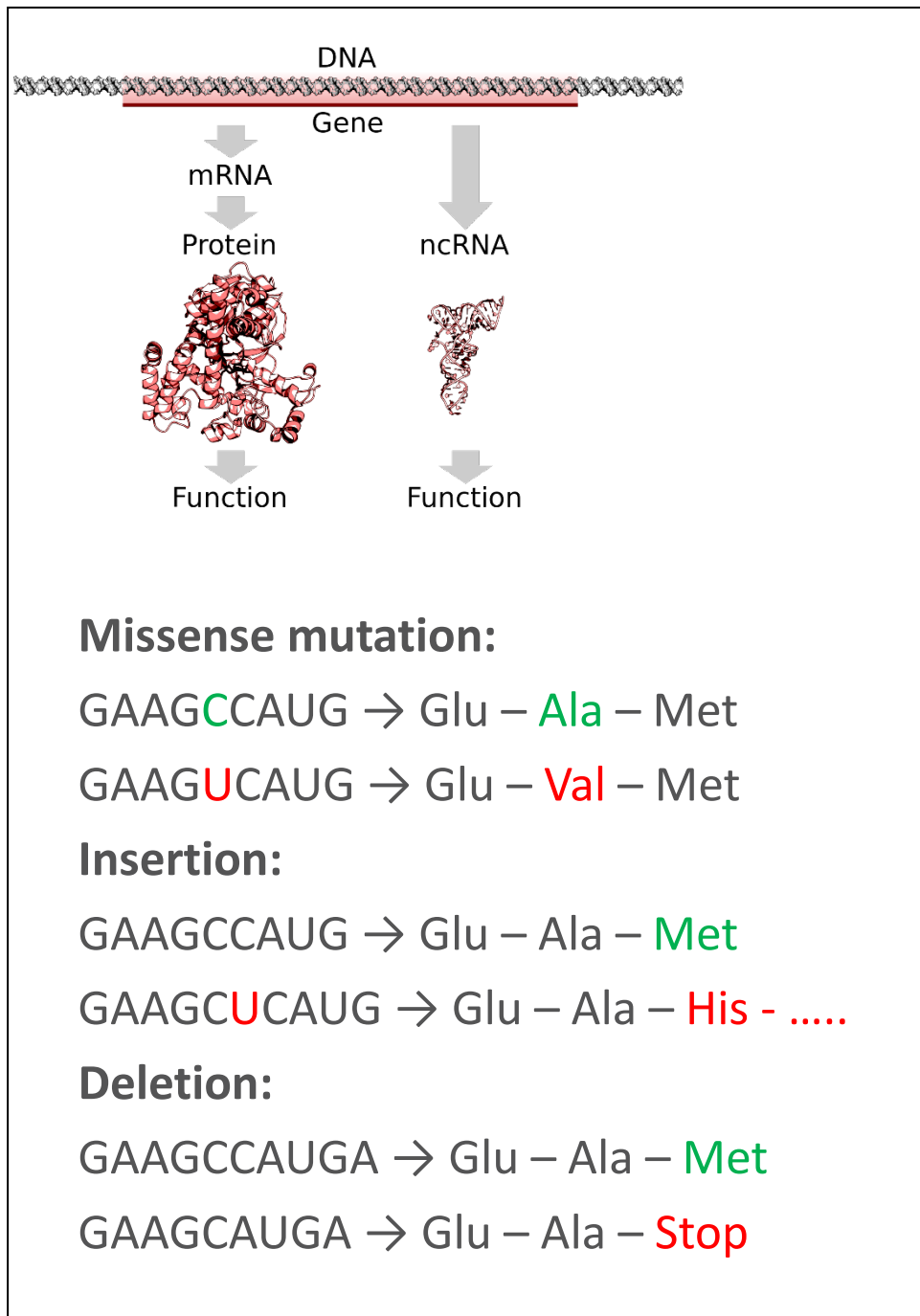


Bild 12

Lite grundläggande genetik

Särskild förklaring

Stiftelsen JMR: För att öka förståelsen förklarar vi nedan vissa genetiska begrepp som används i presentationen. Våra informationskällor är huvudsakligen gentekniknämndens hemsida <https://genteknik.nu> och Wikipedia.

