

## Klinische genetica (35): het Sotosyndroom

Prof. dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts

Prof. dr. L.M.G. Curfs, medisch psycholoog

Dr. J.J.P. Schrande, kinderarts

H. de Nijs Bik, kinderarts (senior)

gigantisme (*gigantism*) – groeistoornissen (growth disorders) –

Kinderen kunnen opvallend groot zijn. Meestal correspondeert hun gestalte met die van een van de ouders. Als een kind excessief hard groeit, dan kan er sprake zijn van een 'overgrowth-syndroom'. Het bekendste overgrowth-syndroom is het Sotosyndroom. Vooral kinderartsen zijn bekend met de diagnose. Toch wordt de aandoening soms te snel overwogen, want lang niet elk fors kind heeft het Sotosyndroom. In Nederland worden per jaar niet meer dan 5 patiëntjes geboren. Meestal wordt de diagnose nog gesteld op klinische gronden. Bij een aantal patiënten is een submicroscopische deletie 5q35 of een mutatie in het NSD1-gen op chromosoom 5q35 gevonden.

### EXPRESINFORMATIE

**Om de klinische diagnose Sotosyndroom te stellen moet voldaan worden aan klinische criteria: excessieve groei gedurende de eerste vier jaren, een vooruitlopende skeletleeftijd en een typisch gelaat met macrodolichocefalie en een breed voorhoofd. Het syndroom wordt te makkelijk gediagnosticeerd.**

### Klinisch beeld

De klinische kenmerken van het Sotosyndroom hebben betrekking op de groei en het skelet, de schedel en het aangezicht, en de ontwikkeling.

#### ● De groei en het skelet

Meestal zijn kinderen met het Sotosyndroom al groot bij de geboorte, met een gemiddelde lengte van 55-57 cm en een gewicht van ruim 4.000 gram. De schedelcurve gaat progressief door de percentielen heen om vlak boven de bovenste percentiel te blijven. Een hydrocephalus wordt bij veel kinderen uitgesloten in deze eerste maanden van te snelle schedelgroei. Ook de lengtecurve gaat in de eerste levensmaanden dwars omhoog door de curve als ze niet al boven de bovenste percentiel start. De ledematen lijken vaak lang. De handen en de voeten zijn groot. Analyse van het metacarpofalangeale patroonprofiel (MCP) levert een karakteristiek handprofiel op. De skeletleeftijd loopt aanzienlijk voor en past bij de lengteleeftijd. De uiteindelijke lengte van de patiënt is niet abnormaal (184,3 cm +/- 6,0 cm voor mannen en 172,9 cm +/- 5,7 cm voor vrouwen). Interventie voor de groei is meestal niet nodig. Lichte tot ernstige scoliose is een risico bij deze kinderen en moet bij het opgroeien goed bewaakt worden. Een operatie is niet altijd te vermijden.

#### ● Craniofaciale kenmerken

Behalve een groot hoofd hebben de kinderen een opvallend breed voorhoofd en staan de ogen tamelijk wijd uit elkaar (hypertelorisme). Er is vaak dolichocefalie (langwerpige schedelvorm van voren naar achteren gezien) en de kin is puntig, vooral bij de oudere kinderen. Het gehemelte is hoog en bij meer dan 50% van de kinderen komen de tanden vroeg door.

### • **Ontwikkelingskenmerken**

Neonatale hypotonie en voedingsproblemen komen in de eerste periode vaak voor, evenals een ontwikkelingsvertraging van de motorische mijlpalen, de fijne motoriek en de taal. Van de kinderen heeft 30% sondevoeding nodig. De kinderen lopen meestal na 15 maanden en spreken na 2,5 jaar. Een IQ-bepaling in een studie van 23 kinderen liet een gemiddelde van 78 zien, zij het met flinke variatie (zie differentiaaldiagnose). Het 'schoolse beloop' bij kinderen met het Sotosyndroom varieert van normaal tot het type MLK of ZMLK.

Een CT-scan of een MRI-scan van de hersenen toont vaak een verwijding van de ventrikels als specifieke bevinding. Ook zijn afwijkingen van het corpus callosum, opvallende corticale sulci of een cavum septi pellucidi beschreven.

### • **Overige somatische kenmerken**

De kinderen hebben vaak bovensteluchtweginfecties en – vooral – otitis media. Strabisme komt bij ongeveer 40% voor. Er lijkt een licht verhoogde kans op maligniteiten bij mensen met het Sotosyndroom. Deze tumoren variëren van Wilmstumor, neuroblastoom, acute lymfocyttaire leukemie, non-Hodgkinlymfoom en kleincellig longcarcinoom tot sacrococcygeaal teraatom.

