

Lunchreferaat

Smith-Lemli-Opitz Syndroom

Introductie

Smith-Lemli-Opitz Syndroom (SLOS) is een autosomaal recessieve metabole aandoening, veroorzaakt door een gestoorde cholesterol synthese.^{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 cholesterol synthese.^{1,4,5}

In 1998 wordt 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 40.000 levendgeborenen. SLOS komt vaker voor bij mensen met Noord en Centraal Europese voorouders dan bij mensen met Aziatische of Afrikaanse voorouders.¹

Dragerschap bij Noord Europeanen is 1,87%. 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 intrauterien.⁷ Daarnaast zal er onderdiagnostiek 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 multipole 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

Diagnostiek

De diagnose SLOS wordt vastgesteld door een verhoogd 7-dehydrocholesterol in het bloedplasma, aangezien dit hetgene is dat gaat stapelen. 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

Genotype-fenotype correlatie

Het klinisch beeld is zeer divers en wordt gekarakteriseerd door prenatale en postnatale groeiachterstand, microcefalie, minor en major dysmorphieën 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

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

Differentiaal diagnose¹

Meerdere syndromen gaan gepaard met malformaties die overeen komen 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 2^e en 3^e teen worden vaak gezien bij SLOS maar zelden bij andere syndromen. 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:

- Desmosterolosis¹³
 - Groeiretardatie/microcefalie, spasticiteit, verstandelijke beperking
- Lathosterolosis¹⁴
 - Microcephalie, postaxiale hexadactylie, verstandelijke beperking
- Dubowitz Syndroom
 - Groeiretardatie, blefarofimosis, teen syndactylie,
- Cornelia de Lange syndroom¹⁵
 - Groeiretardatie, hypoplastisch mannelijk genitaal, criptorchisme, syndactylie 2^e en 3^e teen
- Meckel-Gruber Syndroom
 - Encefalokèle, cysteuze nierziekte, polydactylie
- Noonan Syndroom
 - Groeiretardatie, pulmonaalstenose, hypospadie

- Simpson-Golabi-Behmel Syndroom
 - Macrosomie, schizis, polydactylie
- Pseudotrismie 13 syndroom
 - Holoprosencefalie, polydactylie
- Pallister Hall Syndroom
 - polydactylie
- Nguyen Syndroom
 - Hypocholesterolemie, groeiretardatie, syndactylie 2^e en 3^e teen¹⁶
- Trisomie 13: Syndroom van Patau (Takahashi)
 - Holoprosencefalie, schizis, cardiale afwijking en polydactylie, vroeg lethaal
- Trisomie 18: Edwardssyndroom
 - Groeiretardatie, cardiale afwijking, camptodactylie, vroeg lethaal

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
- Schizis (lip en palatum molle, ook uvula)
- Lang philtrum
- Laagstaande oren die naar achteren zijn gedraaid
- Korte nek

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

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 plooï in de handpalm
- Ulnaire deviaties van vingers 14%
- Voetdeformaties 31%
- Verkorte onderste extremiteiten
- Grove motoriek is ernstiger aangedaan dan fijne motoriek
- Hypo- of hypertonie
- Bifide uvula 40-45%
- Sublinguale cysten
- Opisthotonus en korte snelle handbewegingen 50%^{22,23}



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

Gedrag^{1,20,21,24,25}

- Verstandelijke beperking (95%): de mentale ontwikkeling van SLOS patiënten varieert van ernstig verstandelijke beperking tot een laag gemiddelde intelligentie.
- Automutilatie 35% (met hand tegen hoofd en andere voorwerpen slaan; zelf-bijten)
- Autisme spectrum stoornis 46-75% (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 en/of verstoorde (diepe) slaapcyclus 13-86%, als kind weinig slaapbehoefte, in de loop van het leven toenemen
- Sensorische hyperactiviteit (inclusief tactiel en auditief)
- 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

Gezondheidsproblemen

Voor de veel voorkomende craniofaciale kenmerken en de kenmerken van de extremiteiten die kunnen leiden tot gezondheidsproblemen: zie de klinische kenmerken.

Prematuriteit en stuitbevalling komen geregeld voor. Neonaten hebben vaak een slechte zuigreflex, slikstoornissen, zijn onrustig en er is sprake van “failure to thrive” (Gene Reviews). Kinderen met SLOS hebben vaker voedingsproblemen gerelateerd aan hypotonie, slechte orale coördinatie en gastro-intestinale problemen.

Dermatologie ^{1,20,26}

- Erythemateuze reactie op zonlicht (UVA) 60-70%
- Eczeem 10%
- Cutis marmorata

Oogheelkunde ^{21,22}

- Blepharoptosis
- Strabismus
- 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
 - 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 corticosteroiden.
- Hypothalamus-Hypofyse-Bijnierdeficiëntie
- Congenitale bijnierhyperplasie

KNO ^{20,21}

- Geheeroverlies conductief en/of perceptief
- Recidiverende otitis media

Neurologisch ^{1,20}

- Holoprosencephalie
- Agenesie of hypoplasie van corpus callosum
- hypoplasie van vermis cerebelli
- Vroeg in het leven hypotonie, later hypertonie
- Hypoplasie van de frontale cortex met epilepsie
- polyneuropathie met abnormale geleidingstijden door afwijkende myelinisatie
- Verwijde ventrikels

Behandeling

17-12-2017 Smith-Lemli-Opitz Syndroom

AIOS Klinische Genetica: Richelle Senden

AIOS AVG: Irene Tersteeg, Willem Kuijkhoven, Jojannie Doldersum

Doel van de behandeling bij SLOS is het verlagen van de precursors 7-DHC en 8-DHC en 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 zenuwgeleiding³⁰. Ook wordt er een verbetering van cognitie en gedrag gezien.^{28,31,32} 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. Recent is een dubbelblind gerandomiseerde case-controlstudie naar het effect van simvastatine gedaan bij 23 patiënten met SLOS.³³ In een recent onderzoek bleek simvastatine een veilig middel. Hier bij 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.

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, clozapine, 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 al zijn beschreven.

Algemene aanbeveling voor de healthwatch:¹

- Kinderen: minimaal de frequentie van consultatiebureau om groei en ontwikkeling te volgen
- 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.

Referenties

1. GeneReview: MJM N. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. Seattle (WA): University of Washington: GeneReviews™ [Internet]; 1998 Nov 13 [Updated 2013 Jun 20] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>.
2. OMIM: 270400: Smith-Lemli-Opitz Syndrome; SLOS. Johns Hopkins University; [updated 4/19/2013; cited 10-13-2017]; 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 al. *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 reductase; 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.

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. *Smith-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 patiënten 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
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.