

Sotos syndrom: Molekylærgenetisk analyse kan sikre diagnosen

Maria Winther Gunnes^{1,2}, Torunn Fiskerstrand³, Pétur B. Júlíusson²

²Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben og

³Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin,
Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Innledning

Sotos syndrom (OMIM #117550) er et overvekstsyndrom karakterisert av en generell overvekst, distinkte ansiktstrekk, forsinket utvikling og lærevansker. Man antar at ca. 1 av 15000-20000 nyfødte har Sotos syndrom, og tilstanden er antagelig underdiagnostisert. Tilstanden ble beskrevet i 1964 i en serie med fem pasienter av Juan Sotos et al. med tittelen "Cerebral gigantism" (1). I 2002 beskrev Kurotaki et al. mutasjoner i NSD1-genet hos individer med Sotos syndrom, og senere studier har vist at man finner mutasjon i dette genet hos >90 % av pasientene (2-9). De fleste tilfellene skyldes en nyoppstått mutasjon, og <10 % er familiære (3). For de affiserte som eventuelt får barn, vil arvegangen være autosomal dominant, med 50 % risiko for at deres barn arver mutasjonen.

Denne artikkelen er skrevet med den hensikt å oppdatere pediatere og andre klinikere på diagnosen slik at man kan identifisere disse pasientene lettere, samt å belyse den relativt nylig tilgjengelige DNA-diagnostikken som ledd i diagnosen.

¹: Korrespondanse til:
Dr. Maria Winther Gunnes
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Telefon: 55975200
E-post: maria.gunnes@helse-bergen.no

Kasuistikk

En gutt født ved gestasjonsalder 35 uker ved spontan vaginal fødsel etter et normalt svangerskap. Han er foreldrenes eneste felles barn, og foreldrene er friske og ikke i slekt. Mor er britisk og far norsk. Det er ingen sykdomsopphopning i familien, og spesielt ingen med overvekst. Ved fødsel veide han 2750 g (50p i henhold til gestasjonsalder), var 50 cm lang og hadde en hodeomkrets på 34 cm. Apgar score var 8-9. Midtforeldrehøyde er 189 cm. Hodeomkrets hos mor er 57 cm, og hos far 58.5 cm, begge disse er innenfor normalområdet.

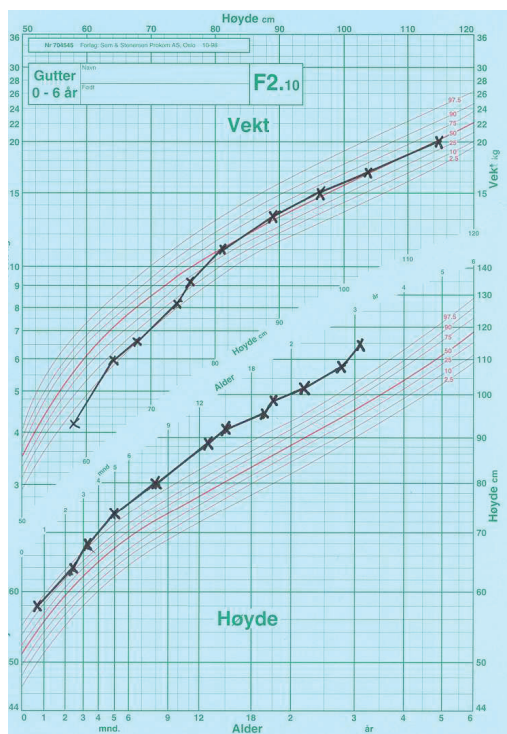
I nyfødtp perioden ble han lysbehandlet for en ukonjugert hyperbilirubinemi, og bilirubinverdiene falt gradvis i løpet av de første levemånedene. Han ble morsmelkernært. Gutten hadde ernæringsvansker i neonatalperioden, og ble etter hvert også behandlet for en betydelig gastroøsofageal refluks med syrehemmende medikamenter, med god effekt. Det forelå dessuten en moderat obstipasjon, som lot seg greit kontrollere med laksantia. Det ble bemerket en generell hypotoni og dysmorfe trekk i form av en langstrakt skalle, bred neserygg, lange, slanke fingre og firfingerfure bilateralt. Ved kromosomanalyse ble det funnet normale, mannlige kromosomer. DNA undersøkelser med tanke på Prader Willi syndrom, dystrofia myotonica og spinal muskelatrofi var alle negative. Det ble sendt urin til metabolsk screening