Om de klinische diagnose Sotosyndroom te stellen moet voldaan worden aan een aantal criteria: excessieve groei gedurende de eerste vier jaren, een vooruitlopende skeletleeftijd, een typisch gelaat met macrodolichocefalie en een breed voorhoofd.

#### **Tabel** **Differentiaaldiagnose overgrowth-syndromen**

---

fragiele-X-syndroom  
Nevosyndroom  
Bannayan-Riley-Ruvalcabasyndroom  
Gorlinsyndroom  
Cowdensyndroom  
Weaver-Smithsyndroom  
Marshall-Smithsyndroom  
Simpson-Golabi-Behmelsyndroom  
Perlmansyndroom  
Beckwith-Wiedemannsyndroom  
trisomie-8-mosaïcisme  
Sotosfenotype en nystagmus (Goldstein)

### **Gedragkenmerken**

Kinderen met het Sotosyndroom zijn meestal erg groot in vergelijking met hun leeftijdsgenoten en hun ontwikkeling verloopt meestal trager. Dit veroorzaakt een grote discrepantie: de kinderen worden voor veel ouder en rijper aangezien dan ze zijn. Hun gevoelens van onmacht kunnen zich vertalen in gedragsproblemen. Het is belangrijk dat de omgeving van een kind met het Sotosyndroom zich dat realiseert en het kind op de juiste manier bejegt. Er zijn diverse meldingen van gedragsproblemen, in de sfeer van ADHD of snel agressief gedrag. Ook in onze ervaring zijn gedragsproblemen bij een aantal kinderen een belangrijk aandachtspunt.

### **Differentiaaldiagnose**

In veel medische publicaties lijkt de diagnose Sotosyndroom niet correct te zijn gesteld. In grote overzichten werd al vastgesteld dat de aandoening heterogeen is en dat andere aandoeningen een fenotype kunnen veroorzaken dat erg op het Sotosyndroom lijkt. Men kan eigenlijk stellen dat het Sotosyndroom geen diagnose is maar een fenotype met een bepaalde oorzaak (een *Sotos-sequence*). Een belangrijk voorbeeld is het fragiele-X-syndroom: jongens met dit syndroom kunnen sterke gelijkenis vertonen met kinderen met het Sotosyndroom. Ook is het Sotosfenotype wel beschreven op basis van een hypothalamustumor met *overgrowth* door een excessieve productie van groeihormoon.

## Casus

Maikel, geboren op 13 mei 1983, is het eerste kind van gezonde Nederlandse ouders. Na een normale zwangerschap werd hij 6 weken te vroeg geboren met een gewicht van 2.680 gram (P10), een lengte van 50 cm (P10) en een schedelomtrek van 34 cm (P10). Zijn Apgarscores waren 5 en 8, na respectievelijk 1 en 10 minuten. De eerste week van zijn leven werd hij opgenomen vanwege hypotonie en ademproblemen. Hij werd aan een bekleemde liesbreuk geopereerd.

Als baby had hij opvallende gelaatstrekken: een relatief groot voorhoofd, een smal hoog gelaat en een hoog palatum. De handen en voeten waren groot. In de loop van zijn eerste levensjaar ging de lengtecurve van de P10 naar P97. De schedelcurve ging omhoog van P10 tot boven de P97. Vanwege de sterk groeiende schedel werd een CT-scan gemaakt die behoudens wat verwijde fissuren geen afwijkingen liet zien. Maikel kreeg vroeg tanden: op de leeftijd van 5 maanden had hij er al 4. Bij de controles die door de jaren heen plaatsvonden, bleek dat de lengte opliep tot boven de P97 om vervolgens evenwijdig aan deze lijn te groeien. De schedelcurve deed hetzelfde. Een röntgenfoto van de linkerhand toonde een voorlopende botleeftijd.

Op grond van de groeikenmerken, de uiterlijke trekken en de voorlopende botleeftijd werd de diagnose Sotosyndroom gesteld; fragile-X-syndroom werd uitgesloten. Chromosoomonderzoek liet een translocatie tussen chromosoom 3p en 6p zien: 46,XY,t(3;6)(p21;p21). Chromosoomonderzoek van de ouders was normaal. Deze gegevens werden in 1990 gepubliceerd.<sup>1</sup> Diverse laboratoria hebben de afgelopen jaren geprobeerd om het gen voor het Sotosyndroom op een van de breukpunten in deze translocatie te vinden. Deze research heeft tot op heden geen afwijking getoond.

