

Sotos Sendromu; Boy Uzunluğunun Nadir Bir Sebebi

SOTOS SYNDROME: A RARE CAUSE OF TALL STATURE

**Fatih FIRINCI¹, Ayhan ABACI¹, Elçin BORA², Korcan DEMİR¹, Aydın ERDEMİR³,
Tufan ÇANKAYA², Ece BÖBER¹**

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Sotos sendromu, endokrin bir bozukluk olmaksızın hızlı büyümeyle karakterize bir hastalıktır. Ondört yaşında kız hasta boy uzunluğu şikâyeti nedeniyle başvurdu. Doğumda ve postnatal izlemlerinde boyunun yaşlarına göre üst sınırlarda olduğu öğrenilen hastanın klinik incelemelerinde mental retardasyon, makrosefali ve üst sınırdaki boy persentili saptandı. Bu bulgularla olguya sotos sendromu tanısı konuldu. Bu olgu sunumumuzda aşırı boy uzaması yakınması ile başvuran ve fizik muayenesinde dismorfik bulgular saptanan hastaların ayırıcı tanısında sotos sendromunun da düşünülmesinin vurgulanması istenildi.

Anahtar sözcükler: Sotos sendromu, boy uzunluğu

SUMMARY

Sotos syndrome is a disorder which is characterized by rapid growth without any endocrine defect. A 14-year-old female patient was admitted with a complaint of tall stature. Her history revealed that her height was at the upper limits compared to her peers at the time of birth and during the postnatal follow-ups. Clinical examinations showed mental retardation, macrocephaly, and a height percentile at the upper limit. Sotos syndrome was diagnosed with these clinic findings. In this case report, we aimed to stress the necessity of considering the rarely seen Sotos syndrome when making the differential diagnosis of patients who apply with the complaint of excessive growth and demonstrate dismorphic findings at the physical examination.

Key words: Sotos syndrome, tall stature

Fatih FIRINCI
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
35340, İnciraltı İZMİR
Tel:(232) 4123664
Fax: (232) 4123601
e-posta: fatihfirinci@yahoo.com,
fatih.firinci@deu.edu.tr

Sağlıklı çocuk izleminde en sık karşımıza çıkan patoloji büyüme geriliği olup, büyüme geriliği olan çocuklara yaklaşım ile ilgili çok sayıda literatür mevcuttur. Aşırı büyüme ise nadir rastlanan bir patoloji olup çoğu kez üzerinde durulmamaktadır.

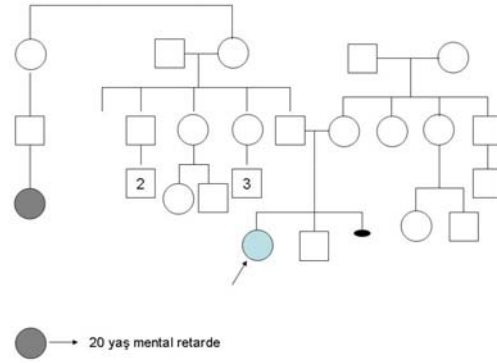
Aşırı boy uzaması, büyüme hormonunun aşırı sekresyonu (Gigantizm), puberte prekoks ve adrenal hastalıklar gibi bazı endokrin hastalıkların erken evresinde görülebilir. Bunun yanı sıra, Marfan sendromu, homostinüri, Beckwith-Wiedeman, nörofibromatozis, Weaver,