hvor man ikke fant noen holdepunkter for medfødt metabolsk sykdom. Man fant en atrie septum defekt (ASD) av sekundum type uten hemodynamisk betydning.

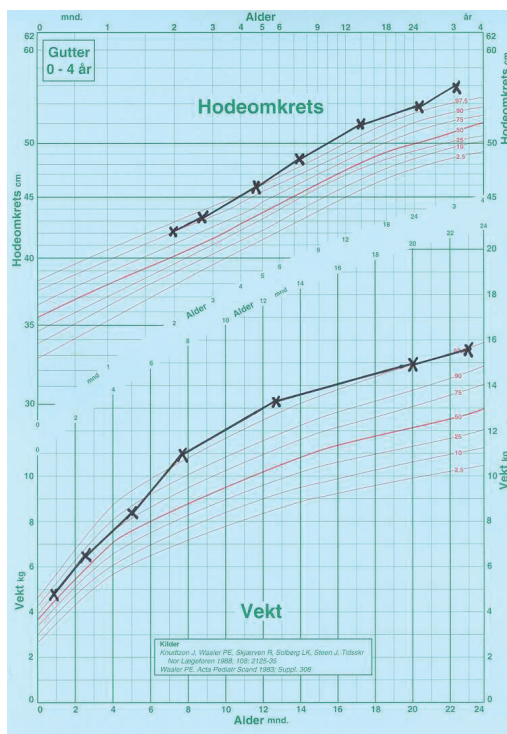
Ved kronologisk alder 6 måneder veide gutten 8310 g (75p), lengden var 74,1 cm (>97.5 p) og hodeomkrets 46 cm (90-97.5 p) (Figur 1a og 1b). Kliniske observasjoner inkluderte liten mandibula, mikrognati, spiss hake og relativ antimongoloid øyestilling. Man observerte ikke markert panne som man ofte ser ved Sotos syndrom, men han hadde langt bakhode, dype og markante fingerfurer (firfingerfurer bilateralt), store ører (høyre 5,7 cm, venstre 5 cm, ≥ 97 p), bifid uvula og en generell hypotoni (Figur 2 og 3). Det var ingen bilyd over cor og generell organundersøkelse var ellers normal. Ansiktet hadde ikke den typiske "inverterte pæreformen" som man kan se ved Sotos syndrom, og ansiktstrekkene var mer forenlig med Weavers syndrom, inkludert haken som virket "stuck on", noe som ofte er beskrevet ved sistnevnte syndrom. Store ører og dype fingerfurer er også typisk for Weavers syndrom, og det ble konkludert med at fenotypen var mest forenlig med

denne diagnosen. Det ble samtidig sendt blodprøver til DNA analyse av NSD1-genet. Gutten ble presentert for flere nasjonale og internasjonale kolleger ved et syndrommøte i Oslo, og det forelå bred enighet om at Weavers syndrom var den mest sannsynlige diagnosen.

Ved poliklinisk vurdering av gutten ved kronologisk alder 14 måneder hadde han normal grovmotorisk utvikling, noe forsinket finmotorikk, samt forsinket språklig og sosial utvikling. Generell utvikling ble vurdert tilsvarende 11 måneders alder. Han hadde ikke tidlig tannfrembrudd. Han begynte å gå selvstendig 22 måneder gammel og utviklet språk noe sent, men han er bilingual, med norsk og enkeltsk som likeverdige språk. Oktober 2005 kom det svar fra Insititute of Cancer Research i London om at de hadde funnet en missense-mutasjon i NSD1-genet på den lange armen av kromosom 5 hos gutten. Foreldrene ble også testet uten at man fant mutasjonen hos dem, forenlig med at mutasjonen var nyoppstått. Dette genfunnet, samholdt med klinisk vurdering av gutten ved klinisk genetiker i London, gjorde at man fastsatte diagnosen Sotos syndrom. Ved



Figur 1a) Kurver for høyde for alder og vekt for høyde. Plottene er korrigert for 5 ukers prematuritet.



