

Sotos Sendromlu Bir Olgu Sunumu

Sotos Syndrome: A Case Report

Serkan TÜRKÜÇAR¹, Mehmet CANPOLAT², Ayşe KAÇAR BAYRAM², Hakan GÜMÜŞ², Hüseyin PER²,
Sefer KUMANDAŞ²

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye



ÖZET

Uzun boy, boy persentilinin +2.5 standart deviasyon (SD) üzerinde olmasıdır. En sık endokrinolojik problemlerle birlikte görülmektedir. Dismorfik bulgular eşlik ettiğinde Marfan Sendromu, homosistinüri, Beckwith-Wiedeman, nörofibromatozis, Weaver, Proteus, Frajil X ve Sotos Sendromu gibi sendromik hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Sotos sendromunda uzun boyun yanı sıra, makrosefali, el ve ayaklarda aşırı büyüme ile giden orantısız büyüme ve dismorfik yüz görünümü görülmektedir. Ayrıca konjenital kardiyak defektler, mental retardasyon ve davranışsal problemler de eşlik edebilir. Yenidoğan döneminden itibaren boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi persentilleri >97 olan, antenatal dönemdeki fetal ölçümlerde 3 hafta ileri olduğu anamnezle öğrenilen, konjenital kardiyak hastalık (atrial septal defekt ve patent duktus arteriosus) nedeniyle opere edilen olgunun yapılan fizik incelemede alın çıkıklığı, hipertelorizm, telekantus, kemerli burun ve el ve ayaklarda aşırı büyüklük tespit edildi. Takipleri sırasında yapılan psikometrik değerlendirmelerde, zeka yaşının takvim yaşına göre geri olduğu belirlenen olguda sotos sendromu düşünülerek genetik çalışma yapıldı. Nuclear receptor binding SET-Domain 1 (NSD-1) gen mutasyonu pozitif gelen hastaya Sotos Sendromu tanısı konuldu. Bu yazıda, boy uzunluğu ile izlenen ve Sotos sendromu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Sotos sendromu, Uzun boy

ABSTRACT

Tall Stature means that the person's height percentile is above +2.5 standard deviation. It is commonly seen with endocrine problems. If it is accompanied with dysmorphic problems, the differential diagnosis includes metabolic disorders such as Marfan's syndrome, homocystinuria, Beckwith-Wiedemann syndrome, neurofibromatosis, Weaver's syndrome, Proteus and Proteus-like syndromes, fragile X syndrome and Sotos' syndrome. In addition to increased height, Sotos syndrome patients may also have macrocephaly, excessive and disproportionate growth of the hands and feet, and a dysmorphic facial appearance. Congenital heart defects, mental retardation and behavioral problems may also be present. Our patient's fetal measurements were 3 week ahead of normal fetal measurements in the antenatal period, and the height, weight and head circumference percentiles were greater than the 97th percentiles. The patient underwent surgery for a congenital cardiac disease (ASD and PDA). Hypertelorism, telecanthus, frontal bossing, arched nose and over-sized hands and feet were found by physical examination. Psychometric evaluation during the follow-up showed that the patient's intelligence was below the normal range for his age group. Genetic analysis was performed due to possibility of Sotos' syndrome. The patient was diagnosed as Sotos' Syndrome due to mutations of Nuclear receptor binding SET-Domain 1 (NSD-1). We reported a patient who was diagnosed as Sotos' syndrome and who is being treated for increased height in this article.

Key Words: Child, Sotos syndrome, Tall stature

GİRİŞ

Çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğindeki ve sağlam çocuk takibindeki en önemli noktalardan biri de, antropometrik ölçümler ve takipleridir. Birçok gelişmiş ülke çocuklarda ortalama boy,

vücut ağırlığı ve baş çevresi değerlerini belirlemiş ve persentil eğrileri oluşturmuştur. Boy ile ilgili değerlendirmeler çocuk yaş grubunda genellikle boy kısalığı endişesi nedeniyle yapılmaktadır. Fakat nadir görülen bazı durumlarda da boy uzunluğu