Proteus, Frajil X ve Sotos sendromu gibi sendromik hastalıklarda da karşımıza çıkabilmektedir (1,2). Burada kliniğimize aşırı boy uzaması nedeni ile başvuran ve klinik bulgulara dayanılarak Sotos sendromu (serebral gigantizm) tanısı konan bir olgu, boy uzunluğunun ayırıcı tanısında akıldaki bulundurulması amacı ile sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On dört yaşındaki kız hasta aşırı boy uzunluğu şikâyeti nedeni ile başvurdu. Sağlıklı annenin ilk gebeliğinden normal spontan vaginal yol ile zamanında 3200 gram (25-50p) ve 54cm (90-95p) olarak sorunsuz doğduğu öğrenildi. Kontrollerinde boy persentillerinin yaşına göre üst sınırdaki seyrettiği, üç yaşına kadar motor-mental gelişiminin normal sınırlarda olduğu öğrenildi. Beş yaşında konuşma geriliği nedeniyle noroloji polikliniğine başvurusunda yapılan Denver gelişim testinde tüm parametrelerin yaşına göre geri olduğu öğrenildi. Olgu mental retardasyon, boy uzunluğu ve puberte bulgularının başlamaması nedeniyle polikliniğimize yönlendirildi. Soygeçmişinde teyzesinin ve dayısının boyunun uzun olduğu fakat bu sendrom nedeniyle takip edilen akrabasının olmadığı öğrenildi (Resim 1). Anne boyu: 168 cm (Boy SDS:0,75), baba boyu: 178 cm (Boy SDS:0,26), hedef boy: 166,5 cm (Hedef boy SDS:0,49) idi. Fizik muayenesinde; Boy: 176 cm (>97 p), Boy SDS: 2,49, Ağırlık: 43,4 kg (25-50 p), Ağırlık SDS:-0,49, Baş çevresi: 52,2 cm (>97 p) idi. Dismorfik muayene bulgusuna sahip hastanın fizik incelemesinde, geniş alın ve çene yapısı, kemerli burun, pes planus, hipotenar ve tenar kas atrofisi, el ve ayak 5. parmaklarda bilateral klinodaktili saptandı (Resim 2). Kardiyovasküler sistem incelemesinde, apekte 1/6 derece sistolik üfürüm duyuldu. Puberte gelişimi; Tanner evrelemesine göre Evre I idi. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, FSH: 2,26 mIU/mL, LH: 0,21 mIU/mL, E2: <20,0 pg/mL, Bazal GH: 0,46 ng/mL ve IGF-1: 433 ug/mL (IGF-1 SDS: -0,41), IGFBP3: 3700 ug/mL (IGFBP3 SDS: -0,66) olarak saptandı. Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 13 yaş 6 ay ile uyumlu bulundu. Ekokardiyografisinde mitral valv prolapsusu saptandı. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde supratentoryal bölgeden geçen kesitlerde lateral ventriküllerde ılımlı genişlik izlendi (Resim 3). Karyotipi 46 XX olarak saptandı. Hastada, boyunun ve baş çevresinin 97 p

üzerinde olması, mental retarde (hafif) olması, dismorfik özelliklerinin olması nedeni ile Sotos sendromu düşünüldü.



Resim 1. Olgunun aile ağacı

TARTIŞMA

Sotos sendromu ilk kez 1964 yılında aşırı boy uzunluğu, akromegalik görünüm, ılımlı mental retardasyonu bulunan beş olguda Sotos ve ark tarafından tanımlanmıştır (3). Sotos sendromunun tipik bulguları; boy ve baş çevresi persentillerinin büyük olması, dolikosefali, alın çıkıklığı, hipertelorizm veya telekantus, kemerli burun, düşük düzeyde palpebral fissur, yüksek kubbe damak gibi yüz bulguları ile serebellar nistagmus, strabismus, pes planus, sindaktili, büyük el ve ayak, megakolon ve hemihipertrofi gibi bulgulardır (4-6). Bu fenotipik özellikleri olgumuz taşımaktaydı. Bu güne kadar yaklaşık 400 vaka bildirilmiştir. Hastalığın prevalansı bilinmemekle birlikte yaklaşık 1/10000 ile 1/50000 arasında olduğu tahmin edilmektedir (3).

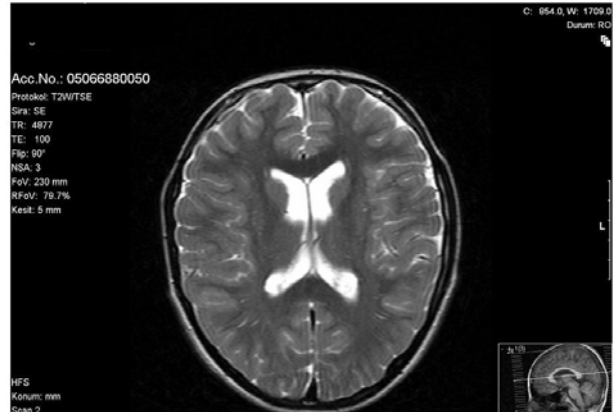
Literatürde otozomal dominant kalıtımın etkili olduğu düşündüren, birbirini takip eden altı jenerasyonda benzer bulgular saptanan bir aile bildirilmiş olmasına karşın vakaların çoğu sporadiktir (7). Sotos sendromu ile ilişkili olduğu bilinen tek gen olan NSD1, 2002 yılında klonlanmış olup olguların çoğunda mutasyonlar gösterilmiştir (8,9). Olgumuzdaki genetik inceleme maddi nedenlerden dolayı yapılamadı.