Figur 1b) Kurver for vekt for alder og hodeomkrets for alder. Plottene er korrigert for 5 ukers prematuritet.



Figur 2. Pasienten ved 6 måneders alder. Bildene er trykket med tillatelse fra begge foreldre.

kontroll av ASD da han var 17 måneder hadde denne lukket seg spontant. Gutten var de første to leveårene plaget med residerende øvre luftveisinfeksjoner samt flere pneumonier. Han hadde trange anatomiske forhold i nese og svelg, og ble adenotonsillektomert to år gammel. Han fikk i perioder behandling med inhalasjonssteroider for en moderat bronkial hyperreaktivitet. 25 måneder gammel ble han undersøkt ved ortopedisk

poliklinikk, og man påviste en thorakolumbal skoliose som ble behandlet med korsett. Gutten ble 2 ½ år gammel innlagt på grunn av en akutt cystitt, med oppvekst av *E. coli*. Det var ukomplisert forløp med antibiotika behandling, og det ble foretatt en normal ultralyd undersøkelse av nyrer og urinveier.

Gutten har fortsatt å ligge over 97.5 p for høyde og hodeomkrets, og ved siste kontroll (3 år



Figur 3. Pasienten ved 9 måneders alder. Bildet er trykket med tillatelse fra begge foreldre.



Figur 4. Pasienten 3 år gammel. Bildet er trykket med tillatelse fra begge foreldre.

og 2 måneder gammel), veide han 20 kg, hadde lengde på 115 cm (10 cm > 97.5 p) og hodeomkrets 56 cm (2 cm > 97.5 p) (Figur 1a og 1b). Han hadde karakteristiske ansiktstrekk med bred panne, lite hår frontoparietalt, tilsynelatende hypertelorisme og langt ansikt med markert, noe spiss hake (Figur 4). Han kombinerte 7-8 ord i setninger. Grovmotorisk var han noe mer klumsete enn jevnaldrende, og ved gange gikk han fremoverbøyd og hadde en tydelig pes planus. Mor fortalte at gutten går i barnehage, og han trives stort sett godt sosialt, men trekker seg ofte tilbake og leker alene ved store sammenkomster. Han bruker skostørrelse 30 og har nettopp begynt å bruke briller på grunn av langsynthet.

Overvekstsyndromer

Denne gruppen tilstander karakteriseres ved høyde- og/eller hodeomkrets- og/eller vekt >97p samt forsinket utvikling/lærevansker. I tillegg har de ulike tilstandene ofte karakteristiske (dysmorfe) ansiktstrekk, spesifikke spekter av kongenitale malformasjoner, økt risiko for neoplasi samt at skjelettalder ofte er avansert. Lengdeveksten avtar med alderen for flere av tilstandene, slik at slutt høyden kan være innenfor normalområdet. Det er en viss overlapning når det gjelder fenotyper, slik at det kan være vanskelig å skille noen av tilstandene fra hverandre. Tilstander i denne gruppen omfatter blant annet Sotos syndrom, Weavers syndrom, Beckwith-Wiedemanns syndrom, Simpson-Golabi-Behmels syndrom og Bannayan-

Riley-Ruvalcabas syndrom. Overveksten kan være prenatal, postnatal, eller en kombinasjon, og er et resultat av et eller flere av følgende: Økt antall celler, cellehypertrofi eller økt interstitium. De siste årene har den molekylærgenetiske årsaken til flere av disse tilstandene blitt avklart, slik at DNA- og kromosomanalyser nå er viktige i diagnostikken.

