

PAPER DETAILS

TITLE: Boy uzunlugunun nadir bir nedeni: Sotos sendromu

AUTHORS: Nagehan ASLAN, Esra SESLI, Özgür PIRGON

PAGES: 0-0

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/53800>

Boy uzunluğunun nadir bir nedeni: Sotos sendromu

A rare cause of tall stature: Sotos syndrome

Nagehan Aslan¹, Esra Sesli¹, Özgür Pirgon²

ÖZET

Sotos sendromu, makrosefali, tipik yüz görünümü ve mental gerilik ile karakterize bir aşırı büyüme sendromudur. Olguların çoğu sporadik olup, otozomal dominant kalıtım modeline uyan aileler bildirilmiştir. Sendromdan sorumlu gen nükleer reseptör bağlayıcı SET domain1 (NSD1) proteinini kodlar. Bu nadir genetik sendrom ilk olarak 1964 yılında, aşırı boy uzunluğu, akromegalik görünüm, ılımlı mental retardasyonu bulunan beş vakada Sotos ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Yüksek alın saç çizgisi, makrosefali, frontal bossing, uzun ve ince yüz görünümü, fronto-temporal bölgede saç seyrekliği, aşağı çekik palpebral fissürler ve belirgin mandibula karakteristik yüz görünümünü oluşturur ve ileri kemik yaşı ve değişik derecelerde mental gerilik diğer tanı kriterleridir. Kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve genitouriner sistem anomaliler eşlik edebilir. Biz bu olgu sunumunda kliniğimize hızlı büyüme ve hafif mental retardasyon nedeniyle başvuran ve Sotos sendromu tanısı alan bir olguyu sunarak büyüme izleminin önemini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Hızlı büyüme, ılımlı mental retardasyon, Sotos sendromu

GİRİŞ

Sotos sendromu, ilk olarak 1964 yılında, aşırı boy uzunluğu, akromegalik görünüm, hafif mental retardasyonu olan beş vakada Sotos ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [1]. Bu sendromun tipik bulguları; boy ve baş çevresi persentillerinin büyük olması, dolikosefali, alın çıkıklığı, frontotemporal bölgede saçların azlığı, hipertelorizm veya telekanthus, kemerli burun, yüksek damak, belirgin mandibula gibi fasiyal bulgular ile serebellar nistagmus,

ABSTRACT

Sotos syndrome is an excessive growth syndrome and is characterized by macrocephaly, typical facial appearance and mental retardation. The majority of cases are sporadic, autosomal dominant inheritance pattern matching families have been reported. Syndrome responsible for gen encodes the nuclear receptor-binding SET domain1 (NSD1) protein. This rare genetic syndrome firstly described by Sotos et al. in 1964 at five cases with excessive height, acromegalic appearance and mild mental retardation. Hairline high forehead, macrocephaly, frontal bossing, long and thin face, frontotemporal hair sparseness, down slanting palpebral fissures and prominent mandible creating characteristic facial appearance and advanced bone age and varying degrees of mental retardation are other diagnostic criteria. Cardiovascular, central nervous system and genitourinary system anomalies may be associated with syndrome. In this case report we presenting a case who admitted to our clinic because of the rapid growth and mild mental retardation and diagnosed with Sotos syndrome for emphasize the importance of growth monitoring.

Key words: Rapid growth, mild mental retardation, Sotos Syndrome

strabismus, Kliniğimize hızlı büyüme nedeniyle başvuran ve Sotos sendromu tanısı alan bir vaka, aşırı büyüme görülen çocuklarda Sotos sendromu ve karışabileceği hastalıkları tartışmak amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yedi yaşında kız, hızlı büyüme nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hipofiz adenomu tanısı ile takipli annenin ikinci gebeliğinden sezaryen ile 38. gestas-

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
² Süleyman Demirel Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

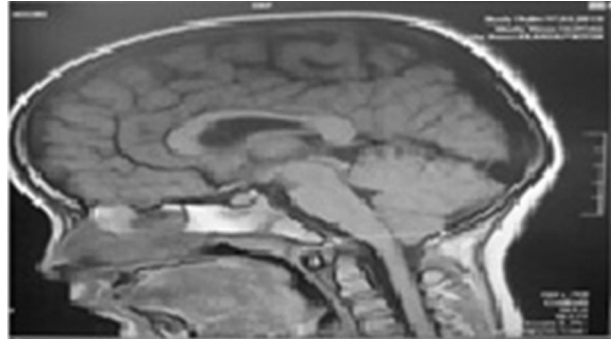
Yazışma Adresi /Correspondence: Nagehan Aslan,
Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi, Pediatri AD, Isparta, Türkiye Email: nagehan_aslan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 12.07.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 22.09.2014
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