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Serkan TÜRKÜÇAR

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
E-posta: serkan_turkucar@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 25.10.2013

Kabul tarihi / Accepted : 08.05.2014

DOI: 10.12956/tjpd.2014.52

görülebilmektedir. Aşırı boy uzaması puberte prekoks, adrenal hastalıklar ve büyüme hormonunun fazla salgılanması (gigantizm) gibi endokrin nedenler dışında Marfan Sendromu, homostinüri, Beckwith-Wiedeman, nörofibromatozis, Weaver, Proteus, Frajil X ve Sotos Sendromu gibi sendromik hastalıklarda da görülebilmektedir (1,2). Bu olgu, uzun boy, dismorfik bulgular ve mental retardasyon varlığı ile başvuran olgularda ayrıca tanıda Sotos sendromunun düşünülmesi gerekliliğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yenidoğan döneminden itibaren merkezimizde takip edilen sekiz yaşındaki erkek olgunun, yapılan yenidoğan muayenesinde yaşlı görünüm (progeria), burun kökü basıklığı ve metopik sinositozu, doğum boy ve baş çevresi ölçümlerinin 97 persentil (+2.5 SD) üzerinde olduğu tespit edildi. Ayrıca antenatal değerlendirmesinde de üç hafta ileri olduğu aileden alınan anemnezinden öğrenildi. El ve ayakları da simetrik büyük görünümde olan hasta sendromik bir bebek olarak değerlendirildi. Takiplerinde yenidoğan sarılığı gelişen hastaya fototerapi verildi. Yapılan ekokardiyografik değerlendirmede Patent Foramen Ovale (PFO) ve Patent Duktus Arteriosus (PDA) tespit edildi ve altı aylıkken cerrahi kapatma işlemi yapıldı. Ayrıca hastanın bir yaşında ateşli nöbetlerinin başladığı takiplerinde ateşsiz nöbetlerinin olmasıyla epilepsi tanısı aldığı öğrenildi 14 aylık iken yapılan ölçümlerde Boy: 89 cm (>97), baş çevresi: 53 cm (>97p), vücut ağırlığı: 15.7 kg (>97p) olarak ölçüldü. Baba boyu: 1.86 cm, anne boyu: 1.76 cm olarak değerlendirildi. Boy uzunluğuna dair yapılan endokrinolojik değerlendirmeleri normal olan olgunun, akromegali açısından bakılan Growth Hormon (GH):1.78 microu/ml (0-5), İnsülin like Growth Faktör (IGF-1) (somatomedin-C): 46 ng/ml (10-50 persentil), İnsülin Like Growth Faktör Bağlayıcı Protein3 IGF-BP3: 2.665 mg/L (80-95 persentil) (3), sT3:1.8 pg/ml (2.79-4.94), sT4:1.5 ng/dL (0.71-1.96) ve TSH: 1.7 mu/ml (1.12-8.21) geldi ve normal olarak değerlendirildi. Puberte açısından bakılan Foliküler Stimülan Hormon (FSH): 0.91 mIU/ml, Luteinizan Hormon (LH):0.00 mIU/ml, total testosteron: 15 ng/dl geldi ve prepubertal olarak değerlendirildi. On dört aylık iken bakılan kemik yaşı 23 ay ile uyumlu bulundu. Takipleri sırasında nörolojik gelişiminin geri olduğu belirlendi, 3 yaş 4 aylıkken Ankara Gelişim Tarama Envanteri yöntemi yardımıyla yapılan psikometrik değerlendirmesinde genel gelişim 14-15 ay, dil-bilişsel gelişim 16-17 ay, ince motor gelişim 14-15 ay, kaba motor gelişim 18-19 ay, genel becerilerin 13 ay ile uyumlu olduğu tespit edildi. Olgunun çekilen kranial MRG'sinde myelinizasyonda gecikme ve serebral kortikal atrofi ile uyumlu bulgular saptandı. Yapılan işitme ve görme değerlendirmeleri normaldi. Yine 3 yaş 4 aylıkken yapılan genital muayenede penis boyu:6 cm, testis volümü: 2ml/2 ml olarak değerlendirildi. Yapılan genetik çalışmada 46 XY 15ps+ (15. Kromozomun kısa kolunda satelit



Şekil 1: Makrosefali ve Sotos Sendromuna ait tipik yüz görünümü (burun kökü basıklığı, yüksek ve çıkıntılı alın, aşağı eğimli palpebral fissür, hipertelorizm).



