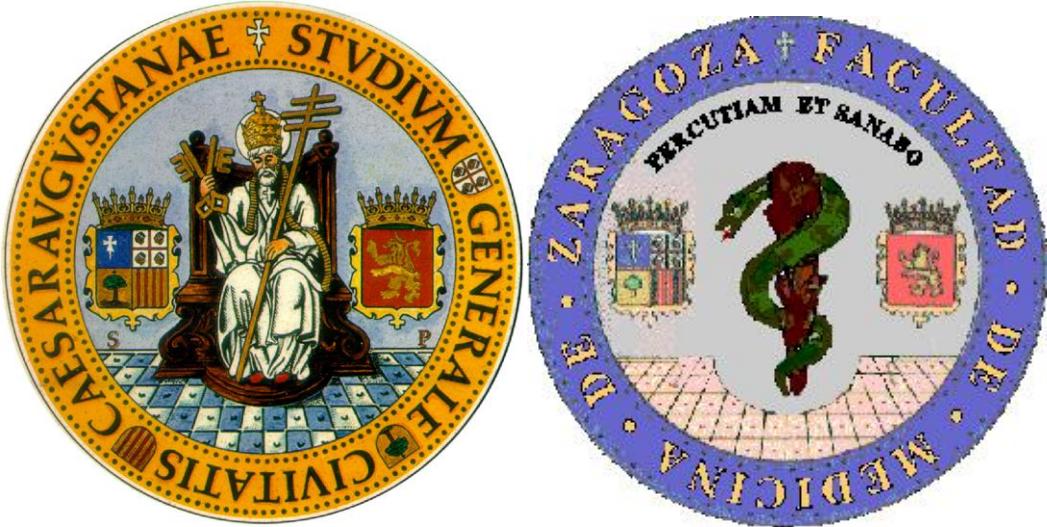


UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
FACULTAD DE MEDICINA



GRADO EN MEDICINA  
CURSO ACADÉMICO 2015-2016  
TRABAJO DE FIN DE GRADO

**SÍNDROME DE SOTOS: UN**  
**SOBRECRECIMIENTO CON FENOTIPO**  
**RECONOCIBLE**  
**SOTOS SYNDROME: AN OVERGROWTH WITH**  
**RECOGNIZABLE PHENOTYPE**

Autor: Juan Hidalgo Sanz  
Director: Prof. Feliciano Ramos Fuentes

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGIA Y MEDICINA FISICA  
(Area Pediatría)

## **ÍNDICE**

<b>1. Resumen</b>	<b>3</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>4</b>
<b>3. Etiología</b>	<b>6</b>
<b>4. Características clínicas</b>	<b>9</b>
<b>5. Diagnóstico</b>	<b>16</b>
<b>6. Diagnóstico diferencial</b>	<b>18</b>
<b>7. Manejo del paciente</b>	<b>26</b>
<b>8. Caso clínico</b>	<b>28</b>
<b>9. Referencias bibliográficas</b>	<b>32</b>

## **1. RESUMEN**

El Síndrome de Sotos, descrito en 1964, es un trastorno de sobrecrecimiento con una configuración craneofacial característica y una alteración neurológica progresiva junto a un retraso mental, además de otras alteraciones menos distintivas: cerebrales, cardiacas, urogenitales, oftalmológicas y neoplásicas. En la inmensa mayoría de los casos se trata de una alteración genética del gen *NSD1*, por lo que el diagnóstico de confirmación requiere su estudio. Al igual que en nuestro caso clínico, en el manejo de estos pacientes será imprescindible el abordaje multidisciplinar y un seguimiento intensivo.

### **ABSTRACT:**

Sotos syndrome, described in 1964, is characterized by overgrowth, a distinctive craniofacial configuration, and a non-progressive neurological disorder with mental retardation, besides other abnormalities: brain, cardiac, urogenital, ophthalmologic and neoplastic. In the vast majority of cases this is a genetic disorder of the *NSD1* gene, so the diagnosis of confirmation requires its study. The management by a multidisciplinary team will be essential as well as an intensive monitoring of this kind of patients, just like our case.

## **2. INTRODUCCIÓN**

El Síndrome de Sotos (SS) es un trastorno de crecimiento de origen genético de herencia autosómica dominante, descrito por primera vez en 1964 por Juan F. Sotos, un endocrinólogo alicantino que trabajaba en los Estados Unidos, que publicó una serie de cinco pacientes que presentaban un crecimiento rápido desde el nacimiento, retraso del desarrollo intelectual (sobre todo a nivel cognitivo y perceptivo-motor), facies peculiar y alteraciones cerebrales. El cuadro clínico lo denominó “gigantismo cerebral”, enfatizando el sobrecrecimiento tanto corporal como de la cabeza. Sin embargo, es posible que no fuese el Dr. Sotos el primero en describir el síndrome, sino el doctor Bernard Schlensinger en el año 1931, al referir una paciente con características propias de esta enfermedad.

El SS se caracteriza por un acelerado crecimiento prenatal y postnatal. El crecimiento postnatal es más notable en los primeros cuatro años de vida y por este motivo se incluye dentro de los síndromes de sobrecrecimiento infantil. Irónicamente, este rápido desarrollo a menudo se acompaña de retrasos en el desarrollo motor, del lenguaje, social y cognitivo o dificultades de aprendizaje. Afortunadamente, en la pre-adolescencia la diferencia comienza a cerrarse.

Desde el momento en el que el Dr. Sotos descubrió el síndrome se han descrito bastantes casos, pero el diagnóstico clínico no es fácil, debido a cierta variabilidad en el fenotipo de los pacientes. En 1994, Cole y Hughes publicaron un estudio en el que sugerían los siguientes criterios de diagnóstico clínico como los más relevantes: apariencia facial característica, perímetro cefálico y estatura pre- y postnatal por encima del percentil 97, edad ósea adelantada y retraso del desarrollo psicomotor. Propusieron que la ausencia de alguno de los 4 criterios anteriores supondría la imposibilidad de hacer un diagnóstico claro, y éste sería muy dudoso si el caso no presentase dos de estos criterios principales. En el 2005, Tatton-Brown et al., publicaron un estudio de asociación genotipo-fenotipo en 266 pacientes con alteraciones en *NSD1* y pudieron determinar que la apariencia facial característica, el sobrecrecimiento

postnatal y el retraso mental estaban presentes en más del 90% de estos pacientes.