DNA

DNA är en nukleinsyra och förkortningen står för deoxiribonukleinsyra (A: engelskans acid). DNA är det kemiska ämnet (molekylen) som bär arvsanlagen (generna).

mRNA och ncRNA

RNA är en förkortning av ribonukleinsyra (A: engelskans acid). Det är det kemiska ämnet (molekylen) som bland annat fungerar som en budbärare mellan arvsanlagen (generna) och de proteiner som generna kodar för (informerar om "receptet för tillverkningen" av).

Exoner kallas de delar av en gen (delar av DNA-molekylen) som tillsammans kodar för tillverkning av **det specifika** proteinet. När informationen i en gen ska användas för att bilda ett protein skapas en kopia av genen. Denna kopia kallas mRNA, *messenger RNA*, budbärar-RNA. mRNA är den färdiga mallen för hur proteinet ska konstrueras. Det finns också gener som ger upphov till RNA som inte översätts till proteiner. De kallas ncRNA: *non-coding RNA*.

Byggstenar för DNA och RNA

Byggstenarna i DNA och RNA är nukleotiderna som består av en kvävebas, ett socker och en fosfatgrupp. I DNA är sockret deoxiribos och i RNA ribos.

I DNA-spiralen bildar nukleotiderna, via kvävebaserna, så kallade baspar (bp). Kvävebaserna i DNA heter

- A (adenin)
- T (tymin)
- C (cytosin)
- G (guanin)

Varje bindning mellan två kvävebaser i DNA-spiralen kallas baspar.

- A binder alltid till T och bildar basparet A-T.
- G binder alltid till C och bildar basparet G-C.

I RNA finns A, G, C och U (uracil).

Mutationer: Missense, deletion, insertion och nonsens

(”byte av nukleotid i ett baspar, baspar försvinner, baspar läggs till, och baspar förändras så att det introduceras ett stopp kodon”)

En mutation är en förändring i arvsmassan. Det finns olika typer av mutationer. Punktmutationer är små förändringar i DNA-spiralen. Då ändras ett eller några få baspar på en specifik plats i arvsmassan.

En *missense-mutation* är en typ av punktmutation som innebär att en nukleotid (byggsten i DNA) byts ut mot en annan och leder till att fel aminosyra kodas (skapas) vid translationen. Till exempel kan basparet A-T bytas ut mot basparet G-C.

Enstaka baspar kan också försvinna, vilket kallas *deletion*, eller läggas till, vilket kallas *insertion*.

Vid en *nonsensmutation* har ett av DNA:s baspar förändrats. Istället för den aminosyra som skulle kodas så introduceras ett *stoppkodon* som avbryter proteinsyntesen. Det resulterar i ett förkortat, inte komplett och vanligen ickefungerande protein.

Ett *kodon* är en följd av tre kvävebaser i nukleotiderna i en RNA-molekyl. Varje kodon, till exempel CGA eller AUC, översätts till en given aminosyra enligt den genetiska koden vid proteinsyntesen i cellen. Tre specifika kodon är dock stoppkodon.

Bild 13

SLOS genetics

- *DHCR7* gene maps to chromosome 11q13.2–13.5
- Consists of nine exons
- >200 different pathogenic *DHCR7* variants
- Most common mutation c.964–1G>C
- disrupts the joining of exons 8 + 9
- Insertion of 134 nucleotides
- “Nonsense” mutation

SLOS genetik

- Genen DHCR7 finns på kromosom 11q13.2–13.5
[dvs. genen DHCR7 finns på kromosom 11, på en av dess långa armar q, band 13.2-13.5]
- Innehåller nio exoner [se förklaring till bild 12]
- Över 200 olika sjukdomsframkallande varianter av DHCR7
- Vanligaste mutationen c.964–1G>C
- Stör sammanfogningen av exon 8 + 9
- Insertion [tillägg] av 134 nukleotider [se förklaring till bild 12]
- “Nonsensmutation“ [se förklaring till bild 12]
- Total förlust av enzymets aktivitet

