

Olgu sunumu-Case report

t(3;6) (p21;p25) tranlokasyon taşıyıcısı ailede Sotos sendromlu bir olgu

A Sotos syndrome case with in a t(3;6) (p21;p25) translocation carrier family

Rasim Özgür Rosti, Deniz Torun, Salih Kozan, Muhterem Bahçe, Şefik Güran

Tıbbi Genetik Bilim Dalı (Araştırma Gör. Dr. R. Ö. Rosti, D. Torun, S. Kozan, Prof. Dr. M. Bahçe), Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı (Prof. Dr. Ş. Güran) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, TR-06018 Ankara

Özet

Sotos sendromu; makrosefali, tipik yüz görünümü ve gelişim geriliği ile karakterize bir aşırı büyüme sendromudur. Sendromdan sorumlu gen nükleer reseptör bağlayıcı SET domain1 (NSD1) proteinini kodlar. Beyaz ırkta hastaların %80'inden fazlasında mutasyonları gösterilmiştir. Olguların çoğu sporadik olup, otozomal dominant kalıtım modeline uyan aileler bildirilmiştir. Sotos sendromunun prevalansı 1:10,000 ile 1:50,000 arasındadır. El, ayak ve çenedeki aşırı büyüme, klinik bulgu olarak akromegali ile karıştırılmaktadır. Burada, akromegali tanısıyla takipli olup mental retardasyon etiyolojisinin araştırılması için polikliniğimize yönlendirilen 15,5 yaşında bir erkek olgu sunulmaktadır. Olgunun kromozom analizinde 46, XY, t(3;6)(p21;p25) karyotipinde olduğu ve olguya ait aile taramasında ise transloke kromozomun paternal orijinli olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak akromegali benzeri bulgular gösteren zeka geriliği bulunan olgularda ayırıcı tanıda Sotos sendromu mutlaka düşünülmelidir.

Anahtar sözcükler: Sotos sendromu, akromegali, zeka geriliği, translokasyon taşıyıcılığı, makrosefali

Abstract

Sotos syndrome is an overgrowth syndrome characterized by macrocephaly, facial gestalt and developmental delay. The associated gene encodes nuclear receptor binding SET domain protein 1 (NSD1), whose mutations account for > %80 of white patients. Majority of the cases are sporadic, though autosomal dominant pedigrees have been published. The prevalence of Sotos's syndrome is estimated at 1:10,000 to 1:50,000. Overgrowth of the hands, feet and chin overlap with the clinical features of acromegaly. Here, we present a 15.5 year old boy who was being followed as acromegaly and sent to our clinics for determining the etiology of mental retardation. In chromosomal analyses, t(3;6)(p21;p25) was observed, the fully karyotype was diagnosed as 46, XY, t(3;6)(p21;p25). In his detailed familial chromosomal analyses, the same translocation was found in his father karyotype. As a result, Sotos syndrome should be in the differential diagnosis list of any patient who has acromegalic features accompanying mental retardation.

Key words: Sotos syndrome, acromegaly, mental retardation, translocation carrier, macrocephaly

Geliş tarihi/Received: 17 Aralık 2009; **Kabul tarihi/Accepted:** 24 Mart 2010

İletişim adresi:

Dr. Şefik Güran, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, TR-06018 Etilik/Ankara. E posta: sefguran@yahoo.com

Giriş

Sotos sendromu (serebral gigantizm) [MIM #117550]; aşırı büyüme, karakteristik yüz görünümü, gelişim geriliği ve ileri kemik yaşı ile karakterize bir sendromdur [1]. Yüksek alın saç çizgisi, makrosefali, frontal bossing, uzun ve ince yüz görünümü, frontotemporal bölgede saç seyrekliği, aşağı çekik palpebral fissürler ve belirgin mandibula karakteristik yüz görünümünü oluştururken, erişkin dönemde en karakteristik fasiyel bulgu, belirgin çene yapısıdır [1, 2]. Diğer bulgular arasında; skolyoz, büyük el ve ayaklar, boydan uzun kulaç ölçümü, erken diş sürümü, ilerleyici olmayan hipotoni, gecikmiş dil ve motor gelişim, hafiften ağıra kadar mental retardasyon, konvülziyonlar, konjenital kalp hastalığı ve genitoüriner anomaliler sayılabilir [3, 4]. Sotos sendromu ile ilişkili olduğu bilinen tek gen olan NSD1, 2002 yılında klonlanmış olup olguların çoğunda mutasyonlar gösterilmiştir [5, 6]. Ne yazık ki Türk toplumuna ait özgün bir gen çalışması halen bulunmamaktadır. Olguların çoğu sporadik olup, otozomal dominant kalıtım modeline uyan aileler de rapor edilmiştir [2, 7-9]. Yazımızda 15,5 yaşında Sotos sendromlu erkek olgu sunulmakta ve akromegali benzeri klinik bulguları olan zeka geriliği olan olgularda ayırıcı tanıda Sotos sendromunun akla gelmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Olgu Sunumu