Resim 2. Olgunun dismorfik yüz bulguları ve boy uzunluğ görülmekte

Beckwith-Wiedemann, proteus sendromu, marfan sendromu, homosistinüri, fragil X sendromu aşırı bo- uzunluğu sendromları arasında yer almaktadır. Beckwith Wiedemann sendromunda makrozomi, makroglossi, hemihipertrofi, abdominal duvar defektleri, hepatosplenomegali ve yenidoğan döneminde hipoglisemiler bildirilmektedir. Marfan sendromunun tanısında kardiyovasküler (aort kök dilatasyonu, asenden aort diskusyonu), 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. Homosistinüri, metionin metabolizma bozukluğu sonucu görülen metabolik hastalıklardan birisidir. Bu vakalarda, ağır mental retardasyon ve tekrarlayan venöz tromboembolilere sık rastlanılmaktadır. Frajil X sendromlu vakalar ise makrosefali, gelişme geriliği ve familyal özellik gösteren orta-ağır mental retarde hastalardır (1). Olgumuzun yapılan göz konsültasyonunda lens patolojisine rastlanılmamıştır. Yapılan ekokardiyografik inceleminde mitral-valve prolapsusu dışında herhangi bir patoloji saptanmadı. Mitral valve prolapsusu, Marfan sendromunda da görülen bir özellik olmasına karşın yukarıda bahsedilen dismorfik bulgularının olmaması nedeniyle Marfan sendromundan uzaklaşmıştır. Boy uzunluğu ile giden ve ayırıcı tanı amacıyla yukarıda bahsedilen sendromlardaki dismorfik bulgulara rastlanılmaması nedeniyle olgumuzda öncelikli olarak Sotos sendromu düşünülmüştür.



Resim 3. Olgunun MR görüntüsü (Lateral ventriküllerde ılımlı genişleme)

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 (10). Sotos sendromlu bazı

olgularda hiperpireksi, otonomik disfonksiyon, tirotropin, kortikotropin ve gonadotropinlerin intermittan hiposekresyonu ve paradoksik olarak büyüme hormonu seviyelerindeki artışların hipotalamik disfonksiyonun indirek göstergeleri olabileceği öne sürülmektedir (10,11).

Sotos sendromlu hastaların %60-80'inde görüntüleme yöntemlerinde ventrikülomegali, korpus kallosumda inceleme, ekstra serebral sıvı boşluğunda artma gibi santral sinir sistem patolojileri görülebilir (5,12). Olgumuzun yapılan kranial manyetik rezonans incelemesinde ılımlı derecede ventrikül genişlemesi tanısı destekler nitelikte idi.

Sotos sendromlu olguların %8'inde ASD, VSD, PDA, triküspit atrezisi ve mitral valv prolapsusu gibi konjenital kalp hastalıklarının eşlik ettiği rapor edilmektedir (13). Olgumuzda bu kardiyak defektler arasından sadece mitral valv prolapsusuna rastlanıldı.

Bu olgu sunumumuzda aşırı boy uzaması (final boyunun hedef boydan uzun olması), mental retardasyon, makrosefali, dismorfik bulgular, ve MR'da ventrikül genişlemesi ile Sotos sendromu tanısı konan bir olgu sunarak aşırı boy uzaması ile gelen olgularda ayırıcı tanıda Sotos Sendromu'nun da düşünülmesinin vurgulanması istenildi

REFERANSLAR

1. Lifshitz F. Pediatric Endocrinology Fifth edition. New York: Informa Healthcare Inc. 2007;177-188.
2. Simm PJ, Werther GA. Child and adolescent growth disorders-an overview. Aust Fam Physician 2005; 34: 731 -737.
3. Sotos JF, Argente J. Overgrowth disorders associated with tall stature. Adv Pediatr 2008; 55: 213-254.
4. 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.
5. Cole TRP, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. J Med Genet 1994; 31: 20-32.
6. Büyükgebiz A, Kinik E. Sotos syndrome presenting with epilepsy. Turkish J Ped 1990; 32: 59-63.
7. Bale AE, Drum MA, Parry DM, Mulvihill JJ. Familial Sotos syndrome (cerebral gigantism): craniofacial and psychological characteristics. Am J Med Genet 1985; 20: 613-624.
8. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. Nat Genet 2002; 30: 365-366.
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.
10. 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 :679-682.
11. 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: 900-914.
12. Schaefer GB, Bodensteiner JB, Buehler BA, Lin A, Cole TR. The neuroimaging findings in Sotos syndrome. Am J Med Genet 1997; 68: 462-465.
13. Noreau DR, Al-Ata J, Jutras L, Teebi AS. Congenital heart defects in Sotos syndrome. Am J Med Genet 1998; 79: 327-328.