Şekil 2: A) Ellerde büyüklük. (aynı yaş grubunda başka bir hastanın eliyle karşılaştırılması). **B)** Ayaklarda büyüklük. (ayak uzunluğu 27 cm ölçülmüş ve >97 persentil olarak değerlendirilmiştir).

polimorfizmi) tespit edildi. Olgunun sekiz yaşında iken yapılan son fizik muayenesinde baş, eller ve ayaklar normalden büyük görünümündedir (Şekil 1) (Şekil 2A,B). El boyu 18 cm (>97 persentil), ayak boyu 27 cm (>97 persentil) olarak ölçülmüştür. Boy: 151 cm (>97p)'dir. Hastanın öyküsünde, konjenital kardiyak defekt ve yenidoğan sarılığı olması, alın çıkıklığı, hipertelorizm, burun kökü basıklığı ve aşağı eğimli palpebral fissür gibi dismorfik yüz görünümünün tespit edilmesi, el ve ayaklarda simetrik büyüklük görülmesi, endokrin nedenlere bağlı olmayan boy uzunluğunun olması, ayrıca öğrenme güçlüğü ve mental retardasyonun da eşlik etmesi üzerine Sotos sendromu düşünüldü. Yapılan genetik analizde Nuclear receptor binding SET-Domain 1 (NSD-1) gen mutasyonu (+) gelen hastaya Sotos Sendromu tanısı konuldu. Sporadik bir olgu olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Uzun boylu olgularda, öncelikle boy uzamasının orantılı olup olmadığı ve dismorfik bulguların eşlik edip etmediği değerlendirilmelidir. Dismorfik bulguların eşlik etmediği boy uzamasında öncelikle erken puberte, hipertiroidi, GH fazlalığı, ailesel uzun boy gibi endokrinolojik nedenler araştırılmalıdır. Olgumuzda boy uzunluğu orantısız olmakla beraber, alın çıkıklığı, burun kökü basıklığı ve aşağı eğimli palpebral fissür gibi dismorfik yüz görünümü bulunmaktadır. Ayrıca endokrin patolojiler açısından değerlendirilen büyüme hormonu, tiroid fonksiyon testleri ve seks steroidleri normal sınırlardadır. Anne ve baba boyları normal sınırlar içindedir. Olgu mevcut dismorfik bulguları ve boy uzunluğu açısından Beckwith-Wiedemann, Marfan, homosistinüri, proteus sendromu, fragil X, klinefelter sendromu gibi sendromlar açısından da değerlendirilmiştir. Beckwith Wiedemann sendromunda makrozomi, makroglossi, hemihipertrofi, abdominal duvar defektleri, hepatosplenomegali ve yenidoğan döneminde hipoglisemiler bildirilmektedir (4). Olgumuzda abdominal duvar defektleri, insülin rezistansı ve hikayesinde yenidoğan hipoglisemisi olmadığı için Beckwith Wiedemann sendromu dışlanmıştır. Marfan sendromunun tanısında kardiyovasküler (aort kök dilatasyonu, asenden aort diskasyonu), göz (lens ektopisi), santral sinir sistemi (lumbosakral dural ektazi), iskelet sistemi (pes planus, skolyoz, pektus karinatum, pektus ekskavatum, v.s), pulmoner ve cilt bulguları kullanılan temel kriterlerdendir. Olgumuzun yapılan göz konsültasyonunda lens patolojisine rastlanılmaması ve yapılan ekokardiyografik incelemesinde PDA ve PFO saptanması üzerine Marfan sendromundan uzaklaşmıştır. Homosistinüri, metionin metabolizma bozukluğu sonucu görülen metabolik hastalıklardan birisidir. Bu olgularda, ağır mental retardasyon ve tekrarlayan venöz tromboembolilere sık rastlanılmaktadır. Olgumuzun hikayesinde tromboembolik hadiseye rastlanmaması ve bakılan homosistein düzeyinin normal sınırlarda olması üzerine homosistinüri düşünülmüdü. Proteus sendromunun karakteristik bulguları vücudun tümünde ya da bir kısmında aşırı büyüme, makrosefali, deride hiperpigmente alanlar, hemanjiomlar, lipomatöz lezyonlar ve