Bild 14

SLOS – craniofacial characteristics

- Microcephaly – small head
- Ptosis – drooping of upper eyelids
- Anteverted nostrils
- Microretrognathia – small and recessed jaw
- Bitemporal narrowing
- High arched palate
- Midline cleft palate
- Tent-shaped mouth
- Low set ears

SLOS - kraniofaciala missbildningar [missbildningar av skalle och ansikte]

- Mikrocefali – litet huvud
- Ptosis – hängande ögonlock
- Uppåtvända näsborrar
- Mikrognati – liten och tillbakabildad haka
- Smal panna
- Högt gomvalv
- Gomspalt
- Tältformad mun
- Lågt sittande öron

Bild 15

SLOS – skeletal abnormalities

- Syndactyly toes 2/3
- Postaxial polydactyly
- Short, proximally placed thumbs
- Clinodactyly/brachydactyly
- Various foot deformities
- Limb shortening

SLOS – skelettmisbildningar

- Syndaktyli - sammanväxta tår 2 och 3
- Extra finger eller tå på utsidan av handen resp. foten
- Korta, lågt placerade tummar [närmare handleden]
- Krökta fingrar eller tår/mycket korta fingrar eller tår
- Olika typer av fotmisbildningar
- Kortare lemmar [armar och ben]

Bild 16

SLOS – CNS malformations

- Corpus callosum agenesis/hypoplasia
- Enlarged ventricles
- Cerebellar hypoplasia
- Disturbed neuronal migration
- Various forms of holoprosencephaly

Structural epilepsy is possible, however SLOS is not typically associated with seizures

SLOS – missbildningar av centrala nervsystemet [CNS]

- Hjärnbalken saknas helt eller delvis eller är underutvecklad
- Förstorade ventriklar [Ventriklar är hålrum i hjärnan. De är fyllda av cerebrospinalvätska ("ryggmärgsvätska").]
- Cerebellar hypoplasi [underutvecklad lillhjärna]
- Störd neuronal migration [process när hjärnan bildas]
- Olika former av holoprosencefali [Missbildning av främre mitthjärnan, skallbenet och ansiktet till följd av utebliven segmentering och delning av embryots framhjärna (prosencefalon).]

Strukturell epilepsi¹ är möjlig, men epilepsi är vanligen inte förknippad med SLOS.

¹ <http://epilepsi.se/Om-epilepsi.html>

Bild 17

SLOS – genital anomalies

Male patients

- Maldescensus of testicles
- Hypospadias
- Micropenis
- Genital ambiguity

Female patients

- Mostly normal
- Hypoplasia labia majora and minora
- Puberty premature / delayed
- Normal fertility – one pregnancy published

Genitala missbildningar - missbildningar av könsorgan

Manliga patienter

- Icke nedvandrad testikel, jmf. bild 8
- Hypospadi [en heterogen samling medfödda missbildningar där utvecklingen av penis/urinrör avstannat i den tidiga fosterutvecklingen, vanligen mynnar urinröret på undersidan av penis]
- Mikropenis
- Genital tvetydighet

Kvinnliga patienter

- För det mesta normala könsorgan
- Bristfällig utveckling av inre och yttre blygdläppar
- För tidig eller för sen pubertet
- Normal fertilitet [fruktsamhet] – en graviditet rapporterad

Bild 18

SLOS – cardiovascular anomalies

Frequently endocardial cushion defects

- Atrial septal defect
- Ventricular septal defect
- Patent ductus arteriosus (at term)

Hypoplastic left heart

Persistent pulmonary hypertension

SLOS – hjärt-kärlmissbildningar

Ofta förekommande endokardiella cushion-defekter

[En rad septumdefekter, som har med hjärtats förmak och kammare att göra, eller gränsen mellan dessa strukturer. Septum är en tunn muskelvävnad mellan t.ex. de två förmaken eller de två kamrarna. Atrium = förmak och ventrikel = kammare.]