yonel haftada, 3375 gr olarak doğduğu öğrenildi. Doğumdaki boyu ve baş çevresi ölçümleri öğrenilemedi. Postnatal solunum sıkıntısı ve hipoglisemi nedeniyle iki hafta süreyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak tedavi edildiği, üreteropelvik darlık saptanarak pyeloplasti uygulandığı, postnatal 3. ayda patent duktus arteriozus (PDA) nedeniyle opere edildiği, 9. aydan itibaren baş çevresi ölçümlerinde baş çevresinin büyüdüğü, bu nedenle takibe alındığı, sonuçta kranial manyetik rezonans görüntüleme ile Arnold – Chiari malformasyonu saptandığı öğrenildi. Motor mental retardasyon nedeniyle takip edildiği, geç yürüdüğü IQ düzeyinin 78 ölçüldüğü, konuşma gecikmesi ve bozukluğu nedeniyle özel eğitim aldığı ve 3 yaşında, hidronefroz, veziköüretal reflü tanısı ile opere edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; Ağırlık: 31,5 kg (90-97 p), Ağırlık SDS: +1.22, Boy: 130 cm (>97 p), Boy SDS: +0,53, Baş çevresi: 57 cm (>97 p) Baş çevresi SDS: +2 görüldü. Dismorfik görünümü olan hastanın, makrosefali görünümü, turuncu saçları, geniş-açık alnı, belirgin yüzü, belirgin çene yapısı, hipertelorizmi vardı (Resim 1). Koopere, oryante olan hasta hafif mental retarde idi, ancak konuşma bozukluğu yoktu. Biyokimyasal parametreleri ve tiroid fonksiyon testleri normal sonuçlandı. Kemik yaşı 10 yaş ile uyumlu idi. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde Chiari tip 1 malformasyonu vardı (Resim 2). Üriner sistem ultrasonografik görüntüleme sol böbrek toplayıcı sistemi Grade 3 dilate olarak görüntülendi. Dinamik renal sintigrafik görüntülemesinde nonobstrüktif paternli sol böbrek ve sol üreter dilatasyonu vardı. Hastanın antropometrik ölçümlerinin 97 persantil üzerinde olması, bahsi geçen dismorfik bulguları ve mental retardasyon ve birden çok sistem malformasyonu nedeniyle Sotos sendromu düşünüldü.



Resim 1. Tipik yüz görünümü



Resim 2. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde Arnold-Chiari malformasyonu

TARTIŞMA

Sotos sendromu ya da serebral jigantizm olarak bilinen bu hastalık nadir görülen bir genetik sendromdur. Hastalığın prevalansı 1:10.000 ile 1:50.000 arasındadır [1]. Yaklaşık 400 vaka bildirilmiştir. Literatürde otozomal dominant kalıtım modeline uyan, birbirini takip eden altı jenerasyonda benzer klinik bulgular saptanan bir aile bildirilmiş olmasına rağmen vakaların çoğu sporadiktir [5]. Bizim hastamız aile öyküsü olmaması nedeni ile sporadik bir vaka olarak yorumlandı.

Sotos sendromu tanısı aşırı büyüme, karakteristik yüz görünümü, ileri kemik yaşı ve değişik derecelerde motor ve mental gerilikten oluşan tanı kriterleri ile konulur. Hastalarda tipik olarak öğrenme güçlüğü, konuşma gecikmesi gibi kognitif fonksiyon bozuklukları saptanır. Bizim hastamızda antropometrik ölçümleri 97 persantilin üzerindeydi. Motor mental gelişme geriliği ve dismorfik tipik fasiyal bulgular saptandı.

Sotos sendromlu hastaların %60 - 80'inde kranial görüntüleme yöntemlerinde ventrikülomegali, korpus kallosumda incelleme gibi santral sinir sistemi patolojileri görülebilir [3,6]. Hastaların %9-50'sinde febril veya afebril nöbetler de görülebilir. Olgumuzda Chiari tip 1 malformasyonu mevcuttu ancak nöbet öyküsü yoktu.

Sotos sendromlu vakaların %8'inde ASD, VSD, PDA, triküspit atrezisi ve mitral valv prolapsusu gibi konjenital kalp hastalıkları görülür [7]. Hastamızın 3 aylıkken PDA nedeni ile opere edildiği anamnezinden öğrenildi.