Maikel bleef onder controle bij de kinderarts, klinisch geneticus en orthopedisch chirurg. Op de kinderleeftijd had hij veel luchtweginfecties. Hij ontwikkelde bij het opgroeien scoliose en in november 2001 werd hij hiervoor geopereerd; hij doorstond de operatie goed en kon snel weer naar huis. Zijn ontwikkelingsniveau valt binnen de lichte verstandelijke handicap ofwel een MLK-niveau. Maikel had last van driftbuien en was moeilijk toegankelijk maar deze gedragsproblemen zijn minder geworden bij het opgroeien. Hij ging naar de school die bij het kinderrevalidatiecentrum Franciscusoord in Valkenburg hoort.

Nu is Maikel 19,5 jaar. Zijn lengte is 181 cm. Als dagbesteding werkt hij 3 dagen in de week bij de MTB (Maastrichtse Toeleverings Bedrijven): hij doet inpakwerk en dit gaat heel goed. De andere 2 dagen bezoekt hij een dagverblijf voor mentaal gehandicapte ouderen.

In 2001 werd via een Japanse publicatie duidelijk dat een bepaald percentage van de mensen met het Sotosyndroom een mutatie in het NSD1-gen op chromosoom 5q35 heeft. Collega's in Wales, die al lang in het DNA van Maikel naar een mutatie in een van de breukpunten van chromosoom 3 en 6 zochten, stelden voor om dit gen op chromosoom 5 ook bij Maikel te onderzoeken. Er werd een mutatie gevonden! Omdat het DNA al zo vele jaren voor de verdere research in Cardiff aanwezig was, zal deze bevinding uit zorgvuldigheid gecontroleerd worden in recenter afgenomen DNA van Maikel.

### Referentie:

Schrander-Stumpel CTRM, Fryns JP, Hamers GG. Sotos syndrome and de novo balanced autosomal translocation (t(3;6)(p21;p21)). *Clin Genet* 1990; 37:226-229.



Het Sotosyndroom moet ook worden onderscheiden van een aantal aandoeningen die veelal autosomaal-dominant zijn en belangrijke andere consequenties voor de gezondheid hebben. Een voorbeeld is het Bannayan-Riley-Ruvalcabasyndroom, dat wordt gekenmerkt door intestinale polyposis. De overige (erg zeldzame) aandoeningen in de differentiaaldiagnose zijn opgesomd in de tabel.

#### EXPRESINFORMATIE

**Het chromosoomonderzoek is in de regel normaal bij het Sotosyndroom. Meestal zijn mensen met het Sotosyndroom de eerste en de enige patiënten in hun familie. Waarschijnlijk wordt de aandoening veroorzaakt door een nieuw ontstane dominante mutatie.**

#### Een gen voor het Sotosyndroom

Begin 2002 werd een Japans meisje van 15 maanden beschreven met de typische kenmerken van het Sotosyndroom. Zij heeft een translocatie tussen chromosoom 5q35 en 8q24.1. Gesuggereerd werd dat het gen verantwoordelijk voor het Sotosyndroom op chromosoom 5q35 ligt. Voor een aantal patiënten met het Sotosyndroom is dit juist gebleken. Het gaat om het zogenaamde NSD1-gen. Het bestaat uit 23 exonen en leidt tot een eiwit van ongeveer 2.700 aminozuren. In een Japanse serie van 38 mensen met het Sotosyndroom werd bij 4 personen een puntmutatie in dit gen gevonden; bij 19 van de 30 personen bij wie nog cytogenetisch materiaal beschikbaar was, werd een deletie gevonden waarbij het hele gen verdwenen was. Deze deletie was bij 19 van de 30 patiënten zo groot dat ze cytogenetisch opgespoord kon worden met een FISH-test (fluorescente in-situhybridisatie). Het ontbreken van het gen op een van beide chromosomen 5q35 leidt dus bij minstens de helft van de Japanse patiënten in deze serie tot de klinische kenmerken. De pathogenese is nog niet duidelijk. Expressie van het gen wordt gevonden in de hersenen, skeletspieren, nieren, milt, thymus, lever en enigszins in de longen.

NSD1 staat voor *NR-binding Set-Domain-containing protein*. NSD1 lijkt een basale transcriptiefactor en is evolutionair stabiel, hetgeen aangeeft dat de functie belangrijk is. In de Japanse serie werd vastgesteld dat 77% van de mensen met het Sotosyndroom een deletie of een puntmutatie in het NSD1-gen heeft als oorzaak. De onderzoekers concludeerden dat haplo-insufficiëntie van NSD1 de belangrijkste oorzaak van het Sotosyndroom is.