El Síndrome de Sotos se considera una enfermedad rara (prevalencia 1DE) (Tatton-Brown et al., 2005), aunque es uno de los trastornos de sobrecrecimiento más comunes tras el Síndrome de Beckwith-Wiedemann y el Síndrome de Marfan. Se desconoce su prevalencia exacta, pero se estima en 1 de cada 14.000 recién nacidos. Aunque se puede transmitir de padres a hijos con herencia autosómica dominante, la gran mayoría de los casos se producen por mutación de novo.

- **Sobrecrecimiento**

El SS está considerado como un Síndrome de Sobrecrecimiento Infantil. Es un proceso sumamente complejo ya que depende de múltiples factores genéticos, hormonales y ambientales, y todos ellos juegan un papel relevante (del Valle Domínguez, 2008). El crecimiento pre- y postnatal tiene, como cualquier parámetro biológico, un grado de variabilidad notable, existiendo un amplio intervalo de valores considerados dentro de la normalidad. Las variables antropométricas preferentemente utilizadas en la práctica clínica son la medición del peso, talla y perímetro cefálico. El sobrecrecimiento se puede definir por valores, de cualquiera de los anteriores parámetros (talla, peso y PC), situados dos desviaciones estándar (DE) por encima de la media o más, para la población de referencia, o por encima del percentil 95 para la edad y sexo correspondiente. La mayoría de los trastornos de sobrecrecimiento son causados por un incremento en el número de células (hiperplasia), aumento del tamaño celular (hipertrofia), o del intersticio, o bien una combinación de estos tres factores (Cohen, 1989). Actualmente se tiene constancia de numerosos trastornos de sobrecrecimiento, habiéndose identificado un nutrido número de factores causantes, tanto genéticos como hormonales, pero hasta la fecha se han elucidado los mecanismos patogénicos implicados en una minoría de éstos, ya que la etiopatogenia y bases moleculares de las anomalías que cursan con sobrecrecimiento son muy complejas y parcialmente conocidas (Del Valle Domínguez, 2008)

Existe una gran diversidad y heterogeneidad de características asociadas a los distintos trastornos y síndromes de sobrecrecimiento, por lo que es difícil hacer una clasificación de distintos rasgos comunes asociados a estas afecciones. Sin embargo, los diferentes cuadros de sobrecrecimiento generalizado en el nacimiento, suelen compartir algunas características, que incluyen:

- Peso con incremento proporcional al aumento de la altura.
- El sobrecrecimiento no suele ser el único hallazgo clínico, sino que va acompañado de otras anomalías.
- Asociación con frecuencia a cierto grado de retraso mental.
- Riesgo aumentado de neoplasias en diferentes tejidos (Cohen, 2002).

### 3. ETIOLOGÍA

El SS es el resultado de un gen dominante. Concretamente el gen *NSD1* que se encuentra localizado en la banda q35 del cromosoma 5. Este descubrimiento surge a raíz del hallazgo de una paciente con SS que portaba una translocación reciproca t(5;8) (q35;q24.1) (Imaizumi et al., 2002),en la que se llegó a la identificación del gen *NSD1* en el punto de rotura 5q35 de dicha translocación, encontrándose posteriormente mutaciones y delecciones submicroscópicas que afectaban a este gen en otros pacientes (Kurotaki et al., 2002). Todas las mutaciones encontradas ocurren en un único alelo y son hipomórficas, indicando que es la haploinsuficiencia del gen *NSD1* la principal causa del SS. A partir del 2002, más de 300 individuos con anomalías en *NSD1* han sido citados en la literatura (Kurotaki et al., 2003; Türkmen, 2003; Kamimura, 2003; Douglas, 2003; Rio, 2003; Melchior, 2003; Nagai, 2005; Cecconi, 2005; Tatton-Brown, 2005). Estos estudios confirman que el SS está originado por la haploinsuficiencia del gen *NSD1*, bien por delecciones o por mutaciones puntuales causantes de pérdida de función. En Japón, las microdelecciones en 5q35, de 1,9 Mb, son la causa más frecuente del SS (más

del 50%). Fuera de Japón, las microdelecciones son más infrecuentes, sumando apenas el 10% de los casos, predominando las mutaciones puntuales “de novo” causantes de pérdida de función. En población japonesa, la mayoría de las microdelecciones son idénticas, estando los puntos de rotura proximal y distal flanqueados por duplicaciones segmentarias (DSs), lo que hace suponer que la delección no ocurre al azar sino mediada por estos bloques de alta homología por el mecanismo de recombinación homóloga no alélica (Kurotaki et al., 2003). Es más, se ha detectado que, en todos los padres de pacientes con esta microdelección de 1,9 Mb, existe una inversión entre bloques que favorecería el mal alineamiento y recombinación homóloga no alélica. Es posible que esta variante genómica sea más frecuente en población japonesa, lo que explicaría su mayor tasa de microdelecciones (Visser et al., 2005). El estudio japonés, realizado por Kobe y Med en 2006, demostró que alrededor del 40% de los afectados mostraban delecciones; de hecho, más de un gen estaba ausente en la mayoría de los pacientes. En los EE.UU. y el Reino Unido, sólo un 10% de los pacientes con SS mostraron delecciones en el gen. En cambio, estos pacientes mostraron una alta frecuencia de pequeños cambios dentro del código genético *NSD1*. Y en todas las poblaciones, en un 10% de los niños diagnosticados con SS no se demostró ningún cambio en *NSD1*. Esto sugiere que otros genes pueden estar involucrados en la cascada del desarrollo que causa el SS, o que a veces el gen *NSD1* no está funcionando aunque aparezca completo. En estudios de correlación fenotipo-genotipo, parecen desprenderse diferencias clínicas entre los pacientes con microdelección y aquellos con mutaciones puntuales. Hay una mayor incidencia de anomalías cardiacas y genitourinarias en los pacientes con microdelección, parecen tener un retraso mental más acusado y el sobrecrecimiento es menos evidente que en los pacientes con mutaciones puntuales (Douglas et al., 2003; Rio et al., 2003).

