

Sotos syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat en search
AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Introductie

Het Sotos syndroom is genoemd naar de Amerikaanse endocrinoloog Juan Sotos die in 1964 in een artikel vijf kinderen beschreef met een ongewoon snelle groei, voorlopende botleeftijd, een groot hoofd met wat grove gelaatstreken en een ontwikkelingsachterstand [1].

Prevalentie

De prevalentie van Sotos syndroom is ongeveer 1:14.000-15.000 levend geboren. Dat komt neer op zo'n 10 kinderen per jaar in Nederland. Waarschijnlijk is dit een onderschatting van het werkelijke aantal, vanwege het variabele beeld.

Etiologie

Het *NSD1*-gen gelegen op chromosoom 5q35 is momenteel het gen dat geassocieerd is met het Sotos syndroom. *NSD1*-gen mutaties zijn in 80-90% van de mensen met klinische kenmerken van Sotos aanwezig. Het erft autosomaal dominant over en is in 95% van de individuen de novo ontstaan [2]. De functie van het *NSD1*-eiwit is nog onduidelijk. Waarschijnlijk speelt het een rol in histonmodificatie en gentranscriptie. Het gen komt tot expressie in veel verschillende organen (hersenen, nier, skeletspier, long, thymus, milt). Hoe het genotype leidt tot het fenotype Sotos syndroom is onduidelijk.

Diagnostiek

De diagnose Sotos syndroom wordt gesteld door aanwezigheid van klinische kenmerken en bevestigd d.m.v. het aantonen van een afwijking in het *NSD1*-gen middels moleculair genetisch onderzoek.

Voor de *klinische diagnose* zijn de volgende kenmerken noodzakelijk [3]:

- Faciale dysmorfieën
- Overgroei (+/- voorlopende skeletleeftijd)
- Ontwikkelingsachterstand

De faciale dysmorfieën zijn het meest specifiek voor de diagnose. Deze zijn het duidelijkst aanwezig tussen de 1 en 6 jaar. De typische faciale kenmerken zijn: dolichocephale schedel (toegenomen voor-achterwaartse diameter), malar flushing (roodheid rondom kaken), weinig haar fronto-temporaal, frontal bossing, down slant ogen, lang smal gelaat, een prominente spitse kin (gelijkend een omgekeerde peer) en een kleine neuspunt en neusvleugels. Met het ouder worden veranderen de faciale dysmorfieën en worden ze wat minder herkenbaar (o.a. de kin wordt vierkanter).

De overgroei (>90% v.d. kinderen met Sotos syndroom) bestaat al vanaf de geboorte en vaak ook antenataal. De schedelomtrek en de lengte zijn 2 of meer standaarddeviaties (SD) groter dan het gemiddelde. Typisch is dat de lengte normaliseert op volwassen leeftijd, echter de schedelomtrek blijft groot. Het voorlopen van de skeletleeftijd komt bij 75-80% van de prepuberale kinderen met Sotos syndroom voor. Regelmatig wordt een hemihypertrofie en grote handen/voeten gezien.

De ontwikkelingsachterstand (>90%) is zeer variabel. De intelligentie is variabel, met een IQ tussen 18-119 (mean IQ 78). Er is een taal- en spraakachterstand: praten na 2,5 jaar, vooral expressieve taal is aangedaan.

Beschreven afwijkingen in het *NSD1*-gen leidend tot Sotos syndroom zijn mutaties, gen deleties van het *NSD1*-gen en grotere deleties van het gebied op chromosoom 5q35 waar het *NSD1*-gen gelegen is. Het moleculair genetisch onderzoek bestaat uit sequentie analyse en multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) van het *NSD1*-gen ter opsporing van een mutatie of gendeletie. Deze onderzoeken leiden in 30-93% van de gevallen tot het vinden van de oorzaak van Sotos syndroom. De meeste mutaties zijn nonsense, frameshift of missense. Daarnaast wordt geadviseerd een SNP-array te verrichten om grotere deleties van chromosoom 5q35 op te sporen; met dit onderzoek wordt in 15% van de gevallen een oorzaak van Sotos syndroom gevonden.

De individuen waarbij een deletie in het *NSD1*-gen de oorzaak is het Sotos syndroom hebben vaak een mildere overgroei, ernstigere leerstoornissen en vaker hart- en urogenitale afwijkingen. Bij de individuen met een intragene mutatie is er vaker sprake van ernstigere overgroei. Er is geen genotype-fenotype correlatie tussen de verschillende type mutaties in het *NSD1*-gen beschreven.