Det er ofte svært vanskelig å skille Sotos og Weavers syndrom på klinisk grunnlag. De har en del felles karakteristika som overvekst, forsinket utvikling/lærevansker, avansert skjelettalder og bred panne. Weavers syndrom skiller seg imidlertid fra Sotos syndrom ved prominent philtrum, en reell hypertelorisme, relativ mikrognati ("stuck-on" hake), camptodactyli (fleksjonsdeformitet av PIP ledd i finger), hest skrik, tynne og "dyptliggende" negler, brede metafysen ved røntgen av de lange rørknoklene (særlig femur) og avansert modning av håndrotsbenene. Pasienter med Weavers har ofte en avvikende høy fødselsvekt i tillegg til å være lange og makrocefale. Weavers syndrom er en sjeldnere tilstand enn Sotos syndrom og det er langt færre publiserte kasuistikker. Den genetiske årsaken til Weavers syndrom er foreløpig ikke funnet, i motsetning til ved Sotos syndrom.

Sotos syndrom

Kliniske manifestasjoner

I de fleste publikasjoner om Sotos syndrom refererer man til hovedkriteriene for syndromet som beskrevet av Cole og Hughes i 1994 (4) med dis-

Tabell1

Kardinaltegn og hovedtegn ved Sotos syndrom (kfr. ref. 3)

Kardinaltegn (>90 % av pasientene)	Hovedtegn (>15 % av pasientene)
<ul style="list-style-type: none"> • Karakteristiske ansiktstrekk • Forsinket utvikling/lærevansker • Overvekst i barnealder 	<ul style="list-style-type: none"> • Avansert skjelettalder • Avvik på cerebral MR/CT • Neonatal gulsott, hypotoni og/eller ernæringsvansker • Kramper • Skoliose • Medfødte hjertefeil • Medfødte nyreanomalier • Hypermobile ledd • Pes planus

tinkte ansiktstrekk, generell overvekst med lengde og hodeomkrets > 97.5 p for alder, forsinket utvikling/lærevansker og avansert skjelettalder. I to publikasjoner fra 2005 (8) og 2007 (3) foreslås det kardinaltegn bestående av karakteristiske ansiktstrekk (se under), forsinket utvikling og makrocefali (hodeomkrets >97.5 p), som er tilstede hos > 90 % av pasientene. Det foreslås også tilleggsriterier, tilstede hos >15 % av pasientene, som inkluderer avansert skjelettalder, MR abnormaliteter, ernæringsvansker i nyfødtprioden, neonatal gulsott, hypotoni, kramper, skoliose, medfødte hjertefeil, medfødte nyreanomalier, maternell pre-eklampsi, hypermobile ledd og pes planus (Tabell 1) (3, 8).

Ansiktstrekk

De klassiske ansiktstrekkene inkluderer følgende: En markert, høy og bred panne med frontoparietal skallethet (noe som fremhever den allerede markerte pannen), antimongoloid øyestilling og en smal, spiss hake uten reell prognatisme (underbitt). Skallen er makrocefal og dolichocefal (lang og smal), og man får inntrykk av at pasientene har økt avstand mellom øynene, selv om reell hypertelorisme ikke kan verifiseres ved målinger. Dette inntrykket skapes ved at det er kort intratemporal avstand (10). Ansiktsformen blir ofte beskrevet som en "invertert pære-form", og er mest karakteristisk mellom ett og seks års alder. I nyfødtprioden kan diagnosen være vanskelig, da ansiktet ofte er rundere med mindre markert hakeparti. I førskolealder ser man ofte en markert neserot med nedtrykt neserygg og "skihopp" nesetipp med anteverterte nesebor, samt en mer markert og lang hake som kan være enten spiss eller firkantet. I skolealder og ung voksen alder er hodeomkretsen fortsatt økt (> 97.5 p), ansiktet er langt og smalt og den markerte pannen med sparsom hårvekst frontoparietalt vedvarer (10). Pasientene med Sotos syndrom har dessuten en tendens til rød musset nese og kinnparti og det er også svært vanlig med høy gane.

