



Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz

Malgorzata Nowaczyk, MD

La surveillance du syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) a commencé le 1^{er} janvier 2000. Au cours des neuf premiers mois, 27 rapports ont été reçus, dont 10 sont confirmés. Le PCSP a permis de dépister à la fois des patients venant de recevoir un diagnostic de syndrome de SLO et d'autres ayant déjà reçu un diagnostic clinique et subi des épreuves biochimiques. Par suite de cette initiative de surveillance couronnée de succès, le laboratoire de diagnostic moléculaire de l'université McMaster a accru son service diagnostique pour inclure les épreuves moléculaires. Ces épreuves permettent de confirmer le diagnostic chez les patients décédés ainsi que de dépister le portage avec fiabilité dans les familles présentant des mutations connues. Jusqu'à présent, le diagnostic est confirmé chez trois patients décédés qui n'avaient pas subi d'épreuve biochimique, et le génotype de 14 nouveaux patients a été obtenu.

Le syndrome de SLO est causé par une carence généralisée en cholestérol secondaire à une anomalie biochimique héréditaire entraînant une diminution de la production de cholestérol de son précurseur immédiat, le 7-déhydrocholestérol (7DHC). Le syndrome de SLO peut se limiter à des malformations faciales bénignes accompagnées d'un retard intellectuel ou aller jusqu'à provoquer d'importantes déviations du comportement à de graves anomalies congénitales responsables de mortinaissances et de fausses couches. Le syndrome de SLO est diagnostiqué lorsqu'un 7DHC élevé est présent dans le plasma ou le liquide amniotique. Soixante-sept mutations différentes du syndrome de SLO ont été repérées depuis que le gène du syndrome, le DHCR7, a été découvert en 1998.

Bien qu'on estime que le syndrome de SLO se produise dans environ une naissance sur 60 000 à une naissance sur 20 000 en Amérique du Nord, certaines observations indiquent que ce syndrome serait plus courant. Pendant une période de 12 mois en 1999-2000, cinq cas non reliés de syndrome de SLO grave ont été diagnostiqués en Ontario, ce qui pourrait indiquer une incidence d'environ un cas sur 26 500 habitants. Des rapports récents et nos propres observations, non publiées, révèlent que le taux de portage du syndrome de SLO est de un pour 30 dans les populations d'ascendance ouest-européenne et nord-européenne.

Quelle que soit l'importance de leurs anomalies physiques sous-jacentes, les patients atteints du syndrome de SLO qui survivent présentent partout dans le monde, à des degrés divers, un retard de développement et un déficit intellectuel. Les patients atteints du syndrome de SLO possèdent un phénotype comportemental caractéristique associé à une hypersensibilité sensorielle, y compris une attitude défensive tactile (orale, avec les mains et les pieds), et une hyperréactivité inhabituelle à certains stimulus auditifs et visuels. De nombreux patients, même en cas de maladie clinique bénigne, démontrent une agressivité et une automutilation marquées. De graves troubles du sommeil associés à une nette diminution de la durée du

RESSOURCES



sommeil, à un sommeil fragmenté, à de la difficulté à s'endormir et à des comportements autistiques s'observent fréquemment.

Un traitement au cholestérol favorise une réduction de la fréquence des infections, une croissance somatique accélérée, une amélioration de la structure du sommeil et une diminution statistiquement significative des comportements autistiques. Bien que les suppléments de cholestérol ne semblent pas modifier le développement futur, ils atténuent l'irritabilité, l'hyperactivité et l'automutilation, et ils rendent le patient plus attentif, plus sociable et plus affectueux. Aucun effet secondaire de ce traitement n'a été déclaré jusqu'à présent. D'habitude, la dose de départ de cholestérol exogène est de 40 mg/kg/jour à 50 mg/kg/jour, et cette dose est accrue au besoin pour respecter les exigences de croissance somatique. Quelques patients ont besoin de doses de cholestérol pouvant atteindre 300 mg/kg/jour. D'après des observations limitées, les inhibiteurs de la réductase HMG-CoA peuvent accroître l'activité du DHCR7 résiduel de quelques mutants, et ainsi favoriser une augmentation des taux de cholestérol dans le plasma.

