

## Objawy kliniczne zespołu Sotosa

**Źródło:** 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 (5): 357-364; doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.11.013

### PICO

**Pytanie:** Jaki zespół cech klinicznych wymagany jest do ustalenia rozpoznania zespołu Sotosa w grupie chorych skierowanych do specjalisty w celu przeprowadzenia badań diagnostycznych?

**Rodzaj zagadnienia:** Opisowe

**Projekt badania:** Analiza retrospektywna

Kliniczne kryteria, które uznaje się za obligatoryjne do rozpoznania zespołu Sotosa, budzą kontrowersje, ponieważ pokrywają się z obrazem klinicznym innych zespołów związanych z nadmiernym wzrastaniem. Genetycy kliniczni z University of Athens Medical School w Grecji dokonali przeglądu objawów klinicznych występujących u pacjentów spełniających kryteria kliniczne zespołu Sotosa, których regularnie poddawano ocenie lekarskiej w Children's Hospital Goudi w Atenach. Poza tym autorzy przeprowadzili metaanalizę i porównali jej wyniki z opublikowanymi innymi doniesieniami z piśmiennictwa.

Do głównych klinicznych kryteriów diagnostycznych zespołu Sotosa zalicza się 1) charakterystyczny wygląd twarzy, 2) wzrost mieszczący się >97 centyla w dzieciństwie,

3) obwód głowy >97 centyla, 4) wiek kostny >90 centyla, 5) opóźnienie rozwoju oraz 6) wrodzone wady lub malformacje.<sup>1</sup>

Początkowo do badania włączono 22 chorych (12 dziewczynek i 10 chłopców, wiek chorych od 2 miesięcy do 12 lat), skierowanych do szpitala między 1996 a 2007 rokiem. Dziewiętnaścioro miało typowy zespół Sotosa (tzn. obecne były cztery spośród sześciu kryteriów diagnostycznych), natomiast troje z nietypowym wyglądem twarzy sklasyfikowano jako „zespół zbliżony do zespołu Sotosa”. Tych troje chorych ostatecznie wykluczono z badania, gdyż nie można było potwierdzić rozpoznania za pomocą badania molekularnego. Pozostałych 19 chorych poddano regularnym badaniom diagnostycznym, w tym echokardiografii trójwymiarowej oraz badaniu ośrodkowego układu nerwowego metodą rezonansu magnetycznego.

Spośród 19 chorych u 6 stwierdzono wszystkie sześć głównych kryteriów diagnostycznych, 10 nie spełniało jednego kryterium, a 3 nie spełniało dwóch kryteriów. Do objawów w zakresie wyglądu twarzy należą: wydłużone czoło, długogłowie, skośne ustawienie szpar powiekowych, hipertelorizm, spiczasta broda oraz przedwczesne wyrzynanie się zębów. Typowy wygląd twarzy oraz wielkogłowie występowały u wszystkich chorych, wzrost mieszczący się powyżej 97 centyla u 16, zaś przyspieszony wiek kostny u 12. Wyniki badania ośrodkowego układu nerwo-

wego metodą rezonansu magnetycznego były nieprawidłowe u 14 spośród 19 chorych i dotyczyły poszerzenia komór mózgu u 10, demielinizacji u 5 oraz ścięczenia ciała modzelowatego u 5. Wśród wad układu moczowo-płciowego u 4 stwierdzono wnetrostwo oraz u 2 uchyłki pęcherza moczowego. Opóźnienie rozwoju występowało u 16 dzieci, przy czym ciężkie upośledzenie umysłowe stwierdzono u 9.

W metaanalizie sześciu opublikowanych prac objawy w zakresie wyglądu twarzy były zjawiskiem stałym, nadmierne wzrastanie oraz przyspieszony wiek kostny były statystycznie istotnie częstsze (odpowiednio  $p < 0,001$  oraz  $p < 0,009$ ), zaś malformacje układu moczowo-płciowego wykazywały nieznacznie częstsze występowanie ( $p < 0,042$ ). Częstość występowania opóźnienia rozwoju, wad mózgowia oraz wrodzonych wad serca nie była istotna statystycznie.