Vekst

Nyfødte med Sotos syndrom har prenatal overvekst og har som oftest allerede ved fødselen en lengde > 97.5 p. Tilveksthastigheten er økt i spedbarnsalder, men mer normal i småbarnsalder og pubertet (11). Denne økte tilveksten i spedbarnsalder gjør at disse barna vedvarende ligger paral-

lelt med, men over 97.5 p, for høyde-mot-alder. Sotos pasienter har økt armspenn sammenlignet med kontroller, samt lange hender og føtter. Overkroppen er ofte kortere enn underekstremitetene, slik at pasientene har en redusert øvre/nedre kroppsrasio (11). Selv om jenter med Sotos syndrom får en slutthøyde som er over den forventete slutthøyden basert på midtforeldrehøyden, ligger den som regel innenfor normalen i populasjonen (11,12). Gutter med Sotos syndrom ender også som oftest med en slutthøyde innenfor populasjonsnormalen, selv om avvikende stor slutthøyde er mer sannsynlig hos gutter enn hos jenter med Sotos syndrom (11). Guttene har en tendens til å gå sent i pubertet, men reell pubertetas tarda er sjelden (4). Man har ikke kunnet påvise endokrinologiske årsaker til vekstmønsteret hos disse pasientene, og det er ikke funnet holdepunkter for å tilby hormonell behandling for å redusere slutthøyden (11).

Avansert skjelettalder ble initialt beskrevet som en del av syndromet (1,4), men har i flere senere publikasjoner blitt utelatt som et av hovedkriteriene (3,8), da det kun foreligger hos 75-85 % av pasientene, og fordi det kan være vanskelig å fastsette med rimelig nøyaktighet, særlig hos de minste barna (4,8).

Utvikling

Forsinket utvikling og hypotoni i de første leveårene er et tilnærmet konstant funn hos disse barna. De fleste viser en forsinkelse i tidlige utviklingsmilepæler, og starter senere å gå (mellom 10 og 60 måneders alder) og snakke (6), og det beskrives en motorisk "klossethet" (4). Noen av disse utviklingsavvikene kan settes i sammenheng med den generelle hypotonien og særlig hypotoni i hake/kjvepartiet som kan være en medvirkende faktor til den ofte forsinkede verbale utviklingen samt ernæringsvanskene. Hypotonien har en tendens til å normalisere seg med økende alder. Mange foreldre rapporterer bekymring på grunn av avvikende sosial adferd og aggressiv oppførsel hos disse barna. Noe av dette kan sannsynligvis settes i sammenheng med den økte veksten. Omgivelsene antar gjerne at de er eldre enn reell alder og dermed forventer de mer av dem enn av friske barn på samme alder. Dette kan skape en følelse hos barna av å være misforstått. I en studie av 266 pasienter med Sotos syndrom fant man lærevansker hos 97 %, hvorav 30 % hadde kun

lette lærevansker, 46 % hadde et moderat nedsatt evnenivå og 21 % hadde en mer alvorlig forsinkelse (8). Konsentrasjonsvansker og hyperaktivitet er rapportert. Mange barn med Sotos syndrom går på vanlig skole, mens noen går på spesialskole for barn med lærevansker eller andre spesielle hjelpebehov (13). Det er imidlertid vanskelig å kategorisere eller beskrive denne gruppen unisont, da det finnes få objektive og standardiserte testmetoder for sosial utvikling hos disse barna i ung alder. Motoriske ferdigheter og taleforsinkelse har en tendens til å forbedre seg markant med økende alder.