- Atrial septal defect [ASD, se förklaring bild 8]
- Ventricular septal defect [VSD, se förklaring bild 8]
- Öppetstående ductus arteriosus vid fullgången graviditet

[Ett av de vanligaste och minst allvarliga hjärtfelen som innebär att en förbindelse mellan kropps- och lungpulsådern finns kvar från fostertiden. Då leder ett blodkärl (ductus arteriosus) blodet förbi lungorna. Om ductus inte sluts strax efter födelsen får hjärtat arbeta extra för att få ut syret i kroppen, vilket kan ge hjärtsvikt.]

Hypoplastisk vänsterkammare [underutvecklad vänster hjärtkammare, vanlig orsak till hjärtsvikt hos små barn]

Bestående lunghypertoni [ökat kärlmotstånd i lungornas cirkulations-system, oftast till följd av hjärtsjukdom eller lungsjukdom.]

Bild 19

SLOS – renal and adrenal problems

Kidney and urinary tract

- Renal hypo-/ aplasia
- Renal cysts
- Hydronephrosis
- Renal ectopia
- Urinary tract abnormalities
- Arterial hypertension

Adrenal function

- Severely affected patients: adrenal insufficiency
- Abnormal cortisol response to stress (surgery, infections)
- Adrenal insufficiency can lead to death

SLOS - Problem med njurar och binjurar

Njurar och urinvägar

- Renal hypoplasi/aplasi [underutveckling/avsaknad av) njurar]
- Cystor
- Hydronefros [vattennjure]
- Renal ectopia [medfödd felplacering av en eller båda njurarna]
- Missbildning av urinvägarna
- Arterial hypertension [högt blodtryck pga förträngning av artärerna som för blod till njurarna]

Binjurarnas funktion

- Svårt drabbade patienter: binjureinsufficiens [binjuresvikt, binjurarna tillverkar bl.a. hormonerna kortisol och aldosteron.]
- Onormal kortisolrespons vid stress (operationer, infektioner)
- Binjureinsufficiens kan leda till döden

Bild 20

SLOS – gastrointestinal problems

Structural problems

- Pyloric stenosis
- Aganglionosis (Hirschsprung disease)
- Anal atresia

SLOS – mag-tarmproblem

Strukturella problem

- Pylorusstenos [Pylorusförträngning. Pylorus är den nedre magmunnen.]
- Aganglionos (Hirschsprungs sjukdom) [Nervceller saknas i en del av tarmen. Det gör att tarmen inte rör sig som den ska, man kan t.ex inte bajsa utan hjälp. Den del av tarmen som saknar nervceller opereras bort.]
- Analtresi [ett tunt membran täcker ändtarmsöppningen]

Bild 20 forts.

SLOS - Hepatic complications

- Cholestatic hepatopathy
- Liver cirrhosis

SLOS - Leverkomplikationer

- Gallvägsobstruktion [stopp i rören som bär galla från levern till gallblåsan och tunntarm]
- Levercirros [“skrumplever“]

Bild 20 forts.

Functional problems

- Feeding difficulties
- Intestinal dysmotility (frequent vomiting)
- Food allergies
- Oral hypersensitivity
- Swallowing problems

Tube feeding often necessary to ensure adequate caloric intake

Bild 20 forts.

Funktionella problem

- Matnings/uppfödningssvårigheter [se bild 4 och 11]
- Täta kräkningar
- Födoämnesallergier
- Oral hypersensitivitet [hyperkänslighet i munnen]
- Sväljningsproblem

Sondmatning ofta nödvändigt för att säkerställa tillräckligt kaloriintag.

Bild 21

SLOS – nutrition

Caloric intake

- Normal weight: according to reference values for healthy children
- Weight < P3: add 20 %
- Weight > height: reduce 10-30 %

SLOS – näring

Kaloriintag

- Normal vikt: enligt referensvärden för friska barn

Om vikten är mindre än < P3: lägg till 20 %

[i kaloriintag. P betyder percentil, hundradel. P3 är tredje hundradelen. Om personen med SLOS har lägre vikt än 3 % av dem som har normal vikt ska kaloriintaget öka med 20%.]

- Om vikten > längden: minska 10-30 % [i kaloriintag].

[Detta är en beräkning av hur en persons längd och vikt förhåller sig jämfört med andras.