iskelet sistemini ilgilendiren bir dizi bozukluklardır (5). Olgumuzda cilt ve iskelet sistemi tutulumuna rastlanmamıştır. Klinefelter sendromu ise uzun boy, hipogonadizm bulguları, atrofik testisler ve jinekomasti ile giden bir hastalıktır. Klinefelter sendromlu hastaların %80 kadarını klasik tip olarak adlandırılan 47,XXY karyotipi, geri kalan %20 kadarını ise 46,XY/47,XXY mozaik formu, yüksek dereceli anöplöidiler veya X kromozomu yapısal anormallikleri oluşturmaktadır (6). Olgumuzun kromozom analizi 46 XY olduğu için klinefelter sendromundan da uzaklaşdı. Sotos Sendromu ilk kez 1931 de çocukluk çağında hızlı büyüme ile karakterize bir sendrom olarak rapor edilmiş, 1964'te Sotos ve ark. (7) tarafından tanımlanmıştır. Sotos sendromu tipik yüz görünümü: alın çıkıklığı, hiperteleroizm veya telekantus, kemerli burun, düşük düzeyde palpebral fissür, yüksek kubbe damak (Şekil 1), aşırı büyüme (baş çevresi/boy >2.5 SD) ve öğrenme güçlüğü ile karakterizedir. Ayrıca davranışsal problemler, konjenital kardiyak anomaliler, yenidoğan sarılığı, renal anomaliler, skolyoz ve nöbetler de eşlik edebilir (8). Pes planus, sindaktilli, büyük el ve ayak ve hemihipertrofi gibi ekstremit bulguları da görülebilir (9-10). Bu güne kadar yaklaşık 400 olgu bildirilmiştir. Hastalığın prevalansı bilinmemekle birlikte yaklaşık 1/10000 ile 1/50000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (8). Literatürde otozomal dominant kalıtımın etkili olduğunu düşündüren, birbirini takip eden altı jenerasyonda benzer bulgular saptanan bir aile bildirilmiş olmasına karşın olguların çoğu sporadiktir (11). Sotos sendromunda Nuclear receptor binding SET-Domain 1 (NSD-1) mutasyonları ve delesyonları tanımlanmış olmakla beraber, %7-35 olguda NSD-1 geninde herhangi bir mutasyon ya da delesyon tespit edilememiştir. Bu hastalarda NSD-2 ve NSD-3 genleri tanımlanmıştır (12). Olgumuzda alın çıkıklığı, hipertelorizm, kemerli burun ve aşağı eğimli palpebral fissürlerin eşlik ettiği dismorfik yüz görünümü ile birlikte orantısız boy uzaması olması, ayrıca yenidoğan sarılığı, konjenital kardiyak defektlerin (ASD ve PDA) eşlik etmesi, epilepsi ve öğrenme güçlüğü görülmesi nedeniyle Sotos sendromu düşünüldü. Yapılan genetik çalışmada NSD-1 gen mutasyonu (+) gelmesi üzerine hastaya Sotos sendromu tanısı konuldu.