Andre assosierte funn

I spedbarnsalderen er det relativt vanlig (hos 70-85 % av materialet i referanse 3, 4 og 8) med generell hypotoni, ernæringsvansker og gulsott, som hos vår pasient. Ernæringsvanskene kan delvis bero på den tidlige slappe muskulaturen og dårlig utviklet munnmotorikk. Skoliose er rapportert hos ca en tredjedel, medfødte hjertefeil (PDA hyppigst) hos 20-60 % (5,8), kramper hos 25-50 % og anomalier i urinveiene (hovedsaklig vesikouretral refluks) hos ca 15 %. Obstipasjon er også et vanlig problem. Mange av disse barna har dessuten hyppige øvre luftveisinfeksjoner i småbarnsalder, hovedsaklig mellomørebetennelser (4). Hos ca halvparten av barna kommer de første tannfrembruddene tidligere enn hos jevnaldrene barn (4). Det er dessuten beskrevet oftalmologiske avvik hos noen av barna (langsynthet, strabisme, grå og grønn stær), samt en rekke andre assosierte tilstander, der man enda ikke vet om dette representerer tilfeldige funn eller har en sammenheng med syndromet (3). Hypothyroidisme er rapportert hos noen pasienter og det er foreslått at test for dette bør inngå i den årlige kliniske undersøkelsen av disse barna (6).

Hos mange barn med syndromet finner man avvik ved cerebrale MR undersøkelser, hvor de hyppigste avvikene er dilatasjon av ventriklene (90 %) og hypoplasi av corpus callosum (97 %) (14). Disse funnene er uspesifikke og har ingen prognostisk konsekvens for barnas funksjonsnivå og det er derfor ingen grunn til å inkludere cerebral MR undersøkelse i utredningen av disse pasientene.

Risiko for cancerutvikling

Som ved mange andre overvekstsyndromer finner man også hos pasientene med Sotos syndrom lett økt forekomst av kreft. Det er estimert en risiko hos

disse pasientene for kreft i barnealder på 2-3 % (3), men på grunn av den store variabiliteten i hvilke krefttyper som forekommer, samt mangel på etablerte screeningsprotokoller for de fleste av disse, er det ikke anbefalt regelmessig tumorscreening, slik som for eksempel ved Beckwith-Wiedemanns syndrom. Svulstformer som er rapportert hos pasienter med Sotos syndrom er nevroblastom, sacrococcygealt teratom, ganglioneurom, ALL, småcellet lungecarcinom, Wilms tumor, hepatocellulært carcinom, non-Hodgkins lymfom og vaginalt carcinom (8).

Genetikk

I 2002 fant man en translokasjon mellom kromosom 5 og 8 hos en jente med Sotos syndrom; t(5;8)(q35;q24.1) (2). I bruddpunktet på den lange armen på kromosom 5 fant man NSD1-genet (Nuclear receptor Set Domain containing protein 1 gene), og translokasjonen førte til at denne genkopien ble ødelagt. NSD1-genet ble deretter undersøkt for mutasjoner hos en gruppe pasienter med Sotos syndrom, og man har funnet at majoriteten av pasienter med Sotos syndrom (>90 %) har en mutasjon i dette genet som ødelegger proteinets funksjon (2,5,6,8,9,15). De har dermed bare en fungerende genkopi av NSD1-genet, og når dette fører til sykdom kalles det haploinsuffisiens. Mutasjoner i NSD1-genet omfatter trunkerende mutasjoner, missense, spleisemutasjoner, partielle delelesjoner (oftest ekson 1 og 2) samt 5q35-mikrodelelesjoner som inkluderer hele NSD1-genet. Mikrodelelesjonene kan være av ulik størrelse (1-4.5Mb) (6), og de kan også omfatte andre gener. NSD1-genet består av 23 eksoner og genet er uttrykt bl a i hjernen, skjelettmuskulatur, mil, thymus, lunger og nyrer (2). Genet koder for et enzym som overfører en metylgruppe til histon (histon metyltransferase), men man kjenner lite til den eksakte funksjonen til dette proteinet eller hvorfor mutasjoner fører til den karakteristiske fenotypen som utgjør Sotos syndrom (3). Det er sannsynlig at NSD1 er involvert i modifikasjon av histoner og kromatinregulering (15).