Om jämförelsetalet för vikt, P_{vikt} , för personen med SLOS är större än jämförelsetalet för längd, $P_{\text{längd}}$, ska kaloriintaget minskas med 10-30 %.]

Bild 22

SLOS – growth failure

- 48 male, 35 female SLOS patients, 0-16 y
- Growth – 2 SD
- Linear opposed to exponential growth in early childhood
- Supplemental nutrition will not result in improved growth

SLOS – tillväxthämning [barnet växer inte som det ska]

- 48 manliga, 35 kvinnliga SLOS patienter, 0-16 år
- Tillväxt – 2 SD [minus 2 standardavvikelser]
- Linjär istället för exponentiell tillväxt i den tidiga barndomen [dvs. betydligt långsammare tillväxttakt]
- Näringstillskott leder inte till ökad tillväxt.

Bild 23

Development and behavioural abnormalities

Development

- Delayed psychomotor development
- Gross motor development more affected than fine motor
- Expressive language more impaired than receptive language
- Cognitive impairment:
 - 1/3 severe to profound intellectual disability

Utveckling och onormalt beteende

Utveckling

- Försenad psykomotorisk utveckling [Motorisk, kognitiv (intellektuell) och emotionell (känslomässig) utveckling.]
- Grovmotorikens utveckling mer påverkad än finmotorikens
[Grovmotorik: när stora muskelgrupper aktiveras, som vid större rörelser med hela kroppen eller med armar, ben eller fötter (t.ex. när man kryper, springer eller hoppar)
Finmotorik: hur man använder händer och fingrar.]
- Talförmågan är mer nedsatt än språkförståelsen
- Kognitiv nedsättning:
 - 1/3 har svår till grav intellektuell funktionsnedsättning

Bild 23 forts.

Development and behavioural abnormalities (continued)

Behaviour

- Hyperactivity
- Hypersensitivity to external stimuli
- Impulse control disorder
- Aggressive and autoaggressive behaviour
- Self-injury
- Autistic features (51-71 %)
- Abnormal sleep pattern
 - Sleep apnea

Utveckling och onormalt beteende (forts.)

Beteende

- Hyperaktivitet
- Överkänslighet för externa stimuli
- Bristande impulskontroll [svårigheter att kontrollera känslor och uppförande]
- Aggressivt beteende mot sig själv och andra
- Självskadebeteende
- Autistiska drag (51-71 %)
- Onormalt sömnmönster
 - Sömnapné [ofrivilliga andningsuppehåll under sömn]

Bild 24

SLOS treatment

SLOS Behandling

Bild 25

Cholesterol supplementation

- Blood cholesterol concentration ↑
- Weight and growth ↑
- Photosensitivity ↓
- Frequency of infections ↓
- Tactile defensiveness ↓
- Improves behaviour (?)
- Does not pass blood-brain barrier, no effect on intrinsic cognitive abilities

Kolesteroltillskott

- Koncentration av kolesterol i blodet ↑
- Vikt och tillväxt ↑
- Ljuskänslighet ↓
- Antal infektioner ↓
- Beröringskänsligheten ↓
- Förbättrar beteendet
- Passerar inte blod-hjärnbarriären, ingen effekt på medfödda kognitiva förmågor

Bild 26

Cholesterol supplementation

- Dosage
 - Children 100-200 mg/kg/d
 - Adults 3-4 g/d (higher dosages are not absorbed)

- Preparation:
 - Egg yolks (1 yolk = 180 - 220 mg cholesterol)
 - Pure powder or crystalline cholesterol (in Germany not approved for clinical use)
 - Sonic Cholesterol seems to be a suitable product (no personal experience)
 - Cholesterol preparations (enriched with sucrose or fat)
 - Powder should be dissolved in fat (butter, cream, oil) to ensure enteral absorption
 - Tube feeding: dissolve powder in oil or cream and mix this with part of the tube feed.