Differentiaal diagnose [2]

Met betrekking tot overgroei:

- Sotos-like syndroom (Weaver syndroom (EZH2), NFIX, DMT3A, Luscan Lumish syndroom (SETD2), HIST1H1E)
- Beckwith-Wiedemann syndroom
- Simpson-Golabi-Behmel syndroom
- Cowden syndroom / Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndroom (PTEN)
- Phelan McDermid (22q13 deletie)
- non specifieke overgroei.

Met betrekking tot macrocephalie:

- Cowden syndroom / Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndroom (PTEN)
- fragiele X syndroom
- MCAP (PI3K/AKT pathway)
- benigne familiale macrocephalie
- chromosomaal o.a. 4p/20p microduplicatie

Klinische kenmerken [3, 4]

Kardinale kenmerken: faciale dysmorphieën, overgroei en ontwikkelingsachterstand (zie pag 1).

Major kenmerken:

- Neonatale complicaties: voedingsproblemen, icterus, respiratoire problemen, hypotonie, reflux.
- Gedragskenmerken: zie onder.
- Groei: rijping van het skelet loopt voor op kalenderleeftijd.
- Cardiale afwijkingen (10-20%): septum defect en open ductus Botalli.
- Neurologisch: 15-50% van de kinderen met Sotos krijgen epileptische aanvallen (waarvan circa de helft is op basis van koortsstuipen); de helft van deze groep blijft epileptische aanvallen houden op volwassen leeftijd [5]. Tevens afwijkingen op MRI hersenen, o.a. ventriculaire dilatatie en hypo-/agenesie corpus callosum [6].
- Dentaal: premature tandruptie (3 maanden, 54%), slechte kwaliteit tandglazuur (75%), extra en grote elementen, kwijlen.
- Bewegingsapparaat: hypermobiliteit gewrichten (20%), heupklachten, klompvoetjes, scoliose (30%). Slechte coördinatie, vertraagde motorische ontwikkeling.
- Nierafwijkingen (15%): vesico-urethrale reflux, anatomische afwijkingen nier.

Geassocieerde kenmerken (2-15%):

- Tumoren (3%): diverse vormen van tumoren beschreven o.a. neuroblastoom, kleincellig longcarcinoom.
- Oogheelkundig: o.a. hypermetropie, strabismus, nystagmus, maculadegeneratie, cataract.
- Gehoor: mild verlies secundair aan otitis media.
- Huid: hyperhidrosis, breekbare nagels.
- Fertiliteit: puberteit kan vroeger intreden. Normaal fertiel. Menstruatie-regulatiestoornissen.

Gedragskenmerken:

- Gedrag: autisme (70,3 tot 83% heeft kenmerken van autisme [7, 8]), neiging tot obsessief gedrag, angst, fobieën, driftbuien, agressie, gebrek aan concentratie, naïviteit, sociale onhandigheid, eetbuien en dorst, slaapstoornissen.
- Sensorisch: hypersensitief voor geluid en bijvoorbeeld voedsel texturen of kammen van haar.
- Sociaal-emotioneel, kind: de snelle lichamelijke groei maakt dat het kind er veel ouder uitziet dan het is. Op motorisch en verstandelijk gebied ontwikkelt het kind zich langzamer dan gemiddeld. Met andere woorden: het kind ziet er ouder uit dan het is en tegelijk gedraagt het zich als jonger dan het is. Hierdoor is 'aansluiting' bij leeftijdgenootjes lastig.

- Sociaal-emotioneel, volwassenen: de (vaak te hoge) verwachtingen van de omgeving kunnen hem/haar onzeker maken. De individuen met Sotos syndroom hebben veel behoefte aan duidelijkheid en regelmaat. Ze kunnen zich extreem onzeker en verlegen voordoen in sociale situaties. Doordat communicatie niet goed gaat, kan hij gefrustreerd raken. Hij/zij is emotioneel kwetsbaar, wordt snel driftig en het zelfvertrouwen is gering.
- Cognitief: mogelijk is er sprake van een 'Sotos specifiek cognitief profiel', waarbij het verbale en visuospatieel geheugen relatief sterk zijn, en non verbaal en kwantitatief redeneren relatief zwak.