Pasienter fra Europa, USA og Kina har hovedsaklig trunkerende mutasjoner, missense, spleisemutasjoner eller partielle delelesjoner (66-90 %) i NSD1-genet, mens under 10 % av tilfellene har 5q35-mikrodelelesjoner (5-9,15,16). En interessant observasjon er at man i et japansk materiale har identifisert hovedsaklig 5q35-mikrodelelesjoner hos pasienter med Sotos syndrom (>50 %), mens kun et

mindretall har andre mutasjoner (ca 10 %) (2). Det er funnet mer enn 200 forskjellige mutasjoner i NSD1-genet hos pasienter med Sotos syndrom. Ved søk etter ukjent mutasjon må man derfor sevensere alle de 22 kodende eksonene, samt utføre MLPA-analyse eller en annen teknikk som detekterer større deleasjoner (6).

Unntaksvis finner man mutasjoner i NSD1-genet hos pasienter med diagnosene Weavers syndrom (5,15) og Beckwith-Wiedemanns syndrom (3). I noen av disse tilfellene har pasientene sannsynligvis i utgangspunktet feil diagnose (8). Ifølge Tatton-Brown et al. bør alle pasienter med funksjonelle avvik i NSD1-genet få diagnosen Sotos syndrom og følges opp deretter (3,8).

Genotype-fenotype korrelasjon

Kardinaltegnene ved Sotos syndrom er konstante uansett hvilken type NSD1-defekt som er funnet, og det er liten grad av genotype-fenotype korrelasjon ved denne tilstanden. Hos pasienter med 5q35-mikrodelesjoner (8) er det imidlertid beskrevet lærevansker i større grad og overvekst i mindre grad sammenlignet med de som har andre mutasjoner. Forsinket utvikling, mikrocephali og kortvoksthet er for øvrig hyppige symptomer generelt ved mikrodelesjoner, og dette vil modifisere fenotypen ved Sotos syndrom. Det kan også se ut som om medfødte hjertefeil og avvik i nyrer og urinveier er hyppigst hos pasienter med mikrodelesjoner (6,16). De fleste av pasientene med alvorlig fenotype har likevel ikke mikrodelesjon, siden andelen med mikrodelesjoner (utenfor Japan) kun er ca 10 %. Man ser ingen sammenheng mellom den kliniske fenotypen og størrelsen på deleasjonen (8), og man kan heller ikke bruke de genetiske funnene prognostisk.

Gjentagelsesrisiko

Det er rapportert kun 16 pasienter i litteraturen med familiær type Sotos syndrom, og majoriteten av disse er av maternell opprinnelse (6). Det er foreslått at noe av grunnen til dette kan være en viss grad av infertilitet hos affiserte menn. Det er ikke identifisert flere søsken med syndromet dersom foreldrene ikke har mutasjonen, noe som indikerer en svært lav gjentagelsesrisiko for foreldre uten avvik i NSD1-genet og at Sotos syndrom nesten alltid er forårsaket av en de novo mutasjon. Når det gjelder genetisk veiledning av voksne pasienter som har Sotos syndrom, bør man operere med en 50 % gjentagelsesrisiko, som ved andre autosominalt

dominante tilstander (6,8). Man må regne med at mange av disse pasientene aldri vil være i stand til å utøve et normalt familieliv og reproducere seg. Det lille som er publisert om voksne Sotos pasienter som har forsøkt å få barn, har ikke vist noen særskilte problemer under puberteten, ved befruktning, svangerskap (foruten en mulig økt risiko for pre-eklampsi) eller fødsel (8) og man har funnet den forventede hyppigheten av Sotos syndrom hos avkommet (50 % risiko).

Oppfølging

På diagnosetidspunktet bør god anamnese og undersøkelse avsløre problemer som lærevansker, hjerte eller nyreanomalier, øye- og hørselssykdommer, skoliose og krampes. Ultralyd av hjerte og nyrer bør utføres. Foreldrene kan tilbys genetisk veiledning i forbindelse med DNA-diagnostikk.

Barn med Sotos syndrom bør ha tverrfaglig oppfølging av pediater, klinisk genetiker, fysioterapeut, logoped, eventuelt også ortoped og oftalmolog, samt førstelinjetjenesten med tanke på oppfølging i barnehage/skole og ekstra hjelpemidler. Både barna og foreldrene bør tilbys psykologisk støtte, basert på rapporter om aggressiv og antisosial oppførsel hos mange av disse barna.