Kolesteroltillskott

- Dos
 - Barn 100-200 mg/kg/dag
 - Vuxna 3-4 g/dag (högre doser absorberas inte)

- Tillredning:
 - Äggulor (1 gula = 180 - 220 mg kolesterol)
 - I pulver eller kristalliserad form (inte tillåtet i Tyskland för klinisk användning) [Kristalliserat kolesterol är kolesterol som antagit fast form.]
 - Sonic Cholesterol verkar vara en lämplig produkt (ingen personlig erfarenhet)
 - Kolesterolberedningar (berikade med sukros [socker] eller fett)
 - Pulver ska lösas i fett (smör, grädde, olja) för att säkra upptag i tarmen
 - Sondmatning: lös upp pulvret i olja eller grädde och blanda med en del av sondmaten.

Bild 27

Simvastatin

- Passes blood-brain-barrier
- HMG-CoA reductase ↓
- *DHCR7* expression ↑
- Cell culture: Rapid death of cells with null mutations
- 7-DHC ↓, (7+8-DHC)/Chol ↓
- Irritability ↓
- Side effects: CK and liver enzymes ↑
- Deterioration of behaviour and sleep problems

Simvastatin

- Passerar blod-hjärnbarriären
- HMG-CoA reduktas ↓
[HMG-CoA är det enzym som styr hastigheten för kolesterol-bildningen i kroppen]
- *DHCR7* uttryck ↑ [”aktiviteten hos genen *DHCR*”, i hur hög grad gens information används för att bilda en ny produkt, i detta fall kolesterol]
- Cellkultur: Snabb celldöd vid nollmutation [genen *DHCR7* fungerar inte, enzymets aktivitet är noll. Därmed omvandlas inte någon 7-DHC till kolesterol.]
- 7-DHC ↓, kvoten (7+8-DHC)/Kolesterol ↓
[dvs. mängden ”felaktigt” kolesterol (7-DHC och 8-DHC) som bildas i förhållande till det ”riktiga” kolesterolet]
- Irritabilitet ↓

- Biverkningar: CK [kreatinkinas, ett enzym som ”läcker ut” från skadade muskler] och leverenzym ↑
- Minskning av beteendeproblem och sömnproblem

Bild 28

Heidelberg Simvastatin protocol

- Only in mildly/moderately affected patients - ratio (7+8-DHC)/Cholesterol < 1
- Normal CK and liver enzymes
- Start with 0.5 mg/kg b.i.d, increase to 1 mg/kg/d after 4 weeks if CK and liver enzymes are still normal
- Maximal dosage: 30-40 mg/d
- Reliable contraception in postpubertal girls

Heidelberg Simvastatin protokoll/riktlinjer

- Bara för patienter med lindrig/måttlig SLOS
 - kvot (7+8 DHC/Kolesterol) < 1

[dvs. personen med SLOS ska inte bilda mer av det ”felaktiga” kolesterolet (7-DHC och 8-DHC) än det ”riktiga” kolesterolet.]
- Normala nivåer av CK [Kreatinkinas, ett enzym som ”läcker ut” från skadade muskler.] och leverenzym
- Börja med 0.5 mg/kg b.i.d [Latin för ”bis in die” som betyder två gånger per dag.], öka till 1 mg/kg och dag efter 4 veckor om nivån på CK och leverenzym fortfarande är normala
- Maximal dos 30-40 mg per dag
- Tillförlitligt preventivmedel för flickor under och efter puberteten [Simvastatin kan orsaka fosterskador]

Bild 29

Treatment of behavioural and sleep problems

- Cholesterol supplementation may improve behaviour
- Behavioural interventions may help in patients with mild/moderate cognitive impairment
- Antipsychotic medication (risperidone, melperone) may be necessary in severe cases

Sleep

- Melatonin is effective in pediatric patients
- No deterioration of sterol pattern seen in SLO patients

Behandling av problem med beteende och sömn

- Kolesteroltillskott kan förbättra beteendet
- Beteendeinterventioner kan hjälpa patienter med lindrig/måttlig kognitiv nedsättning
- Antipsykotisk medicin (Risperidon, Melperon) kan vara nödvändigt att ge i svåra fall

Sömn

- Melatonin är effektivt för barn [Melatoninets effekt är att man blir sömning.]
- Ingen försämring av sterolmönster hos patienter med SLOS