Studies bij personen met het Sotosyndroom in andere landen, onder meer in Nederland, zijn gaande.

#### Literatuur:

Kurotaki N et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nature Genetics* 2002, brief communications: 1-2.  
Imaizumi K et al. Sotos syndrome associated with a de novo balanced reciprocal translocation t(5;8)(q35;q24.1). *Am J Med Genet* 2002;107:58-60.

#### Oorzaak

Elk kind waarbij het Sotosyndroom wordt vermoed, wordt onderzocht op een mogelijk onderliggende oorzaak. Het fragile-X-syndroom en andere chromosoomafwijkingen moeten uitgesloten worden. Klinisch onderzoek van de ouders is belangrijk om vast te stellen of zij ook tekenen van een (vroeger) overgrowth-syndroom hebben. Hun lengte en schedelomtrek worden vastgelegd en er wordt bij hen gezocht naar symptomen die zouden kunnen passen bij een van de aandoeningen uit de differentiaaldiagnose. Als een kind voldoet aan alle klinische criteria voor het Sotosyndroom, wordt deze aandoening als diagnose gebruikt in de verdere follow-up.

Het chromosoomonderzoek is in de regel normaal bij het Sotosyndroom. Soms wordt een nieuw ontstane gebalanceerde translocatie gevonden. Bij een van onze eigen patiënten was dat een translocatie tussen chromosomen 3p en 6p. Bij een dergelijke patiënt is het dan belangrijk om te onderzoeken of wellicht een gen, dat in de functie gestoord is geraakt door het breukpunt in de chromosomen, de oorzaak van het Sotosyndroom zou kunnen zijn. Deze t(3;6) heeft tot op heden geen oorzaak voor het Sotosyndroom opgeleverd (zie ook de casus). Bij een andere patiënt met het Sotosyndroom werd een t(5q35;15q22) gevonden en recent, in januari 2002, beschreven Japanse onderzoekers een patiënt met een t(5q35;8q24.1). Het 5q35-breukpunt heeft inmiddels wel resultaat opgeleverd: bij minstens de helft van de patiënten met het Sotosyndroom in een Japanse serie werd een volledige deletie of een puntmutatie van het NSD1 gevonden (zie 'Een gen voor het Sotosyndroom'). Studies in de Nederlandse populatie zijn gaande.

## De eerste meldingen van het Sotosyndroom

In 1964 beschreven de Amerikaanse endocrinoloog Juan F. Sotos en zijn collega's in het *New England Journal of Medicine* vijf kinderen met een excessief snelle groei en acromegale kenmerken.<sup>1</sup> Wellicht was een eerdere melding van het syndroom in de literatuur al gedaan door Schlesinger in 1931. Sotos' artikel uit 1964 gaf aanleiding tot vele andere publicaties, waarin de aandoening zowel 'cerebraal gigantisme' als 'Sotosyndroom' werd genoemd. Naarmate de stapel literatuur over het syndroom groeide, werden echter ook vele ziektebeelden ten onrechte voor het Sotosyndroom aangezien.

In de Nederlandse literatuur maakten Raven en Monnens in 1966 voor het eerst melding van het Sotosyndroom.<sup>2</sup> Zij beschreven een jongen van bijna 2,5 jaar en deden uitgebreide studies van onder meer het groeihormoongehalte (normaal volgens de toenmalige radio-immunologische methode). In 1982 vroeg Beemer in een casuïstische mededeling in het Tijdschrift voor Kindergeneeskunde nogmaals aandacht voor het syndroom.<sup>3</sup>

Juan Sotos zelf schreef samen met Edward Cutler in het *American Journal of Diseases in Childhood* in 1977 een beschouwing over het "cerebraal gigantisme".<sup>4</sup> Dertien jaar na zijn eerste publicatie vroeg hij zich af of cerebraal gigantisme wel een echt syndroom is, wat de minimale noodzakelijke klinische criteria zijn, wat de oorzaak zou kunnen zijn en wat de prognostische en therapeutische implicaties zouden kunnen zijn. Hij twijfelde niet aan de klinische diagnose in typische gevallen (zie 'Klinisch beeld').