El Dr. Cole y sus colegas en el Reino Unido (1994) llegaron a las siguientes conclusiones a partir de pruebas realizadas en cientos de pacientes y familiares en su estudio de síndromes de crecimiento excesivo:

- El 90% de los pacientes con diagnóstico de Sotos mostraron mutaciones en *NSD1*.
- El 10% de los pacientes con diagnóstico de “ posible Sotos” o “similar a Sotos” mostró mutaciones en *NSD1*. Casi sin excepción, todos estos pacientes tenían la apariencia facial típica y la cabeza grande, pero eran más bajos de lo esperado para Sotos, o no tenían una edad ósea avanzada.
- Ninguno de los pacientes sin la apariencia facial típica de Sotos mostró mutaciones en *NSD1*.
- Los únicos padres con mutaciones en *NSD1* también tenían la apariencia física del síndrome de SS.
- El gen *NSD1* no es parte de ninguna de las otras condiciones de crecimiento excesivo conocidas, tales como el síndrome de Beckwith-Wiedemann o el síndrome de Weaver.

- **Gen *NSD1***

El gen *NSD1* (*Nuclear Receptor Set-Domain-containing protein*), es un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 5 en la región q35.3. El gen *NSD1* consta de 23 exones, de los cuales el primero no se traduce, que ocupan una región genómica de 161.854 pares de bases, y se expresa como un ARNm de 8,5 kilobases que codifica una proteína de 2.696 aminoácidos con múltiples dominios funcionales. Las anomalías en *NSD1* son específicas del SS. Aunque se han descrito ocasionalmente anomalías en *NSD1* en otros síndromes de sobrecrecimiento, como en el síndrome de Weaver.

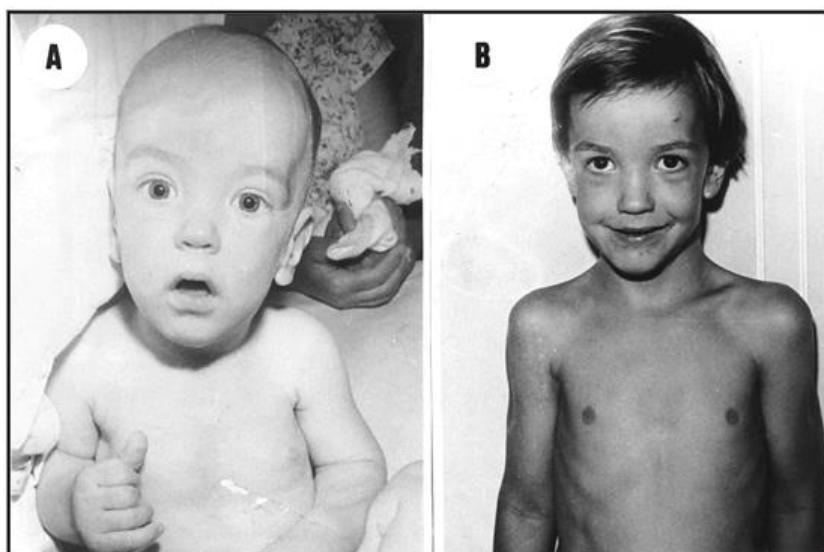


#### 1. Estructura del gen *NSD1*

#### 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El excesivo crecimiento pre- y postnatal, que tiende a normalizarse con la llegada de la edad adulta (Cole y Hughes, 1994), es un hallazgo clínico muy característico. El sobrecrecimiento prenatal es una alteración muy común en todos los pacientes, tanto en peso y longitud o talla como en perímetro craneal, siendo la talla el parámetro más importante e indicativo, incrementada más dos DE por encima de la media para edad y sexo en el 85% de los neonatos (Root et al., 2006). Durante la infancia y hasta la pubertad, el excesivo crecimiento continúa siendo uno de los signos clínicos principales: al menos un 90% de los individuos afectos presentan bien una estatura o un perímetro cefálico, o ambos, igual o por encima del percentil 98 (Tatton-Brown et al., 2005)

La altura y el peso tienden a normalizarse hacia la pubertad. No obstante, los hombres adultos suelen superar la media en 11 cm y las mujeres en 6 cm (Root et al., 2006). La edad de la menarquia en las mujeres es normal o está ligeramente adelantada (Agwu et al., 1999). La pubertad se inicia en límites normales. La edad ósea generalmente está adelantada respecto a la edad cronológica y acorde con la edad de estatura, característica común presente en al menos el 76% de los pacientes (Tatton-Brown et al., 2005). Esta edad avanzada de los huesos produce una erupción dentaria precoz.



2. A) Paciente con 6 meses de edad con apariencia típica del Síndrome de Sotos. B) Mismo paciente con 4 años. (Scientific Electronic Library Online)

Con frecuencia tienen los pies y las manos muy grandes en relación con su cuerpo, siendo los pies planos o colapsados hacia dentro, problema muy común en esta población. Tras los estudios de Sotos y sus colaboradores, Hook y Reynolds en 1967 añaden a las investigaciones datos interesantes sobre el tamaño inusitadamente grande de manos y pies en los casos estudiados del SS. El análisis del patrón metacarpofalángico (MCPP) lo describieron en 1985 Butler et al. para poder diferenciarlo del de los niños sin alteraciones. La medida de cada hueso de la mano es significativamente mayor que la media de los niños normales. Los huesos distales son comparativamente más cortos que los proximales. Los huesos más largos son la segunda y tercera falange proximales y el más corto es la quinta falange distal (Olivo Gonzalvo, 1990). Las falanges están más desarrolladas que los huesos del carpo.

- **Características faciales**

La apariencia facial característica o “gestalt”, parece ser el rasgo fenotípico de mayor relevancia para el diagnóstico clínico, siendo la característica más clara del SS, especialmente durante los primeros años de vida. En los primeros años de la vida la cara es redonda y, a medida que van creciendo, se va alargando (Opitz, 1998), describiéndose posteriormente, en ocasiones, la forma de la cara como una “pera invertida”:

<b>Rasgos craneofaciales característicos de SS</b>	
- Macrocefalia	- Mejillas y nariz sonrojadas
- Doliccefalia	- Paladar ojival
- Frente prominente y abombada	- Puente nasal plano
- Hipertelorismo aparente	- Sensación de calvicie frontoparietal
- Fisuras palpebrales	- Barbillas puntiagudas
- Nariz antevertida	- Pabellones auriculares grandes

En definitiva, existe una configuración facial característica del SS que los genetistas clínicos experimentados pueden reconocer como tal, especialmente entre el primer y sexto año de vida del paciente.