Sotos sendromunda, hipofiz fonksiyon testleri normal olarak rapor edilmektedir. Postmortem çalışmalarda, makroskobik ve mikroskobik incelemelerde hipofiz ile hipotalamusun normal olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında, patogeneizde, hipotalamik disfonksiyonun etkili olabileceği öne sürülmüştür. Hiperpireksi, otonomik disfonksiyon, tirotropin, kortikotropin ve gonadotropinlerin intermittan hiposekresyonu ve paradoksik olarak büyüme hormonu seviyelerindeki artışların hipotalamik disfonksiyonun indirekt göstergeleri olabileceği öne sürülmektedir (13-14). Sotos sendromlu hastaların %60-80'inde görümlenme yöntemlerinde ventrikülomegali, korpus kallosumda incelleme, ekstra serebral sıvı boşluğunda artma gibi santral sinir sistem patolojileri görülebilir (7,15). Yapılan çalışmalarda Sotos Sendromlu olguların %9-50 sinde febril ya da afebril nöbetlerin eşlik ettiği belirtilmiştir (16). Olgumuzun da önce febril nöbetleri olmuş, takipleri sırasında epilepsi gelişmiştir. Olgumuzun yapılan kranial manyetik rezonans incelemesinde yaygın kortikal atrofi

mevcuttur. Sotos sendromlu olguların %8'inde ASD, VSD, PDA, triküspit atrezisi ve mitral valv prolapsusu gibi konjenital kalp hastalıklarının eşlik ettiği rapor edilmektedir (5,6). Olgumuzda bu kardiyak defektler arasından PDA ve PFO mevcuttur.

Bu olgu sunumumuzda aşırı boy uzaması, mental retardasyon, makrosefali, dismorfik bulgular ile Sotos sendromu tanısı konan bir olgu sunarak aşırı boy uzaması ile gelen olgularda ayırıcı tanıda Sotos sendromunun da düşünülmesi gerektiği vurgulanmak istendi.

KAYNAKLAR

1. Root AW, Diamond FB Jr. In: Pediatric Endocrinology, Lifshitz F (ed), Overgrowth Syndromes. New York: Informa Healthcare Inc, 2007:177-88.
2. Simm PJ, Werther GA. Child and adolescent growth disorders-an overview. Aust Fam Physician 2005;4:731-7.
3. (2000) Expected values 6 SI unit conversion tables, 5th edn. Esoterix Endocrinology.
4. Peker E, Kırımı E, Tuncer O, Akbayram S. Beckwith-Wiedemann Syndrome and prolonged hypoglycemia. Selçuk Tıp Derg 2010;26:26-8
5. Ozkınay F, Cogulu O, Bayram N. Proteus sendromu olgu sunumu. Ege Tıp Dergisi 200;39:213-5.
6. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab 1942;2:615-27.
7. Juneja A, Sultan A. Sotos syndrome. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2011;6:48-51.
8. Takano M, Kasahara K, Ogawa C, Katada H, Sueishi K. A case of Sotos syndrome treated with distraction osteogenesis in maxilla and mandible. Bull Tokyo Dent Coll 2012;53:75-82.
9. Leventopoulos G, Kitsiou-Tzeli S, Kritikos K, A clinical study of Sotos syndrome patients with review of the literature. Pediatr Neurol 2009;40:357-64.
10. Cole TRP, Hughes HE. Sotos syndrome: A study of the diagnostic criteria and natural history. J Med Genet 1994;31:20-32.
11. Douglas J, Hanks S, Temple IK, Davies S, Murray A, Upadhyaya M 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;72:132-43.
12. Büyükgebiz A, Kinik E. Sotos syndrome presenting with epilepsy. Turkish J Ped 1990; 32:59-63
13. Whitaker MD, Scheithauer BW, Hayles AB, Okazaki H. The hypothalamus and pituitary in cerebral gigantism. A clinicopathologic and immunocytochemical study. Am J Dis Child 1985;139:679-82.
14. Hook EB, Reynolds JW. Cerebral gigantism: Endocrinological and clinical observations of six patients including a congenital giant, concordant monozygotic twins and a child who achieved adult gigantic size. J Pediatr 1967;70:900-14.
15. Schaefer GB, Bodensteiner JB, Buehler BA, Lin A, Cole TR. The neuroimaging findings in Sotos syndrome. Am J Med Genet 1997;68:462-5.
16. Nicita F, Ruggieri M, Polizzi A. Seizures and epilepsy in Sotos syndrome: Analysis of 19 Caucasian patients with long-term follow-up. Epilepsia 2012:102-5.