



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Characteristics of Sotos syndrome

Boer, L. de

Citation

Boer, L. de. (2005, April 28). *Characteristics of Sotos syndrome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4565>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4565>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Samenvatting

Sotos syndroom, ook wel cerbraal gigantisme genoemd, werd voor het eerst beschreven in 1964 door Professor Sotos. Hij beschreef 5 kinderen met snelle lengtegroei, een grote hoofdomtrek, vertraagde motorische ontwikkeling, mentale retardatie en de volgende gezichtskenmerken: breed voorhoofd, puntige kin, anti-mongoloïde oogstand. Sindsdien zijn er veel van dergelijke patienten beschreven. In 2002 werd door een Japanse onderzoeksgroep (Kurotaki et al) een genafwijking ontdekt die bij een meerderheid van de patienten met Sotos syndroom aanwezig is. De genafwijkingen, bestaande uit een herozygote deletie of mutatie, werden gevonden in het NSD1 gen op chromosoom 5.

In hoofdstuk 1, de inleiding van het proefschrift, worden in het kort enkele aspecten van groei besproken. Vervolgens wordt een beschrijving gegeven van verschillende vormen van overgroei. Daarna volgt een overzicht van de literatuur over Sotos syndroom, de belangrijkste diagnostische kenmerken en de geassocieerde afwijkingen. Wat er tot nu toe bekend is over het NSD1 gen en de beschreven genafwijkingen worden samengevat.

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift was het achterhalen van de oorzaak en het beschrijven van klinische en psychologische kenmerken in relatie tot het genotype.

Omdat er bij Sotos syndroom prenatiaal al sprake is van overgroei, en omdat IGF-I en IGF-II belangrijke intrauteriene groeifactoren zijn, zou verhoogde gevoeligheid voor IGF een verklaring kunnen zijn voor de overgroei bij Sotos syndroom. Met name werd dit verondersteld omdat er een patient is beschreven met veel uiterlijke overeenkomsten met Sotos syndroom, waarbij 3 kopieën van het IGF-I receptor gen werden gevonden. Tevens zijn er patienten beschreven met een tegenovergesteld ziektebeeld (kleine lengte, microcephalie) met slechts 1 kopie van het IGF-I receptor gen.

De volgende onderzoeksvragen werden geformuleerd:

- Zijn met cytogenetisch onderzoek translocaties te ontdekken, die tot een kandidaat gen leiden?
- Zijn er endocriene veranderingen in de IGFs of de IGFBPs (de regulerende eiwitten voor IGFs)?
- Wat is de respons op IGFs van gekweekte huidfibroblasten?
- Wat zijn de klinische kenmerken, de groei en eindlengte, en zijn deze gerelateerd aan het genotype?
- Wat zijn de psychologische kenmerken, en zijn deze gerelateerd aan het genotype?

Hoofdstuk 2 beschrijft de genotype-phenotype correlatie in een groep van 59 patienten met de klinische verdenking op Sotos syndroom. Een klinisch scoring systeem, beschreven in hoofdstuk 3, waarbij patienten in 3 groepen van sterke tot minder sterke verdenking op Sotos syndroom worden ingedeeld, werd geëvalueerd aan de hand van

de bevindingen bij deletie en mutatiescreening van het NSD1 gen. In de groepen typisch (n=16), dubieus (n=33) en atypisch Sotos syndroom (n=10) werden respectievelijk in 81%, 36% en 0% NSD1 genafwijkingen gevonden. De best voorspellende parameters voor het vinden van een NSD1 genafwijking werden berekend en een nieuwe score werd hieruit afgeleid. De best voorspellende parameters in deze groep waren de gezichtskenmerken (breed voorhoofd, anti-mongoloïde oogstand, puntige kin) en overgroei. In de groep met NSD1 mutaties of deleties kwamen vaker voedingsproblemen in het eerste jaar voor en er was een hogere incidentie aangeboren hartafwijkingen. Het percentage van patiënten met mentale retardatie en vooruitlopende skeletleeftijd verschilde niet tussen de patiënten waar de genafwijking werd aangetoond en de patiënten waarbij dit niet werd aangetoond.

Hoofdstuk 3 beschrijft de bevindingen van plasma IGF en IGFBP waarden bij patiënten met klinische kenmerken van Sotos syndroom. Tevens werden IGFBP-3 proteolyse en ALS bestudeerd. De vraagstelling was of er afwijkingen konden worden gevonden die een verklaring zouden kunnen geven voor de overgroei bij Sotos syndroom. In een groep van 32 patiënten met een klinische verdenking op Sotos syndroom werden plasma spiegels van IGF-I, IGF-II, IGFBP's en ALS bepaald en vergeleken met controle waarden voor leeftijd en geslacht. Tevens werd de IGFBP-3 proteolyse activiteit onderzocht. Tijdens het uitvoeren van deze studie was de publicatie van Kurotaki et al over het NSD1 gen nog niet verschenen. Patiënten werden ingedeeld in 3 groepen (typisch, dubieus en atypisch Sotos syndroom) aan de hand van een klinische score, aangezien er op dat moment nog geen deletie of mutatiescreening was gedaan. In de groep patiënten met typisch Sotos syndroom werden in plaats van hoge juist lagere IGF-II spiegels gevonden. De IGFBP-3, het belangrijkste bindingseiwit voor IGF, en IGFBP-4 spiegels waren eveneens verlaagd. De IGFBP-3 proteolyse activiteit was hoger dan bij controles. Geconcludeerd werd dat er afwijkingen werden gezien in de serum IGF-IGFBP waarden. Op basis van de nu bekende functies van de IGFBP's, zouden de afwijkingen echter beter passen bij patiënten met kleine lengte. Hierbij rijst de vraag of de concentraties van deze eiwitten in het plasma een goede afspiegeling zijn van die op weefsel niveau.