**3. Rasgos cráneo-faciales en niños con Síndrome de Sotos  
(Scientific Electronic Library Online)**

- **Problemas perinatales y postnatales**

En el periodo neonatal es muy frecuente la hipotonía, la ictericia prolongada y las dificultades de alimentación, hallazgos presentes en aproximadamente el 70% de los pacientes (Tatton-Brown et al., 2005). Durante las siguientes semanas o meses es notable la lentitud en el desarrollo del bebé. La alimentación sigue siendo un problema para muchos. Más adelante, según avanzan en edad, en ocasiones, aparece un descontrolado apetito que puede provocar obesidad en la adolescencia. Se ha descrito la asociación con la enfermedad celiaca en casos aislados. En edades tempranas suelen ser usuales las infecciones respiratorias superiores e infecciones de orina. En alrededor del 15% de los casos se encuentran problemas urinarios, especialmente el reflujo vesicouretral (Cole and Hughes, 1994; Tatton-Brown et al., 2005). También son frecuentes las otitis media de repetición que produce

sordera de conducción y que en muchas ocasiones conlleva procedimientos quirúrgicos para su resolución.

- **Signos neurológicos**

Los rasgos neurológicos los vamos a clasificar teniendo en cuenta donde se localizan:

- Sistema Nervioso Central (SNC) → A través de las imágenes obtenidas por tomografía computerizada (TAC) o resonancia nuclear magnética (RNM) se observa dilatación de los ventrículos cerebrales, sin hipertensión intracraneal. Puede detectarse también disgenesia del cuerpo calloso y macrocisterna magna (Chen, 2002), persistencia del *cavum septi pellucidi* y *cavum vergae* (Gusmao Melo et al., 2002). Pueden presentar defectos en la manera en que las células del cerebro se movilizaron durante el desarrollo en el útero (anormalidades migratorias), resultando ser “estáticas”, es decir, no mejoran ni empeoran con el tiempo.

En múltiples pacientes se han descrito problemas neurológicos como convulsiones; aproximadamente la mitad de los casos son de origen febril (Valle Domínguez, 2008). Curiosamente, las mediciones revelan que las personas con SS tienen un tamaño normal del cerebro para su edad, pero un tamaño del cráneo más grande de lo normal. Estas mismas imágenes del cerebro pueden también mostrar una variedad de situaciones aparentemente no relacionadas con el SS, como puede ser la evidencia de “hemorragia intracraneal”, infartos, infecciones o heridas.

En el nacimiento son niños con una marcada hipotonía, lo que influye negativamente en la alimentación de muchos neonatos, aproximadamente entre un 40- 50%, y también se aprecia en algunos neonatos reflujo (Anderson et al., 2000).

Paulatinamente va detectándose una pobre coordinación y torpeza motora que pueden mejorar con la edad. Están más alterados los movimientos gruesos que los finos. Paradójicamente puede existir hiperreflexia, sobre todo en las piernas y, en ocasiones, clonus (Opitz, 1998; Cole, 1990).

- Sistema nervioso periférico → Los problemas de curvaturas anómalas de la columna también afectan aproximadamente a un tercio de los pacientes (Tatton-Brow et al., 2005) con una gran variabilidad en cuanto a su severidad.

- **Anomalías cardíacas**

La presencia de alteraciones cardíacas congénitas es diez veces más frecuente que en la población general. Se ha estimado una frecuencia del 21-25% de anomalías cardíacas congénitas en los pacientes con SS frente al 0,6-1% en población normal (Tatton-Brown et al., 2005). El defecto congénito más frecuente es el ductus arterioso persistente con o sin defecto del septo atrial (Faravelli, 2005). Se han descrito distintas patologías: comunicación interauricular e interventricular, atresia o estenosis pulmonar y tricuspídea, taquicardia supraventricular, etc. (Opitz, 1998).

- **Anomalías oftalmológicas**

Se ha observado que algunos casos de SS cursan con alteraciones oftalmológicas como: atrofia macular, disfunción del cono bilateral, displasia septo-óptica, megaloftalmos, palidez del disco óptico, cataratas, estrabismo, nistagmus...

- **Riesgo de tumorogénesis**

Con relativa frecuencia, los síndromes de sobrecrecimiento se asocian a la presencia de neoplasias. Es interesante destacar que los datos recientes

muestran que alrededor del 30% de los tumores son neoplasias hematológicas (linfoma o leucemia), siendo estas más frecuentes que el tumor de Wilms o el neuroblastoma. Además las neoplasias extraabdominales parecen ser más frecuentes (60-70%) que las intraabdominales (30- 40%) (Lapunzina, 2005).

- **Función intelectual**

La mayoría de los pacientes (97%) presentan dificultades de aprendizaje, pero el grado de retraso cognitivo es bastante variable pudiendo oscilar desde ligero a moderado y rara vez severo, con un amplio espectro de cociente intelectual de 20 a 120 (Cole y Hughes, 1994):

- Características cognitivas → Intelectualmente, pueden presentar desde graves problemas de aprendizaje hasta retraso mental, que puede variar de leve a grave en el 85% de los pacientes (Ruggieri y Arberas, 2003). Las mayores dificultades se detectan en el procesamiento verbal, con problemas para encontrar la palabra adecuada y larga latencia para responder. También se han descrito dificultades en la memoria a corto plazo, en el razonamiento abstracto y en la escritura. Un gran número de niños con SS acuden a escuelas de integración con apoyos, pero un porcentaje inferior requiere beneficiarse de una educación más especializada.
- Características psicomotoras → Se aprecia un retraso en el desarrollo psicomotor (Rutter, 1991) debido, en la mayor parte de los casos, a una fuerte hipotonía. Esta hipotonía acentúa el retraso en el control cefálico, sedestación, gateo, bipedestación, marcha sin ayuda... Las actividades locomotoras, como agarrar, jugar con objetos, balbucear, realizar expresiones faciales, etc., también sufren retraso. Todo esto tiene como consecuencia, en algunos casos, la lentitud y dificultades en el control de esfínteres y habilidades de autosuficiencia, como comer, vestirse,... En la realización de las grafías también se observa lentitud y torpeza. A pesar de todas estas dificultades se aprecia un mejor desarrollo de las habilidades motoras finas y gruesas a partir de los años escolares, así

como problemas de coordinación motora que, asimismo, se reducen al ir llegando a la adolescencia y la edad adulta. En algunos casos la hipotonía puede dificultar su desarrollo autónomo. En general, parece que el desarrollo psicomotor grueso está más afectado que el desarrollo psicomotor fino.