Zespół Sotosa jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, spowodowaną przez mutację lub delecję genu *NSD1*. Większość przypadków ma charakter sporadyczny, ale opisano też sposób dziedziczenia autosomalny dominujący. Autorzy sugerują, że przyspieszony wiek kostny, wzrost mieszczący się >97 centyla oraz trudności z uczeniem się nie są swoiste dla zespołu Sotosa, a zatem rozpoznanie kliniczne należy oprzeć na dwóch głównych kryteriach klinicznych – typowym wyglądzie twarzy oraz wielkogłowiu.

## Komentarz

### J. Gordona Millichapa, MD, FAAP

Neurology, Children`s Memorial Hospital,  
Northwestern University Medical School, Chicago, IL

Dr Millichap deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy komentarz. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Zespół Sotosa opisano pierwotnie jako związany z nadmiernie przyspieszonym wzrastaniem z objawami akromegalii oraz niepostępującymi zaburzeniami neurologicznymi.<sup>2</sup> We wczesnym dzieciństwie obwód głowy i wzrost mieszczą się >97 centyla. Normalizacji wzrostu można spodziewać się po okresie dojrzewania, ale wielkogłowie zwykle utrzymuje się po jego zakończeniu. Wśród zaburzeń neurologicznych wymienia się zmniejszenie napięcia mięśniowego, utrudnienie chodu wywołane bólem (dyspraksja), opóźnienie rozwoju, lekkiego stopnia upośledzenie umysłowe oraz drgawki (w 50% gorączkowe). Mutacje *NSD1* częste u osób pochodzenia europejskiego oraz mikrodelecje występujące wśród pacjentów japońskich są odpowiedzialne za różnice występujące między genotypem i fenotypem, wpływając na częstość występowania nadmiernego wzrostu oraz wad układu sercowo-naczyniowego i mocz-

wo-płciowego.<sup>3</sup> Klinicznie zespół Sotosa należy podejrzewać u dzieci urodzonych z typowym wyglądem twarzy i wielkogłowie, zwłaszcza jeśli wspomniane objawy główne współistnieją z nadmiernym wzrostem, przyspieszonym wiekiem kostnym, opóźnieniem umysłowym, wrodzoną wadą serca i wadami układu moczowo-płciowego.

Do innych zespołów związanych z nadmiernym wzrostem, a wymagających uwzględnienia w diagnostyce różnicowej, zalicza się zespoły Weavera, Beckwitha-Wiedemana oraz łamliwe-go chromosomu X.<sup>4</sup> Mutacje *NSD1*, które są zasadniczą przyczyną zespołu Sotosa, zdarzają się też w niektórych przypadkach zespołu Weavera, natomiast rzadko w przypadku innych chorych z fenotypem charakteryzującym się nadmiernym wzrostem.<sup>1</sup>

Leczenie w okresie noworodkowym jest objawowe i w jego zakres wchodzi rozwiązywanie problemów z karmieniem oraz wykrywanie i leczenie hipoglikemii.<sup>4</sup> W ramach diagnostyki wielkogłowia oraz w celu wykluczenia wodogłowia będącego następstwem zaburzenia odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego chorzy mogą wymagać ultrasonograficznego badania przeciemiążkowego oraz badania ośrodkowego układu nerwowego metodą rezonansu magnetycznego. W celu wykrycia i leczenia powikłań, w tym bocznego skrzywienia kręgosłupa oraz drga-

wek gorączkowych, duże znaczenie mają rutynowe wizyty kontrolne w poradni dziecięcej. W dzieciństwie i u nastolatków zazwyczaj niezbędne są badania psychologiczne oraz dostosowanie programów edukacyjnych, aby zaradzić trudnościom szkolnym oraz upośledzeniu umysłowemu. Rodzinę należy poinformować, że zespół Sotosa nie ma charakteru postępującego, a wzrost normalizuje się po zakończeniu dojrzewania.

**Słowa kluczowe:** zespół Sotosa, nadmierny wzrost, *NSD1*

#### Piśmiennictwo

1. Douglas et al. *Am J Hum Genet.* 2003;72:132-143.
2. Sotos JE, et al. *N Engl J Med.* 1964;27:109-116.
3. Nagai T, et al. *J Med Genet.* 2003;40:285-289.
4. Baujat G, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;7:36.

Artykuł ukazał się oryginalnie w AAP Grand Rounds, Vol. 22, No. 3, September 2009, p. 33: Clinical Manifestations of Sotos Syndrome, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.