Gezondheidsproblemen

- De neonatale periode gaat vaak gepaard met voedingsproblemen, waarvoor bij circa 25% van de kinderen met Sotos syndroom sondevoeding noodzakelijk is. De oorzaken van de voedingsproblemen zijn meestal niet kunnen zuigen, verminderde coördinatie bij slikken en hypotonie. Daarnaast is soms fotherapie geïndiceerd voor een icterus.
- Geregeld is er sprake van reflux, waarvoor medicatie effectief kan zijn.
- De kinderen hebben veelal een verminderde articulatie en kwijlen veel, waardoor logopedie i.c.m. fysiotherapie belangrijk is. Daarnaast is de coördinatie verminderd en is er vaak sprake van hypotonie, waarvoor ondersteuning middels fysiotherapie ook belangrijk is. Zwemmen wordt aanbevolen gezien de slechte coördinatie.
- Het Sotos syndroom is geassocieerd met een uiteenlopend range van het IQ, waardoor het belangrijk is al op vroege leeftijd intelligentieonderzoek te verrichten i.v.m. de schoolkeuze.
- Congenitale hartafwijkingen, o.a. septumdefecten, zijn beschreven, aanbevolen wordt laagdrempelig een echo cor te verrichten. Tevens is een mogelijke associatie beschreven met linkerventrikel non-compaction (LVNC).
- 15-50% van de kinderen met Sotos krijgen epileptische aanvallen (waarvan circa de helft is op basis van koortsstuipen); de helft van deze groep blijft epileptische aanvallen houden op volwassen leeftijd. Bij breath-holding spells en convulsies wordt aanbevolen een EEG te verrichten.
- Bij het Sotos syndroom is er veelal sprake van een niet-obstructieve hydrocephalus. Als op een MRI hersenen een wijd ventrikelsysteem wordt gezien is dit meestal geen indicatie voor een drain, omdat de hydrocephalus niet progressief is.
- Tandproblemen zijn uiteenlopend o.a. verkleuring en zwak glazuur en crowding van de tanden. Aanbevolen wordt al vroeg te gaan poetsen met een elektrische tandenborstel i.v.m. overgevoeligheid in mondgebied wat in coöperatie als gevolg heeft. Een zwakke motoriek zorgt ervoor dat ze zelf niet kunnen poetsen.
- Een van de kenmerken van het Sotos syndroom is overgroei. De uiteindelijke eindlengte is pas met een redelijke betrouwbaarheid te voorspellen vanaf de leeftijd van 11 jaar. Aanbevolen wordt geen groei remmende therapieën te starten, aangezien de uiteindelijke lengte binnen de hoog normale waarde valt. Dit wordt verklaard vanuit het feit dat de puberteit veelal eerder intreedt.
- De beschreven maligniteiten die voorkomen bij het Sotos syndroom zijn zeldzaam (3%), niet leeftijdsgebonden en zijn zeer divers van aard, waardoor er geen indicatie is voor reguliere tumorscreening.
- Oogheelkundige afwijkingen zijn veel voorkomend o.a. hypermetropie en strabismus. Daarnaast komt frequent otitis media voor veroorzaakt, waardoor geleidingsverlies van het gehoor kan optreden.
- De kinderen en volwassenen zijn verhoogd gevoelig voor infecties met name otitis media, respiratoir en urineweginfecties. De verhoogde gevoeligheid kan verklaard worden vanuit de afwijkende cranio-faciale anatomie en anatomische afwijkingen van de nieren i.c.m. vesico-urethrale reflux. Er wordt geadviseerd mede om de laatste rede om bij één doorgemaakte urineweginfectie laagdrempelig een echo urinewegen te verrichten.