Çocuk kliniğinden akromegali tanısıyla takipli 15,5 yaşındaki erkek olgu, zeka geriliği etiyojisi araştırılması amacıyla polikliniğimize yönlendirildi. Miadında normal 5350 gr doğan olgunun, doğum boyu ve baş çevresi bilinmemekteydi. Annesinden, yaşitlarına oranla daima iri bir bebek olduğu öğrenildi. 40 günlük iken başlayan nöbetleri 10 yaşına kadar çoklu ilaç tedavisine yanıt vermeyen olgu, Lamictal tb (50 mgr) 2x2 ve Rivotril tb (2mg) ½+1 tedavisi ile son üç senedir nöbetsiz seyretmekte idi. 4,5 yaşında yürümeye başlayan olgu, tek kelimeleri 4 yaşında, iki kelimeli cümleleri ise 7 yaşında söylemişti. Okuma-yazmayı 2. senede öğrenen olgu, halen kaynaştırma eğitimi ile okula devam etmekteydi. Para hesabının iyi olmadığı annesi tarafından belirtildi.

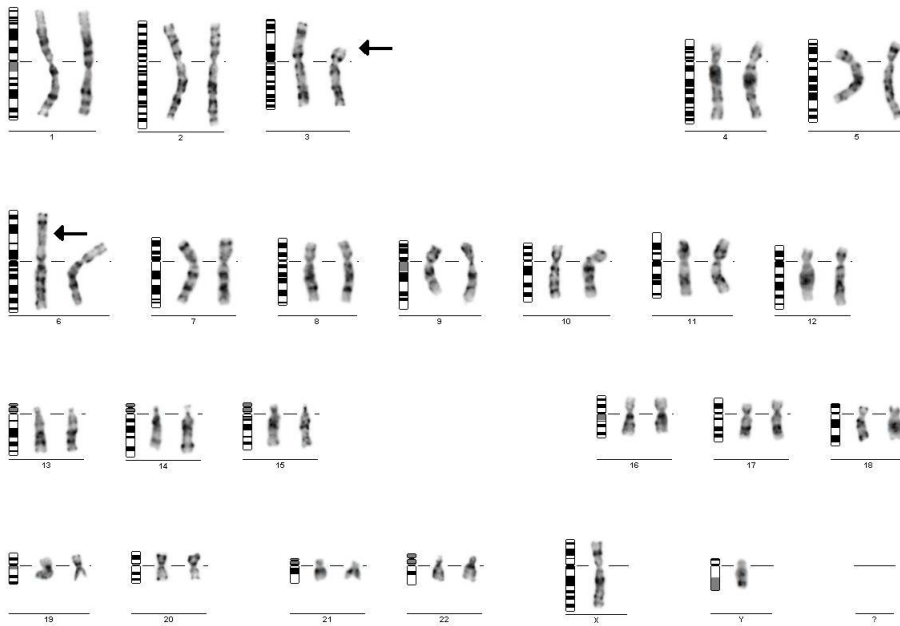
Fizik muayenesinde; boyu 166 cm (10-25 p), kilosu 56 kg (25-50 p) ve baş çevresi 58 cm (> 97 p.) idi. Kaba ve uzun yüz görünümü, belirgin çene yapısı, büyük el ve ayakları (El: 21 cm, (> 97 p), Ayak: 30 cm, (> 97 p)) vardı (Resim 1 ve Resim 2). Sistemik muayene normaldi. Sağ kulakta orta derecede işitme kaybı bulunan olgunun, batın USG' si ve EKO' su normal sınırlar içindeydi. IQ testi (Stanford-Binet) sonucu 46 bulundu. Kromozom analizinde olgunun 46, XY, t(3;6)(p21;p25) karyotipinde olduğu saptandı (Resim 3 a ve b). Ailenin detaylı kromozom incelemesinde benzer yapılanmanın babada olduğu ve babadan çocuğa aktarıldığı gözlemlendi. Olgudaki karakteristik yüz bulguları, makrosefali, büyük el ve ayaklar, zeka geriliği ve konvülziyonlar göz önünde bulundurularak Sotos sendromu tanısı kondu. Ancak olgumuzda bazı olgularda delesyon bildirilen NSD1 genine ait bir mutasyon çalışması yapılamamıştır.



Resim 1. Sotos sendromlu olgunun yüzün önden ve yandan görünümü.