Medisinsk bør barna følges årlig hos barnelege med anamnese, klinisk undersøkelse inkludert vekt, høyde, hodeomkrets, blodtrykk og urin stix.

Oppsummering

Vår kasuistikk illustrerer at det klinisk kan være vanskelig å skille mellom Weavers og Sotos syndrom, spesielt hos de helt små barna. Alle barn med overvekst, forsinket utvikling og ansiktstrekk som kan passe med et av disse syndromene bør testes med tanke på mutasjon i NSD1-genet. Mutasjon i NSD1-genet er diagnostisk for Sotos syndrom. Sotos syndrom er vanligvis en sporadisk tilstand, med lav gjentagelsesrisiko. Under 10 % av tilfellene er familiære, hvor en av foreldrene også har mutasjon i NSD1-genet, og det er grunn til å tilby gentest til foreldre dersom det påvises mutasjon hos barnet. Personer med Sotos syndrom har 50 % risiko for å overføre tilstanden til sine barn. Det er liten grad av genotype-fenotype korrelasjon, og svært stor variasjon i alvorlighetsgrad av tilstanden også innen samme familie, og DNA-analyse har derfor liten prognostisk verdi. Det er usikkert hvor mange i Norge som har Sotos syndrom, men det er grunn til å tro at tilstanden er underdiagnostisert.

Referanser

1. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, Crawford JD, Talbot NB. Cerebral gigantism in childhood. *N Engl J Medicine* 1964; 271:109-16.
2. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, Masuno M, Kondoh T, Nagai T et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nature genetics* 2002;30:365-6.
3. Tatton-Brown K, Rahman N. Sotos syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007;15:264-71.
4. Cole TRP, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet* 1994;31:20-32.
5. Rio M, Clech L, Amiel J, Faivre L, Lyonnet S, Le Merrer M et al. Spectrum of NSD1 mutations in Sotos and Weavers syndromes. *J Med Genet* 2003;40:436-40.
6. Saugier-Verber P, Bonnet C, Afenjar A, Drouin-Garraud V, Courbes C, Fehrenbach S et al. Heterogeneity of NSD1 alterations in 116 patients with Sotos syndrome. *Human Mutation* 2007;0:1-10.
7. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, Baujat G, Chandler K, Clarke A et al. Multiple mechanisms are implicated in the generation of 5q35 microdeletions in Sotos syndrome. *J Med Genet* 2005;42:307-13.
8. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, Baujat G, Cole TRP, Das S et al. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet* 2005;77:193-204.
9. Cecconi M, Forzano F, Milani D, Cavani S, Baldo C, Selicorni A. Mutation analysis of the NSD1 gene in a group of 59 patients with congenital overgrowth. *Am J Med Genet* 2005;134A:247-53.
10. Allanson JE, Cole TRP. Sotos syndrome: evolution of facial phenotype subjective and objective assessment. *Am J Med Genet* 1996;65:13-20.
11. Agwu JC, Shaw NJ, Kirk J, Chapman S, Ravine D, Cole TRP. Growth in Sotos syndrome. *Arch Dis Child* 1999;80:339-42.
12. Opitz JM, Weaver DW, Reynolds Jr JF. The syndromes of Sotos and Weaver: reports and review. *Am J Med Genet* 1998;79:294-304.
13. Sarimski K. Behavioural and emotional characteristics in children with Sotos syndrome and learning disabilities. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(3):172-8.
14. Schaefer GB, Bodensteiner JB, Buehler BA, Lin A, Cole TRP. The neuroimaging findings in Sotos syndrome. *Am J Med Genet* 1997;68:462-5.
15. Douglas J, Hanks S, Temple IK, Davies S, Murray A, Upadhyaya M et al. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet* 2003;72:132-43.
16. Faravelli F. NSD1 mutations in Sotos syndrome. *Am J Med Genet* 2005;137C:24-34.