- Características del lenguaje y habla → La mayoría de los niños con SS presentan un retraso significativo en el lenguaje expresivo. De este modo, el lenguaje receptivo suele ser más avanzado que el expresivo, lo que puede favorecer cierta frustración a la hora de manifestar sus deseos, intenciones, pensamientos... Con el tiempo, los niños muestran una notable mejoría en el desarrollo del discurso y más aún si ha habido un tratamiento específico.

- **Características conductuales**

Debido a una fuerte labilidad emocional, a la falta de control de impulsos, a su presencia física diferente y a la hipotonía, suelen aparecer dificultades de integración social (Sarimski, 2003) que, por consiguiente, también afecta a la adquisición y mejora de habilidades sociales que permitan al niño un mejor conocimiento del mundo. Los principales problemas conductuales que se han descrito en estos niños son agresividad, berrinches, fuertes rabietas, reacciones fóbicas, rituales, ansiedad de separación y pánico ante nuevas situaciones.

## 5. DIAGNOSTICO

Los dos componentes principales de una evaluación diagnóstica en el SS son el examen clínico y los estudios moleculares. Se recopilará información sobre su historia médica, su desarrollo, se elaborará un árbol genealógico, con la información proporcionada por los padres. Se tomarán medidas del peso, talla y perímetrocefálico, de las orejas y de las manos, así como de determinados rasgos faciales como la distancia entre los extremos interiores y exteriores de los ojos. Igualmente, se observará si el niño cumple con los rasgos físicos propios del SS (dolicocefalia, frente prominente y abombada...) o de otros posibles síndromes que se encuentran incluidos dentro del diagnóstico diferencial. Se recabará información sobre la posibilidad de cualquier marca de nacimiento o cambios en la piel y se observará los genitales externos. En la misma consulta también se pondrá especial interés en su forma de caminar, moverse, desarrollo del lenguaje, interaccionar con los demás, etc.

Sin embargo, no hay criterios clínicos diagnósticos formales publicados para el SS, sino que este síndrome solo se puede sospechar por la presencia de las características clínicas descritas anteriormente, especialmente el gestalt, el crecimiento excesivo y la discapacidad en el aprendizaje, presentes en el 90% de los individuos afectados (Tatton-Brown et al 2005).

Para establecer el diagnóstico de certeza en un individuo afectado se han de realizar un estudio genético a través de pruebas moleculares:

- *Polymerase Chain Reaction (PCR)*: técnica que permite al laboratorio realizar millones de copias de un trozo de ADN en la zona *NSD1*. Habrá dos juegos de copias de esta zona, un juego por cada cromosoma. El siguiente paso consiste en comparar los genes copiados con una secuencia estándar. La opción más detallada y de coste más elevado consiste en realizar un secuenciado de ADN en toda la región. Esto proporciona una lectura más exacta de las bases de ADN. Pero, la mayoría de los laboratorios estudia solamente el código de los genes de aquellas áreas que serán convertidas en

proteína. Este proceso identificará la mayoría de los cambios genéticos importantes en *NSD1*, pero puede no detectar cambios que ocurren fuera de las zonas de codificación y que pueden afectar la funcionalidad del gen.

- Heteroduplex: los laboratorios pueden también centrarse en secuencias de código específicas a través de esta prueba. Con esta técnica, las copias de ADN son fragmentadas y calentadas ligeramente de forma que los hilos dobles se rompan en hilos sencillos. Cuando la mezcla se enfria, los hilos sencillos encuentran sus parejas y vuelven a formar hilos dobles. Si un gen es “normal” y el otro no lo es, los hilos de estos dos genes intentarán juntarse pero no serán capaces de hacerlo adecuadamente. Estos emparejamientos fallidos serán visibles e indicarán problemática, la cual es luego secuenciada. Otra opción consiste en exponer el ADN copiado a enzimas que lo rompen en sitios específicos y luego separan las piezas por longitud. Si el patrón resultante es diferente del estándar, es probable que exista una mutación y ésta puede ser estudiada.
- *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA): es una técnica de biología molecular que permite identificar pérdidas o ganancias de material genético, atendiendo a la normalización de las áreas de cada pico con respecto a un control sano. Se centrarían los estudios en el gen *NSD1*.

De no encontrarse mutación en el gen, es probable que la prueba no fuera capaz de detectar ese cambio particular en el gen. También es posible que algún otro error al nivel celular esté interfiriendo con la producción adecuada de *NSD1*. O puede ser que algún otro gen, aún no descubierto, también cause SS. Si los estudios del laboratorio confirman la afectación en el gen *NSD1*, el SS se confirma, y la realización de estudios en otros miembros de la familia revelará si alguien más es portador del mismo cambio.