Resim 2. Sotos sendromlu olgunun el görünümü



Resim 3 a ve b. 46,XY,t(3;6)(p21; p25) karyotip tanısı konulan olguya ait karyogram ve ideogram analizler. Oklar transloke kromozomları göstermektedir.

Tartışma

Bir aşırı büyüme sendromu olan Sotos sendromunda; el, ayak ve çenedeki belirgin büyüklük akromegali benzeri bir fenotip yaratarak klinisyenlerin akromegali ön tanısını düşünmesine neden olabilir [1]. Bizim olgumuzda, çocuk kliniğinden akromegali tanısıyla takipli olup, bu ön tanıyla örtüşmeyen zeka geriliği etiyolojisinin araştırılması için polikliniğimize gönderilmişti. Sotos sendromu tanı kriterleri ilk olarak 1994 yılında belirlenmiş olup, daha sonra yapılan çalışmalarda mutasyon pozitif olgulardaki klinik bulgular da göz önüne alınarak karakteristik yüz görünümü ve makrosefalinin klinik tanı için gerekli iki bulgu olduğu öne sürülmüştür [3, 10]. Makrosefali ve karakteristik yüz görünümü de olgumuzda bulunmaktaydı. Bunun dışında; olgumuzda görülen el ve ayaklarda büyüklük, konvülziyonlar, çocukluk döneminde gelişme geriliği ve ağır zeka geriliği Sotos sendromu tanısı ile uyumlu diğer bulguları. Kemik yaşının erken ilerlemesinden kaynaklanan erken epifiz kapanması nedeniyle boy ölçümü puberte sonrası normal persantillerde seyretmektedir. Çocukluk döneminde; her üç parametrede (

boy, kilo ve baş çevresi) 97. persantilin üzerinde iken puberte sonrası boy ve kilogram normal persantillerde iken baş çevresi ölçümü 97. persantilin üzerinde seyretmektedir [10]. Olgumuzda da boy ve kilo normal persantillerde iken baş çevresi 97. persantilin üstündeydi. Olgumuzda ve babasında bulunan (3;6) (p21; p25) translokasyonu, Sotos sendromundan sorumlu olduğu bilinen NSD1 geninin bulunduğu lokusu (5q35) içermemektedir [5]. Bu kromozomal yeniden düzenleme baba sağlıklı olduğu için olgumuzda da dengeli bir translokasyon olarak kabul edilebilir. Ancak bilindiği gibi en iyi koşullarda bile kromozomal analiz ile 4 kb (Kilo Baz)' ın altındaki değişiklikler analiz edilemeyebilir[11]. Bu koşullar altında normal konvansiyonal sitogenetik yöntemler ile gözlenemeyen bir yeniden yapılanma veya olası bir delesyon olguda kliniği oluşturan bir faktör olabilir. Bu makalede akromegali benzeri bulgulara zeka geriliğinin eşlik ettiği durumlarda ayırıcı tanıda Sotos sendromunun düşünülmesi gerektiğini vurgulanmaktadır.

Kaynaklar

1. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, Crawford JD, Talbot NB. Cerebral gigantism in childhood: a syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a non-progressive neurologic disorder. *N Engl J Med* 1964; 27: 109-16.
2. Hook EB, Reynolds JW. Cerebral gigantism: endocrinological and clinical observations of six patients including congenital giant, concordant monozygotic twins, and a child who achieved adult gigantic size. *J Pediatr* 1967; 70: 900-14.
3. Cole TRP, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet* 1994;31: 20-32.
4. Allanson JE, Cole TR. Sotos syndrome: evolution of facial phenotype: subjective and objective assessment. *Am J Med Genet* 1996; 65: 13-20.
5. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 2002; 30:365-6.
6. Douglas J, Hanks S, Temple IK. 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.
7. Opitz JM, Weaver DW, Reynolds JF Jr. The syndromes of Sotos and Weaver: reports and review. *Am J Med Genet* 1998;79: 294-304.
8. Höglund P, Kurotaki N, Kytölä S, Miyake N, Somer M, Matsumoto N. Familial Sotos syndrome is caused by a novel 1 bp deletion of the NSD1 gene. *J Med Genet* 2003;49: 51-4.
9. Kurotaki N, Harada N, Shimokawa O. Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndrome: low copy repeats possibly mediate the common deletion. *Hum Mutat* 2003; 22: 378-87.
10. Leventopoulos G, Kitsiou-Tzeli S, Kritikos K, Psoni S, Mavrou A, Kanavakis E, Fryssira H. A Clinical Study of Sotos Syndrome Patients With Review of The Literature. *Ped Neuro* 2009; 40: 357-64.
11. Gardner McKinlay RJ, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 3rd Edition, Oxford Un. Press. UK. 2004.