Hoofdstuk 4 beschrijft vervolgens de karakteristieken van het IGF-IGFBP systeem in relatie tot NSD1 mutaties en deleties. Kenmerken van het IGF-IGFBP-systeem op plasma en op weefsel niveau, waarbij gebruik werd gemaakt van huidfibroblasten, werden onderzocht. De bevindingen in 2 groepen van patiënten met een klinische verdenking op Sotos syndroom (totaal n=29), die onderscheiden werden op basis van het vinden van wel (n=11) of geen NSD1 genafwijking (n=18), werden vergeleken. Tevens werden de twee groepen vergeleken met controles. Naast de plasma IGF en IGFBP waarden werd in huidfibroblasten de mitogene respons op IGF's gemeten en werd in het kweekmedium de IGFBP-3 excretie door fibroblasten gemeten. Tevens werd de IGFBP-3 mRNA expressie gemeten.

Bij de patienten met een NSD1 genafwijking werden significant verlaagde spiegels van IGF-I, IGF-II en IGFBP-4 gevonden en significant verhoogde spiegels voor IGFBP-2 en IGFBP-6 in vergelijking met de referentie populatie en met de groep patienten zonder NSD1 genafwijking. De klinisch voor Sotos syndroom verdachte patienten met en zonder NSD1 genafwijking kunnen lieten allebei significant verlaagde spiegels van IGFBP-3 zien ten opzichte van de referentiepopulatie. Bij de studie met huidfibroblasten werd een verminderde mitogene respons op IGF-I en II gezien bij de fibroblasten van patienten met een mutatie of deletie van het NSD1 gen, zowel in vergelijking met de gezonde controles als met de patienten zonder NSD1 genafwijking. In de fibroblasten van de patienten met een NSD1 genafwijking werd een hogere mRNA expressie van IGFBP-3 gevonden.

Geconcludeerd kon worden dat zowel op endocrien als paracrien niveau veranderingen in het IGF-IGFBP-systeem werden gezien bij patienten met een NSD1 genafwijking. Er waren echter geen aanwijzingen voor een verhoogde respons op IGFs. Integendeel, er werden verlaagde spiegels in het serum en een verlaagde respons in fibroblasten gevonden. De mogelijke oorzaken hiervoor worden bediscussieerd. De relatie tussen het NSD1 gen en het IGF-systeem is nog niet opgehelderd. Mogelijke verklaringen voor de onverwachte bevindingen worden ook bediscussieerd.

In hoofdstuk 5 worden auxologische gegevens vergeleken tussen patienten met een NSD1 genafwijking (n=13) en patienten zonder (n=19). Hierbij zijn de patienten met de NSD1 genafwijking te onderscheiden op basis van een grotere handlengte en een grotere spanwijdte na correctie voor lengte. Om de mate van voorspelbaarheid voor het hebben van een NSD1 genafwijking te toetsen bij metingen van handlengte, spanwijdte, schedelomtrek en lengte werden ROC curves geconstrueerd en optimale afkappunten berekend.

In hoofdstuk 6 wordt in de twee groepen met (n=12) en zonder NSD1 genafwijking (n=17) het psychosociaal en cognitief functioneren onderzocht, in vergelijking met met referentie groepen. Dit wordt onderzocht aan de hand van vragenlijsten over gedragsproblemen, ADHD symptomen, temperament, zelfredzaamheid, gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en een IQ test. Het gemiddelde IQ voor de hele groep was 76, waarbij de twee groepen niet verschilden. Voor de hele groep werden veel gedragsproblemen gevonden, zelfredzaamheid liep gemiddeld 1,6-2,6 jaren achter op verschillende gebieden en ouders gaven een lagere kwaliteit van leven aan op gebieden als communicatie, en motorisch functioneren. In vergelijking met een controle groep van mentaal geretardeerde kinderen was het motorisch functioneren beter. Bij het vergelijken van de twee groepen waren de problemen bij de patienten met de genafwijking minder uitgesproken dan bij de andere groep. Dit werd bijvoorbeeld gevonden in de vorm van minder patienten in de klinische range voor ADHD en gedragsproblemen.

In hoofdstuk 7 worden de onderzoeksvragen aan de hand van de verschillende hoofdstukken besproken en bediscussieerd. Geconcludeerd kan worden dat de patienten uit deze studie met een klinische verdenking op Sotos syndroom met een NSD1 genafwijking onderscheiden kunnen worden van patienten zonder NSD1 genafwijking op basis van de typische gezichtskenmerken, grotere lengte, een grotere armspan en een grotere handlengte. Tevens waren er meer voedingsproblemen en hartafwijkingen. Vervolgens kunnen ze ook onderscheiden worden op basis van endocriene en paracriene kenmerken van het IGF-IGFBP-systeem. Op psychosociaal gebied laten ze minder ernstige problemen zien ten aanzien van het gedrag. Tevens worden in dit hoofdstuk suggesties gedaan voor toekomstig onderzoek.