## 6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Síndrome X-Frágil** → Es la segunda causa de retraso mental reconocida después del síndrome de Down y la primera causa de trastorno de aprendizaje en los varones. Se calcula que afecta a 1/1.250 varones y 2.000 mujeres con retraso mental, y que un 8% de los niños con trastornos de aprendizaje están afectados (Wilson and Coole, 2000). Es denominado así por la fragilidad que tiene el cromosoma X (Xq27.3) y es un síndrome de expansión de trinucleótidos (Lubs, 1969; Heitz et al., 1991). Desde el punto de vista fisiopatológico, este síndrome se debe a la existencia de una porción del ADN anormalmente metilada y de mayor tamaño (expandida) en el cromosoma X. Desde el punto de vista clínico, los varones presentan un fenotipo orientador, aunque no específico, con peso alto al nacimiento, macrocefalia, cara alargada, mentón prominente, frente alta, orejas grandes, laxitud ligamentosa y macroorquidismo de aparición en la pubertad. Las mujeres a menudo no muestran señales exteriores de portar el gen. El diagnóstico se confirma a través de pruebas cromosómicas o moleculares. Al ser más común, esta condición debe ser descartada antes de realizar un diagnóstico de SS.
- Síndromes de sobrecrecimiento:
  1. **Síndrome de Beckwith-Wiedemann:** Es un síndrome de sobrecrecimiento caracterizado por macrosomía, macroglosia, cuerpo largo con músculos abdominales hipotónicos, arrugas debajo de los ojos, pliegues anómalos en las orejas, marcas de nacimiento en la frente y párpados, organomegalia y anomalías del desarrollo (en particular defectos de la pared abdominal con onfalocele). También pueden padecer durante la infancia hemihiperplasia y hipoglucemia (Lapunzina, 1999), así como un riesgo incrementado de sufrir tumores calculado entre el 5% y el 10% (Porteus et al., 2000). Pueden llegar a presentar retrasos en

el desarrollo leves y problemas de lenguaje relacionados principalmente con el tamaño de la lengua. La incidencia de este síndrome está estimada en 1 de cada 14.000 nacimientos (Arroyo et al., 1999). La mayoría de los casos de Beckwith-Wiedemann son esporádicos (85%), no obstante alrededor del 15% se corresponden con formas familiares. Se trata de una enfermedad multigénica causada por una mala regulación de la expresión génica en la región cromosómica 11p15. Es casi tan común como el SS.

2. **Síndrome de Weaver:** Esta alteración se caracteriza por un sobrecrecimiento pre- y postnatal, retraso en el desarrollo, hipertonia, edad ósea adelantada, camptodactilia y apariencia facial característica, consistente en una frente alta y ancha, hipertelorismo, línea media del labio superior prominente y larga y micrognatia. Además estos pacientes suelen presentar uñas de implantación profunda, llanto ronco y de tono bajo y yemas de los dedos prominentes (Cole et al., 1992; Opitz et al., 1998; Proud et al., 1998). Se desconoce la causa molecular subyacente, aunque se han encontrado algunas mutaciones en *NSD1* en pacientes con este síndrome (Douglas et al., 2003). Muchas características del fenotipo de los pacientes afectos de este trastorno se asemejan mucho a las presentes en los afectos de SS, lo que ha llevado a pensar que ambos trastornos son variantes alélicas, pero actualmente se considera que son dos entidades distintas, pues estudios realizados en series más largas de pacientes con síndrome de Weaver no han evidenciado alteraciones en el gen *NSD1* (Douglas et al., 2003; Türkmen et al., 2003; Taton-Brown et al., 2005). Se desconoce la prevalencia de este trastorno, aunque se cree que su incidencia es muy baja, con alrededor de 50 casos reportados en la literatura, la mayoría de ellos esporádicos, aunque se han identificado dos familias afectas con un patrón de herencia autosómico dominante.

3. **Síndrome de Nevo:** estos sujetos presentan crecimiento excesivo desde el nacimiento, edad ósea avanzada, cráneo alargado y angosto, orejas largas y mal formadas, manos y pies largos, extensión limitada de las coyunturas, edema en el momento de nacer, retraso severo motor y mental. Extremadamente raro; herencia recesiva.
4. **Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba:** Este trastorno es una enfermedad autosómica dominante que causa macrocefalia, lipomas múltiples, pólipos intestinales, retraso del desarrollo, malformaciones vasculares y nevus pigmentarios localizados en los genitales en los pacientes varones. Aproximadamente la mitad de los pacientes sufren hipotonía y retraso mental moderado o severo. Los pacientes presentan también un riesgo aumentado de sufrir cáncer.
5. **Síndrome Marshall-Smith:** Las características principales de este trastorno son: edad ósea adelantada, retraso mental, anomalías faciales y dificultades de crecimiento postnatal. Se incluye dentro de los síndromes de sobrecrecimiento ya que los recién nacidos presentan una talla alta y edad ósea adelantada, aunque con la edad manifiestan una tendencia a peso bajo con un crecimiento lento. Este síndrome se asocia a varios signos dismórficos como frente prominente, ojos protuberantes, escleróticas azules, micrognatia y narinas antevertidas. Los síntomas clínicos son graves, con dificultades para alimentarse, déficit de crecimiento y una gran tendencia a contraer infecciones respiratorias. El pronóstico es pobre y el trastorno suele tener un desenlace fatal en los primeros años de vida (Adam et al., 2005). Se desconoce la causa de este síndrome, pero por su ocurrencia esporádica, se piensa que es debida a mutaciones dominantes de novo. Aun no se ha determinado la prevalencia de este síndrome aunque se han reportado poco más de 30 casos en la literatura.

6. **Síndrome de Perlman:** Se trata de un trastorno de sobrecrecimiento autosómico recesivo caracterizado por gigantismo fetal, visceromegalia, facies inusual, hamartomas renales bilaterales, con nefroblastoma y tumor de Wilms. Se trata de un trastorno extremadamente infrecuente habiéndose descrito alrededor de 25 casos hasta la fecha (Lapunzina et al., 2001). Por el momento se desconoce el mecanismo de sobrecrecimiento y la alteración genética subyacente, no habiéndose encontrado ninguna alteración cromosómica ni genética en los pacientes estudiados.
7. **Síndrome Simpson-Golabi-Behmel:** Este síndrome es una enfermedad recesiva de herencia ligada a X, causado por mutaciones que afectan al gen *GPC3* (Xq26) (Pilia et al., 1996; Veugelers et al., 1998). Aunque presenta una amplia variabilidad clínica, se caracteriza por un sobrecrecimiento pre- y postnatal, organomegalia, malformaciones múltiples de la línea media, anomalías cardíacas congénitas, riñones alargados, produciendo en ocasiones los problemas respiratorios o los defecto en el corazón que llevan la muerte en los recién nacidos. Retraso mental variable, rasgos faciales dismórficos consistentes en facies tosca, macroglosia, macrostomia y mala oclusión dental. Bajo tono muscular, con un paso torpe. La Rx simple de tórax muestran cambios en las costillas y la espina dorsal. Los pacientes presentan un riesgo aumentado de neoplasia, sobre todo tumor de Wilms, neuroblastoma y hepatoblastoma (Rodríguez-Criado et al., 2005). Este trastorno presenta un solapamiento clínico destacado con el síndrome de Beckwith-Wiedemann.
8. **Síndrome de Marfan:** Este síndrome consiste en una alteración del tejido conectivo que afecta al esqueleto humano, con elongación de los huesos tubulares, y alteraciones en el sistema cardiovascular y el sistema ocular. Los pacientes suelen ser altos