Kriptorşidizm, mesane divertikülü, hipoplastik böbrek, düşük derece vezikoüreteral reflü, fimozis, inguinal herni, otozomal polikistik böbrek hastalığı, kronik böbrek yetmezliği de Sotos sendromuyla birlikteliği olabilen genitoüriner sistem anormallikleridir [2]. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan Sotos sendromu da bildirilmiştir [8]. Bizim hastamızda da VUR nedeni ile operasyon hikayesi vardı.

Hastamızın antropometrik ölçümleri 97 persantilin üzerindeydi. Motor mental gelişme geriliği ve dismorfik tipik fasiyal bulgular saptandı. Öyküsünden kranial görüntülemelerde malformasyon, PDA nedeni ile 3. ayda ve VUR nedeni ile 3 yaşında opere edildiği öğrenildi. Gerekli görülen ve tekrarlanan testler ile çoklu sistem malformasyonları gözlemlendi.

Sotos sendromun ayırıcı tanısında boy uzunluğu ile seyreden hastalıklardan Marfan sendromu, homosistinüri, Beckwith-Wiedeman, Weaver, Frajil-X akla gelmelidir. Beckwith-Wiedemann sendromunda makrozomi, makroglossi, hemihipertrofi, abdominal duvar defektleri, hepatosplenomegali ve yenidoğan döneminde hipoglisemiler bildirilmektedir. Marfan sendromunun tanısında kardiyovasküler (aort dilatasyonu, asendan aort diseksiyonu), göz (lens dislokasyonu), santral sinir sistemi (lumbosakral dural ektazi), iskelet sistemi (pes planus, skolyoz, pektus karinatum, pektus ekskavatum), pulmoner ve cilt bulguları temel kriterlerdendir. Homosistinüri, metionin metabolizma bozukluğu sonucu görülen metabolik hastalıklardandır ve bu vakalarda, ağır mental retardasyon ve tekrarlayan venöz tromboembolilere sık rastlanılmaktadır. Frajil X sendromlu vakalar ise makrosefalik, gelişme geriliği ve familyal özellik gösteren orta - ağır mental retarde hastalardır. Boy uzunluğu ile giden seyreden bu sendromlardaki bulgulara rastlanılması nedeniyle olgumuzda öncelikle Sotos sendromu düşünülmüştür.

Sendrom ile ilişkili olduğu bilinen tek gen olan NSD1 genidir. Kromozom 5q35 bölgesinde transkripsiyon düzenlemesinde görev alan ve histon metiltransferaz'ı kodlayan bu gende bulunan deles-

yonlar vakaların %75'inden sorumludur [5,9]. Del 5q35 FISH analizi hastaların %10'una, NSD1 tüm gen sekans analizi %27-93'üne tanı koyabilmektedir. Sotos sendromlu hastaların Asyalılarda (özellikle Japonlar) %55'inde, Avrupalılarda %9-10'unda NSD1 mikrolelesyonları saptanması nedeniyle negatif sonuç tanıyı ekarte ettirmemektedir.

Hastamızda da periferik kan örneğinden interfaz FISH yöntemi ile NSD1 mikrolelesyonları araştırıldı ancak negatif sonuçlandı. Sotos sendromunun tipik bulgularıyla tanı konuldu. NSD1 tüm gen dizi analizi ise maddi kısıtlılık nedeniyle çalışılamadı.

Sonuç olarak, antropometrik ölçümleri 97 persantilin üzerinde ve akromegali benzeri bulguları olan, özellikle mental retardasyon ve ek sistem anomalilerinin eşlik ettiği hastalarda Sotos sendromu da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sotos JF, Argente J. Overgrowth disorders associated with tall stature. *Adv Pediatr* 2008;55:213-254.
2. Leventopoulos G, Kitsiou-Tzeli S, Kritikos K, et al. A clinical study of Sotos syndrome patients with review of the literature. *Pediatr Neurol* 2009;40:357-364.
3. Cole TRP, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet* 1994;31:20-32.
4. Büyükgebiz A, Kinik E. Sotos syndrome presenting with epilepsy. *Turkish J Ped* 1990;32:59-63.
5. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 2002;30:365-366.
6. Schaefer GB, Bodensteiner JB, Buehler BA, et al. The neuroimaging findings in Sotos syndrome. *Am J Med Genet* 1997;68:462-465.
7. Noreau DR, Al-Ata J, Jutras L, Teebi AS. Congenital heart defects in Sotos syndrome. *Am J Med Genet* 1998;79:327-328.
8. Cefle K, Yıldız A, Palanduz S, et al. Chronic renal failure in a patient with Sotos syndrome due to autosomal dominant polycystic kidney disease. *Int J Clin Pract* 2002;56:316-318.
9. Douglas J, Hanks S, Temple IK, et al. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet* 2003;72:132-143.