Bild 30

Antioxidants

- 7-DHC is a very reactive molecule, which is easily converted to oxysterols
- Oxysterols promote cell death, activate inflammation, modulate immune responses
- Oxysterols lead to eye problems in SLOS rat model
- Cholesterol-rich diet enhanced with vitamin C+E prevents eye problems in rats
- Oxysterols are elevated in blood of human SLO patients
- Vit. A, C, E + CoQ10 reduce 7-DHC oxysterols in human skin cells
- Clinical trial in Colorado recruiting since 2008 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01773278)

Antioxidanter

- 7-DHC är en mycket reaktiv molekyl [dvs. som lätt reagerar kemiskt med andra kemiska ämnen och föreningar]. 7-DHC omvandlas lätt till oxysterol.
- Oxysteroler främjar celldöd, aktiverar inflammation, reglerar immunförsvarets reaktioner
- Oxysterol leder till ögonproblem i SLOS råttmodeller
- Kolesterolrik diet förstärkt med vitamin C+E förebygger ögonproblem hos råttor
- Oxysterolnivån är förhöjd i blodet på SLO patienter
- Vitamin A, C och E samt CoQ10 [coenzym 10, ett kosttillskott] minskar 7-DHC oxysteroler i människors hudceller
- Kliniska försök i Colorado rekryterar sedan 2008 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01773278)

Bild 31

Bile acids

- Necessary for digestion of fat and resorption of fat soluble vitamins
- Reduced bile acid production in severely affected patients
- Normal bile acid synthesis in mildly affected patients
- No evidence for fat malabsorption or deficiency of fat soluble vitamins in SLO patients
- Supplementation not generally recommended in SLOS
- Cholic acid supplementation may increase cholesterol and reduce DHCs
- Clinical trial not yet recruiting (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03720990)

Gallsyror

- Nödvändiga för matsmältning och upptag av fettlösliga vitaminer
- Minskad produktion av gallsyror hos svårt berörda patienter
- Normal gallsyreproduktion hos patienter med lindrig form av SLOS
- Ingen evidens för försämrat upptag av fett eller underskott på fettlösliga vitaminer hos SLO patienter
- Tillskott rekommenderas inte generellt för SLOS
- Gallsyretillskott kan öka kolesterol och minska DHC [ämnen som bildas istället för kolesterol hos personer med SLOS]
- Kliniska försök rekryterar inte ännu (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03720990)

Bild 32

Which kind of medication do SLOS patients receive in Heidelberg?

Cholesterol

Antioxidants

Simvastatin

Bile acids

Vilken typ av medicinering får patienter med SLOS i Heidelberg?

Kolesterol

Antioxidanter

Simvastatin

Gallsyror

Bild 33

Experimental therapeutic options

Liver transplantation

- 19 m old SLO patient, liver cirrhosis
- living-donor split liver transplant from his uncle
- 34 m after transplant: improved fine and gross motor and social skills

Gene therapy - intravenous

- Gene therapy using a recombinant AAV vector in mouse model
- Copies of gene detectable in liver, loss of vector copies over several weeks
- Reduction of serum 7-DHC, no effect on brain

Gene therapy - intrathecal

Experimentella behandlingsmöjligheter

Levertransplantation

- 19 månader gammal SLO-patient, levercirros [”skrumplever”]
- Levertransplantation med del av lever från levande givare (farbror)
- 34 månader efter transplantationen: förbättrad fin- och grovmotorik och sociala färdigheter/förmågor

Genterapi – intravenöst

- Genterapi med tekniken rAAV i musmodeller
[rAAV: recombinant adeno-associated virus, ett sätt att redigera gener]
- Kopior av gener upptäckbara i levern, förlust av vektorkopior över flera veckor
- Minskning av serum 7-DHC, ingen effekt i hjärnan

Genterapi - intratekal²

- Delvis återställning av sterolnivåer i centrala nervsystemet CNS men inte i perifera nervsystemet

Bild 34

Emergency protocol – illness and surgery

Problems

- Risk for adrenal insufficiency
- Airway management (micrognathia, palatal anomalies)
- Cholesterol can only be given perorally
- Emergency regimen depending on severity and intervention
- Consider steroids
- Fresh frozen plasma (FFP) may be a source of cholesterol