Een chromosoomafwijking was nog nooit gevonden in een van de casus. Uitgerekend in dezelfde periode publiceerden Nevo et al. een gelijkend beeld van *overgrowth*, dat autosomaal-recessief overerft en klinische overlap vertoonde met het Sotosyndroom. Sotos ging voor zijn eigen syndromen uit van een autosomaal-dominante manier van overerving. Wat betreft de hogere kans op maligniteiten meldde hij een Wilms tumor bij een patiënt en een hepatoom bij een andere patiënt. Endocriene studies lieten een verhoogde incidentie (14%) van glucose-intolerantie zien. Groeihormoonstudies waren steeds normaal en somatomedine studies waren nog niet beslissend.

### Referenties:

1. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, et al: Cerebral gigantism in childhood: A syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder. *N Engl J Med* 1964;271:109-116.
2. Raven EJM, Monnens L. Het zogenaamd cerebraal gigantisme. *Maandschrift voor Kindergeneeskunde* 1966;34:366-376.
3. Beemer FA. Cerebraal gigantisme (Sotosyndroom). *T Kindergeneesk* 1982;50:168-171.
4. Sotos JF, Cutler EA, Dodre P. Cerebral gigantism. *Am J Dis Child* 1977 Jun;131(6):625-7.

## Pathofysiologie

Diverse studies zijn verricht om te onderzoeken waarom kinderen met het Sotosyndroom zo snel groeien. Endocriene studies hebben soms afwijkingen laten zien in de productie van somatomedine en/of groeihormoon. Onderzoek naar mutaties in kandidaat-genen die te maken hebben met skeletgroei en -rijping lieten geen afwijkingen zien.

## Erfelijkheidsvoorlichting

Meestal zijn mensen met het Sotosyndroom de eerste en enige patiënten in hun familie. Bij een aantal personen is opgevallen dat de leeftijd van de vader hoger dan normaal was. Aangenomen wordt dat de aandoening veroorzaakt wordt door een (nieuw ontstane) dominante mutatie. Er is een enkele betrouwbare publicatie van een ouder en een kind met het Sotosyndroom. De literatuur moet zeer kritisch bekeken worden, gezien de heterogeniteit en de brede differentiaaldiagnose. Als het klinisch onderzoek bij de ouders normaal is, wordt uitgegaan van een nieuw ontstane situatie bij het kind en wordt een laag herhalingsrisico met de ouders besproken.

## Epiloog

Een te snelle groei in combinatie met een vooruitlopende skeletleeftijd kan als *overgrowth* benoemd worden en is niet normaal. De klinische kenmerken van het Sotosyndroom zijn herkenbaar en bij een deel van deze kinderen of volwassenen kan nu met genetisch onderzoek een afwijking aan chromosoom 5 gevonden worden. Daarom is het goed om follow-up te doen van kinderen met zeldzame aandoeningen en alert te blijven op ontwikkelingen wereldwijd, die ten goede kunnen komen van de betrokken families.

**Literatuur:**

Beemer FA. Cerebraal gigantisme (Sotosyndroom). *T Kindergeneesk* 1982;50:168-171.  
Sotos syndrome. In: Cohen MM et al (eds.). *Overgrowth Syndromes*. First edition. Oxford University Press; 2001; p. 51-53.  
Raven EJM, Monnens L. Het zogenaamd cerebraal gigantisme. *Maandschrift voor Kindergeneeskunde* 1966;34:366-376.  
Schrande-Stumpel CTRM, Fryns JP, Hamers GG. Sotos syndrome and de novo balanced autosomal translocation (t(3;6)(p21;p21)). *Clin Genet* 1990; 37:226-229.  
Sotos JF, Cutler EA. Cerebral gigantism. *Am J Dis Child* 1977;131:625-627.  
Sotosyndroom. Federatie van Ouderverenigingen; 1997. ISBN 90-74943-35-7

**Dankwoord**

De auteurs danken Liesbeth Eichelsheim voor de secretariële ondersteuning en de ouders van Maikel voor hun medewerking aan de casus. Zij danken Francis van der Lubbe voor de foto's van Maikel.

**Patiëntenvereniging**

In Nederland is binnen de Federatie van Ouderverenigingen een netwerk voor ouders van kinderen met het Sotosyndroom bekend. In dit kader werd ook een boekje uitgegeven, zie literatuurlijst.

**Adres voor correspondentie**

Prof. dr. C.T.R.M. Schrande-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts  
Afdeling klinische genetica Academisch Ziekenhuis Maastricht  
Postbus 1475, 6201 BL Maastricht  
E-mail: [connie.schrander@gen.unimaas.nl](mailto:connie.schrander@gen.unimaas.nl)