y estructura delgada, los dedos de las manos y de los pies son extremadamente largos, con cráneo angosto, moderada laxitud articular, dientes apiñados, escoliosis y lordosis torácica. La capacidad intelectual y de aprendizaje son usualmente normales. La esperanza de vida de estos pacientes suele estar mermada por complicaciones cardiovasculares. Este trastorno autosómico dominante es provocado por mutaciones en el gen *FBN1* (15q21), la mayoría de ellas mutaciones puntuales. Se ha definido un síndrome de Marfan tipo II o Loeys Dietz por el hallazgo de mutaciones en los genes *TGFBR1* (9q33) y *TGFBR2* (3p22) en algunos pacientes en los que previamente no se habían encontrado mutaciones afectando al gen *FBN1*, estos pacientes presentan un fenotipo bastante similar al producido por el síndrome de Marfan clásico, aunque no presentan anomalías oculares y su esperanza de vida parece ser menor. El síndrome de Marfan tiene una incidencia de 1 de cada 15.000 recién nacidos.

**9. Síndrome de Macrocefalia-cutis-marmorata-telangiectasia:**

Los pacientes con esta alteración autosómica dominante presentan un cuadro con macrocefalia, retraso mental, telangiectasia congénita, cutis marmorata y sobrecrecimiento, además de otras anomalías como hemihipertrofia, hemangioma del labio y/o philtrum, sindactilia, anomalías del tejido conectivo y retraso del desarrollo (Lapunzina et al., 2004). Se desconoce hasta la fecha la causa genética y por tanto el mecanismo de sobrecrecimiento.

**10. Síndrome de Klinefelter (XXY, XXXY):** Los varones con esta afectación cromosómica tienden a presentar una talla alta. Fenotípicamente son individuos altos y delgados, con piernas relativamente largas, con tendencia hacia la obesidad. En algunos casos, se observa a partir de la pubertad signos de hipogonadismo e infertilidad y un aumento moderado en el

tamaño de los senos. Circunferencia normal de la cabeza. Algunas veces se pueden notar dificultades en el aprendizaje. En las variantes de síndrome de Klinefelter con más de dos cromosomas X, el fenotipo resulta más llamativo con un desarrollo sexual más deficiente y retraso mental acusado. La incidencia de este síndrome se situaría en torno a 1 de cada 1.000 recién nacidos.

- **Otras enfermedades:**

- Hijos de madre diabética → El exceso de azúcar en la corriente sanguínea de la madre tiende a producir niños macrosómicos y, por lo tanto, partos más difíciles. La circunferencia de la cabeza está proporcionada al tamaño del cuerpo. El tamaño del cuerpo y los patrones de crecimiento se hacen normales alrededor del año de edad.
- Neurofibromatosis tipo 1 → Presencia de manchas de nacimiento múltiples de color café, pecas en las axilas, neoplasias cutáneas. Tumores a lo largo de la envoltura nerviosa, algunas veces en los órganos. Pequeños tumores (nódulos de Lisch) en el iris del ojo. La esfera cognitiva-intelectual puede ser normal o limitada. Convulsiones y posible deterioro en el sistema auditivo. Pueden tener la circunferencia de la cabeza ligeramente aumentada. No se espera un crecimiento excesivo y la herencia dominante.
- Acromegalia y Gigantismo Hipofisario → Ambas enfermedades son provocadas por una secreción excesiva de hormona de crecimiento o somatotropina (GH), debida a un adenoma de la glándula pituitaria o hipófisis. Existen además casos originados por hiperplasia del lóbulo anterior hipofisario o adenohipófisis. En algunos casos muy excepcionales la acromegalia puede ser debida a la secreción hormonal ectópica asociada a cáncer de ovario, tiroides, páncreas o broncopulmonar. La enfermedad puede ocurrir aislada o asociada a otros trastornos. Se cree que aproximadamente un 40% de los

adenomas pituitarios tienen mutaciones somáticas mosaicos en el gen *GNAS1* (20q13.2) (Thakker et al., 1993; Hayward et al., 2001). Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, también se han descrito formas familiares de predisposición de baja penetrancia, habiéndose encontrado en algunos pacientes, mutaciones germinales en el gen *AIP* (11q13) (Vierimaa et al., 2006). Los pacientes afectos presentan hipertrofia de las extremidades, talla alta y una facies tosca característica. Además la secreción excesiva de hormona de crecimiento puede acarrear problemas cardiacos, diabetes y envejecimiento avanzado del sistema óseo; no se espera bajo tono ni retraso en el desarrollo. El diagnóstico se realiza en base al cuadro clínico y a través de la demostración de la secreción aumentada de GH.

- Tumor andrenogenital → Anormalidad en una de las glándulas que controlan los ciclos y el crecimiento, o desarrollo de un tumor que imita estas funciones. Hay una excesiva producción hormonal, resultando en un crecimiento anormal en el tamaño, pubertad precoz y envejecimiento avanzado del sistema óseo. La cabeza usualmente está proporcionada al tamaño del cuerpo. No suele haber hipotonía ni retraso en el desarrollo psicomotor.
- Enfermedades de depósito (Sanfilippo, Hurler, Hunter) → Enzimas cruciales que son esenciales están ausentes, causando acumulación de derivados en diferentes órganos incluyendo el cerebro. Inicialmente hay una apariencia y desarrollo normal, seguido por deterioro físico y mental. Alargamiento temprano de la cabeza, crecimiento excesivo. Más tarde, escoliosis, rigidez de las articulaciones, tosquedad en los rasgos físicos, fallos en el crecimiento, cambios en el comportamiento y retraso mental. Los exámenes urinarios y de sangre pueden identificarlo. Herencia recesiva o vinculada a X.
- Lipodistrofia o lipoatrofia de diabetes → La lipodistrofia incluye un grupo infrecuente de anomalías que se caracterizan por la ausencia parcial o generalizada de tejido adiposo desde el nacimiento o la infancia

temprana y una resistencia severa a la insulina. Existen tanto formas generalizadas como parciales. Los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita, también conocida como síndrome de Berardinelli-Seip, suelen presentar gigantismo y una aceleración de la velocidad de crecimiento por desordenes de tipo endocrinológico, elementos acromegaloídes, mandíbula prominente y edad ósea adelantada (Garg et al., 2004). En la lipodistrofia congénita generalizada, se han identificado mutaciones transmitidas de forma autosómica recesiva en los genes *AGPAT2* (9q43.3) y *BSCL2* (11q13), que provocan el trastorno.

