



## Smith – Lemli – Opitz syndrom

Smith-Lemli-Opitz syndrom (SLO syndrom, OMIM 270400) je relativně časté autozomálně recesivní onemocnění, které bylo poprvé popsáno v roce 1964 Davidem Smithem, belgickým pediatrem Lucem Lemlim a Johnem Opitzem u 3 pacientů s mikrocefalií, charakteristickými dermatoglyfickými rysy, hypospadií, opožděním vývoje a těžkou poruchou příjmu potravy.

Spektrum malformací u pacientů se SLO syndromem je poměrně rozmanité: mikrocefalie, rozštěp patra, syndaktylie 2/3 prstu, polydaktylie, obličejové malformace, anomálie srdce a ledvin, nejednoznačně diferencovaný genitál u chlapců.

Klinické projevy jsou značně variabilní od středně těžkého dysmorfismu s mírnou mentální retardací (SLO I) až po intrauterinní úmrtí (popřípadě úmrtí v ranném věku) plodu se SLO syndromem (SLO II).

Mnoho postižených dětí umírá v prvním roce života díky neprospívání a poruchám příjmu potravy, na infekci, ale mnoho postižených se dožívá dospělosti.

V osmdesátých letech 20. století bylo zjištěno, že u pacientů se SLO syndromem je 1000x zvýšená hladina 7-dehydrocholesterolu v plazmě. Tento nálezní ukazoval na deficit 7-dehydrocholesterol reduktázy ( $\Delta^7$ -sterol reduktázy) při biosyntéze cholesterolu (Kandutsch-Russelova dráha biosyntézy cholesterolu), která je kódována genem DHCR7.

DHCR7 gen je lokalizován na 11. chromosomu (11q12-13). Má velikost zhruba 14 kb a je tvořen 9 exony a 8 introny. První dva exony jsou nekódující, start kodon je lokalizován v exonu 3. Exon 9 je největší o obsahuje stop kodon.

Enzym 7-dehydrocholesterol reduktáza ( $\Delta^7$ -sterol reduktáza) katalyzuje redukci C7-C8 dvojité vazby 7 – dehydrocholesterolu a vzniká cholesterol. Snížená aktivita/ nedostatek enzymu vede k hromadění prekurzorů sterolu – 7 dehydrocholesterolu a 8 dehydrocholesterolu, které jsou pro embryo toxické. Dále hraje cholesterol významnou roli při embryogenezi, kdy zodpovídá za distribuci hedgehog proteinů ve vyvíjejícím se embryu a kdy je nutný ke stavbě buněčných membrán a jako prekurzor steroidních hormonů.

Smith-Lemli-Opitz syndrom je prevalentní v populacích střední Evropy, v České republice je uváděna incidence na 1/10 000. Frekvence nosičů může být až 2%.

Mutační spektrum DHCR7 genu u pacientů v České republice se liší od mutačních spekter zjištěných u populací západní a střední Evropy, USA a Kanady.

### Materiál pro vyšetření:

- 5 ml venózní krve odebrané do EDTA (krev s heparinem nelze použít!), označené minimálně dvěma identifikačními symboly: jménem a datem narození (nebo rodným číslem pacienta)
- 15ml plodové vody do sterilní nádoby označené štítkem se jménem a datem narození pacienta
- vyzolovaná DNA rozpuštěná ve vodě nebo TE pufru, řádně označená alespoň 2 identifikačními symboly (jménem + rodným číslem pacienta)



- příložená žádanka specifikující druh požadovaného vyšetření a obsahující nezbytné údaje o pacientovi a informovaný souhlas pacienta s požadovaným vyšetřením

## Transport vzorků do laboratoře:

Zajištěn svozem CGB laboratoře a.s. [Více info zde...](#)

## Metoda detekce mutací v DHCR7 genu:

V naší laboratoři vyšetřujeme 10 mutací: W151X a V326L jsou prevalentní mutace v české populaci; dále L109P, L157P, R352Q, C380Y, R404C, G410S, R446Q a sestřihovou mutací c.964-1G>C (IVS8-1G>C). Mutace detekujeme pomocí polymerázové řetězové reakce s následnou RFLP (restrikční analýzou fragmentů) jednotlivých mutací. Dále využíváme sekvenace nejdelšího exonu 9 a detekce mutací V326L, R352Q, C380Y, R404C, G410S, Y432C, R446Q a sestřihové mutace c.964-1G>C (IVS8-1G>C).

## Délka trvání vyšetření a způsob vydání závěrečné zprávy:

- požadované vyšetření a vydání závěrečné zprávy je realizováno do 7-10 pracovních dnů po převzetí vzorku v případě periferní krve, v případě plodové vody je nutné zohlednit dobu kultivace, která se pohybuje od 10-20 dní
- v případě vzorku s označením STATIM je vyšetření a vydání závěrečné zprávy provedeno do 2-3 pracovních dnů po převzetí vzorku periferní krve, v případě plodové vody je nutné zohlednit dobu kultivace
- závěrečné zprávy o výsledku jsou z laboratoře zasílány písemně pouze zadavateli vyšetření – lékaři, oprávněnému indikovat vyšetření