Health Watch programma

Gezondheidsprobleem	Onderzoek	Na de diagnose	Jaarlijks	Opmerking	Bewijskracht
Gedrag/psychiatrie	Psychodiagnostisch onderzoek, met name autisme	+	-	Op indicatie herhalen	C [7, 9]
Mentale retardatie	Intelligentie onderzoek	+	-	Op indicatie herhalen	C [10]
Cardiaal	Echo cor	+	-	Ook vraagstelling LVNC	C [11, 12]
Neurologie	Neurologisch onderzoek	+	+	EEG of MRI hersenen op indicatie <i>(vaak is op kinderleeftijd al een MRI gemaakt i.v.m. analyse ontwikkelingsachterstand)</i>	C [5]
Dentiaal	Tandheelkundige beoordeling	+	+	Orthodontie op indicatie	C [13]
Groei	L, G, SO, groeicurve	+	+	Met name op kinderleeftijd; skeletfoto's op indicatie	C [14]
Bewegingsapparaat	Orthopedisch onderzoek	+	+	M.n. kyfose en scoliose	C [9, 15]
Maligniteiten	Anamnese/LO	+	-	Geen indicatie tumor-screening	C [9]
Visus	Oogheelkundig onderzoek	+	-	Volgens NVAVG-richtlijn	C [9, 16]
Gehoor	Audiologisch onderzoek	+	-	Volgens NVAVG-richtlijn	C [17]
Otitis media	Otoscopie, consult KNO-arts	+	+	Gedurende kinderleeftijd i.v.m. kans op conductief gehoorverlies	D [2]
UWI	Urineonderzoek, Echo urinewegen	+	-	Laagdrempelig echo urinewegen i.v.m. verhoogde kans op aangeboren afwijkingen	C [3]

+= ja, - = nee

Referenties

1. Sotos, J.F., et al., *Cerebral Gigantism in Childhood. A Syndrome of Excessively Rapid Growth and Acromegalic Features and a Nonprogressive Neurologic Disorder*. N Engl J Med, 1964. **271**: p. 109-16.
2. Tatton-Brown, K., T.R.P. Cole, and N. Rahman, *Sotos Syndrome*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
3. Tatton-Brown, K., et al., *Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations*. Am J Hum Genet, 2005. **77**(2): p. 193-204.
4. Leventopoulos, G., et al., *A clinical study of Sotos syndrome patients with review of the literature*. Pediatr Neurol, 2009. **40**(5): p. 357-64.
5. Nicita, F., et al., *Seizures and epilepsy in Sotos syndrome: analysis of 19 Caucasian patients with long-term follow-up*. Epilepsia, 2012. **53**(6): p. e102-5.
6. Turkmen, S., et al., *Neuroimaging and clinical characterization of Sotos syndrome*. Genet Couns, 2015. **26**(1): p. 1-12.
7. Lane, C., E. Milne, and M. Freeth, *Characteristics of Autism Spectrum Disorder in Sotos Syndrome*. J Autism Dev Disord, 2017. **47**(1): p. 135-143.
8. Sheth, K., et al., *The behavioral characteristics of Sotos syndrome*. Am J Med Genet A, 2015. **167A**(12): p. 2945-56.
9. Fickie, M.R., et al., *Adults with Sotos syndrome: review of 21 adults with molecularly confirmed NSD1 alterations, including a detailed case report of the oldest person*. Am J Med Genet A, 2011. **155A**(9): p. 2105-11.
10. Lane, C., E. Milne, and M. Freeth, *Cognition and Behaviour in Sotos Syndrome: A Systematic Review*. PLoS One, 2016. **11**(2): p. e0149189.
11. Tatton-Brown, K., et al., *Mutations in Epigenetic Regulation Genes Are a Major Cause of Overgrowth with Intellectual Disability*. Am J Hum Genet, 2017. **100**(5): p. 725-736.
12. Martinez, H.R., et al., *Left ventricular noncompaction in Sotos syndrome*. Am J Med Genet A, 2011. **155A**(5): p. 1115-8.
13. Hirai, N., K. Matsune, and H. Ohashi, *Craniofacial and oral features of Sotos syndrome: differences in patients with submicroscopic deletion and mutation of NSD1 gene*. Am J Med Genet A, 2011. **155A**(12): p. 2933-9.
14. Agwu, J.C., et al., *Growth in Sotos syndrome*. Arch Dis Child, 1999. **80**(4): p. 339-42.
15. Corrado, R., et al., *Sotos syndrome and scoliosis surgical treatment: a 10-year follow-up*. Eur Spine J, 2011. **20 Suppl 2**: p. S271-7.
16. NVAVG, *Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van visuele stoornissen bij verstandelijk gehandicapten*. 1997: <https://nvavg.nl/richtlijnen/>.
17. NVAVG, *Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van slechthorendheid bij verstandelijk gehandicapten* 1995: <https://nvavg.nl/richtlijnen/>.