Riktlinjer för nödsituationer – sjukdom och operationer

Problem

- Risk för njursvikt
- Hantera luftvägar (liten haka, missbildningar av gommen)
- Kolesterol kan bara ges peroralt [via munnen]
- Hantering av nödsituationer beror på interventionsgrad och svårighetsgrad
- Överväg steroider
- Färsk frusen plasma [FFP] kan vara en källa till kolesterol

² behandling då katetern placeras innanför den hårda hjärnhinnan i ryggmärgs-säcken där ryggmärgsvätskan (cerobrospinalvätskan) finns. <https://www.varldhandboken.se/vard-och-behandling/lakemedelsbehandling/avancerad-postoperativ-smartbehandling-och-kateterbaserad-smartbehandling-vid-svara-smarttillstand/epi-dural-intratekal-och-perifer-smartbehandling/>

Bild 35

Need to learn more

- SLOS - still many uncertainties:
- What is the long-term outcome (40-60-80 years)?
- mild phenotypes
- What is the optimal therapy for which patient?
- Necessity to collect patients of many different centers in European registry
- Heidelberg included SLO patients since June 2019



Behov av att lära mer

- SLOS –fortfarande många oklarheter:
- Vilka är de långsiktiga effekterna av SLOS (40-60-80 år)?
- Lindrig variant (fenotyp)
- Vilken är den bästa behandlingen för vilken patient?
- Nödvändigheten av att samla patienter från många olika behandlingscenter i europeiska register
- Heidelberg har inkluderat patienter med SLOS sedan juni 2019

UIMD - Unified Registry for Inherited Metabolic Disorders

UIMD är en förkortning för Unified Registry for Inherited Metabolic Disorders. Det är ett gemensamt europeiskt register för medfödda metabola sjukdomar. Det är tillgängligt för alla medlemmar av **MetaBERN**. Syftet med UIMD är att läkare ska kunna dra nytta av uppgifter när de behandlar patienter med sällsynta och ärftliga metabola sjukdomar. (För mer information, se https://u-imd.org/wp-content/uploads/2018/04/UIMDleaflet-0311_final.pdf)

Bild 36

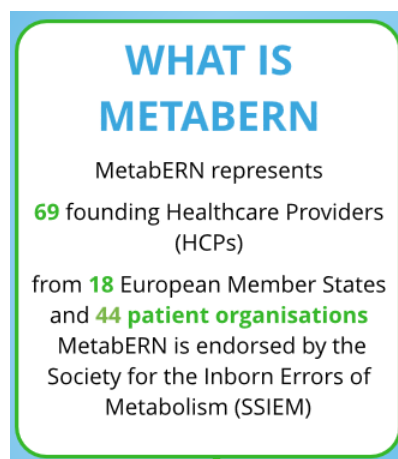
What can you do?

MetabERN



pan-European patient orientated platform

Subnetwork Peroxisomal and lipid related disorders



Vad kan ni göra?

MetabERN står för European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders. Det är ett europeiskt referensnätverk (ERN) för ärftliga (medfödda) metabola avvikelser/sjukdomstillstånd som SLOS är. MetabERN är en europaövergripande (pan-europeisk) patientorienterad plattform. MetabERN syftar till att underlätta tillgången till förbättrad vård i Europa för alla patienter med ärftliga metabola sjukdomar. För mer information, se <https://metab.ern-net.eu/a-unified-registry-for-inherited-metabolic-disorders-u-imd/>.

Ett undernätverk till MetabERN rör peroxisomala och fettämnesrelaterade sjukdomar (PD-nätverket, Peroxisomal and lipid related disorders). SLO syndrom ingår i denna undergrupp av medfödda ämnesomsättningssjukdomar.

MetabERN representerar 69 vårdgivare från 18 EU-länder och 44 patientorganisationer. MetabERN stöds av SSIEM, som är en organisation för medfödda ämnesomsättningsstörningar.

Bild 37

Thank you for your attention!

Tack för uppmärksamheten!