Depuis 1998, des mutations du syndrome de SLO ont été établies chez plus de 200 patients atteints. Six mutations courantes représentent plus des deux tiers des allèles du syndrome de SLO. Certaines mutations sont plus fréquentes dans les populations ouest-européennes, tandis que d'autres s'observent davantage dans les populations slaves, italiennes, et canadiennes françaises. La corrélation des signes physiques avec les mutations démontre que les patients les plus gravement touchés présentent des mutations qui provoquent une absence d'activité enzymatique ou une réduction marquée de cette activité. Les patients atteints d'un syndrome de SLO classique affichent une mutation associée à une activité enzymatique résiduelle, tandis que ceux dont les phénotypes sont les plus bénins ont des mutations individuelles ou rares. On présume que les Européens du Nord bénéficient d'un avantage hétérozygote en raison de la synthèse accrue de la vitamine D suscitée par les taux de 7DHC plus élevés observés chez les porteurs.

Bibliographie

Kelley RI, Hennekam RCM. The Smith Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2000; 37:321-35.

Krakowiak PA, Nwokoro NA, Wassif CA, Battaile KP, Nowaczyk MJM, Connor WE, Maslen C, Steiner RD, Porter FD. Mutation analysis and clinical description of sixteen SLO/RSH patients: PCR-based assays simplify genotyping. *Am J Med Genet* 2000;18:214-27.

Nowaczyk MJM, Whelan DT, Heshka T, Hill RE. Smith-Lemli-Opitz syndrome: A common inherited error of metabolism causing mental retardation. *Can Med Assoc J* 1999;161:165-73.

Nowaczyk MJM. Carrier detection in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Prenat Diagn* 2000;20:168.

Nowaczyk MJM, Hunter A, Siu VE, Farrell SA, Whelan DT. Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Ontario. *Am J Hum Genet* 2000;67(Suppl 2):278.

Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 1964;64:210-7.



Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (suite)

Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, Salen G. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330:107-13.

Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, Lin D, Linck LM, Connor WE, Steiner RD, Porter FD. Mutations in the human sterol D⁷-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 1998;63:55-62.

Witsch-Baumgartner M, Fitzky BU, Ogorelkova M, Kraft HG, Moebius FF, Glossmann H, Seedorf U, Gillissen-Kaesbach G, Hoffmann GF, Clayton P, Kelley RI, Utermann G. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlation in 84 patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 2000;66:402-12.

Questions

Le syndrome de SLO est une maladie récessive autosomique. Toutes les affirmations suivantes s'appliquent à un couple qui a eu un enfant atteint du syndrome de SLO, sauf une. Laquelle?

1. Le risque d'avoir un enfant atteint correspond à 25 % à chaque grossesse.
2. Le risque d'avoir un enfant porteur correspond à 50 % à chaque grossesse.
3. Le risque d'avoir un enfant souffrant d'une anomalie congénitale grave correspond à 3 %.
4. Dans certains cas, le diagnostic prénatal est disponible dès la période située entre la dixième et la douzième semaine de gestation.
5. Il existe un traitement prénatal qui permet d'éviter les anomalies congénitales associées au syndrome de SLO.

Un enfant atteint du syndrome de SLO peut présenter l'un ou l'autre des signes suivants, sauf un. Lequel?

1. Syndactylie minimale du deuxième et du troisième orteil et comportements autistiques pendant l'enfance.
2. Agénésie rénale, oligoamnios, canal auriculoventriculaire, polydactylie prénatale.
3. Holoprosencéphalie et retard de croissance intra-utérin observés à la naissance.
4. Aucune anomalie congénitale évidente.
5. Prise de poids excessive.

Tous les diagnostics suivants sont caractéristiques du syndrome de SLO, sauf un. Lequel?

1. Très faible taux de cholestérol plasmatique.
2. Cholestérol plasmatique faible ou normal et 7DHC plasmatique élevé.
3. Ratio élevé du 7CDHC par rapport au stérol total dans le liquide amniotique.
4. Diminution de l'activité de la réductase 7DHC dans des cultures de fibroplastes cutanés.
5. Présence de deux mutations dans le gène DHCR7.

Réponses : 5 - 5 - 1

RESSOURCES