- Talla alta constitucional o familiar → La herencia genética individual da como resultado una gran estatura alta y/o una cabeza grande, sin aparentes anomalías de funcionamiento. Algunas veces otros miembros de la familia muestran un patrón similar; de vez en cuando, un miembro particular de una familia ha recibido una mezcla de genes del padre y de la madre, lo cual hace a esa persona excepcionalmente alta, aún en comparación con otros miembros de la familia. No se espera un desarrollo retrasado ni bajo tono muscular.
- Síndrome de Gorlin (carcinoma celular nevoide): Macrocefalia, hidrocefalia ocasional, rostro amplio, frente prominente y cejas y pestañas pobladas, algunas veces encontradas sobre un puente nasal ancho; hipertelorismo medio. Mentón prominente con queratocistitis odontogénica, dientes malformados con tendencia a caries. Hombros caídos y angostos, cambio en las costillas, nudillo del dedo del anillo superficial, envejecimiento normal del sistema óseo. Depósitos de calcio en el cerebro, los ovarios y en otros órganos. Junto con la pubertad aparecen manchas oscuras en la piel con tendencias a cambios cancerosos, aumento de oportunidades para otros tumores. Intelecto usualmente normal. Herencia dominante.

## **7. MANEJO DEL PACIENTE**

Una vez sospechado y/o confirmado el diagnóstico de SS es pertinente tener en cuenta que estos niños requieren de seguimiento prospectivo específico, cada al menos 4 meses, para anticiparse a las probables complicaciones o alteraciones asociadas:

- Desarrollo y conducta
  - Evaluación→ Todo paciente con SS necesita una evaluación exhaustiva cognitiva con el fin de desarrollar un apropiado programa educacional en función de su grado de afectación, así como la evaluación de los aspectos conductuales de estos pacientes (habilidades comunicativas, desarrollo socioemocional, procesos cognitivos, estilo de aprendizaje, capacidad de respuesta al medio, habilidades de juego, las características de su entorno familiar y social)  
Además, habrá que realizar pruebas de audición como en cualquier otro niño no afecto.
  - Tratamiento→ En el área motora, tan pronto como se observe un retraso en el desarrollo motor es imprescindible la intervención fisioterapéutica y/o de terapia ocupacional. En el área comunicativa-lingüística puede ser necesario un logopeda. Para el tratamiento de trastornos de la conducta hay discrepancia entre Europa y USA, puesto que la primera se inclina más a favor de la terapia conductual y la segunda, hacia tratamiento farmacológico.
- Neurología:
  - Evaluación→ es necesario un cuidadoso examen neurológico de base desde el momento mismo del diagnóstico pudiéndose completar el estudio con visitas rutinarias con el neurólogo, puesto que debe realizarse un EEG en caso de que halla evidencia de convulsiones o crisis de ausencia. La realización de

una RM puede ayudar para descartar una hidrocefalia, pero no es necesario como prueba de rutina.

- Tratamiento→ Fisioterapia y terapia ocupacional pueden aportar beneficios en el tratamiento precoz de la hipotonía y posible descoordinación futura.
- Neoplasias:
  - Evaluación→ El hecho de estar aumentado el riesgo de aparición de algunas neoplasias no justifica la realización de cribados ni determinación de marcadores tumorales de rutina.
  - Tratamiento→ Si se identifica una neoplasia, esta será tratada de igual manera que el resto de la población.
- Cardiología:
  - Evaluación→ Inicialmente no está justificado realizar ecocardiogramas de rutina en el SS, aunque podría ser apropiado una evaluación general por parte del cardiólogo en el momento del diagnóstico.
  - Tratamiento→ El manejo de los posibles defectos cardíacos no difiere del resto de la población.
- Oftalmología:
  - Evaluación→ A la vista de las numerosas afectaciones visuales que pueden tener estos pacientes, es necesario acudir al especialista en el momento del diagnóstico, así como en cualquier otro momento en el que el paciente presente dificultades visuales.
  - Tratamiento→ Los métodos estándar para el tratamiento de las disminución de la agudeza visual y del estrabismo son igualmente efectivos.

- Crecimiento y alimentación:
  - Evaluación → La monitorización longitudinal del crecimiento, edad ósea y pubertad, puede ser beneficioso a partir de los 7-8 años ya que puede orientarnos sobre la posible evolución que puede tomar su crecimiento.
  - Tratamiento → No se ha justificado la intervención de Endocrinología durante los primeros 10 años de vida. Es posible que durante los primeros meses de vida sea necesario la utilización de sondas nasogástricas debido a la dificultad para la alimentación que tienen estos pacientes (succión defectuosa, hipotonía, inmadurez)
- Pruebas complementarias:
  - Realizar seguimiento seriado de la glucemia en el período neonatal.
  - Realizar 1 vez al año hemogramas completos (descartar enfermedades linfoproliferativas) y determinación sérica de alfa-fetoproteína, gonadotrofina coriónica y catecolaminas.
  - Realizar ecografías abdominales en forma trimestral para diagnóstico precoz de tumor abdominal oculto hasta por lo menos los 5 años.
  - Realizar estudio de orina completa para detección precoz de tumor de Wilms con frecuencia de al menos 1 vez al año durante los primeros 4 años de vida.
  - Realizar radiografía de tórax anualmente.
  - Realizar ecografía cerebral de base y mientras la fontanela esté permeable.
  - Realizar scanner de abdomen o tórax si existe nefromegalia o imagen sospecha abdominal o torácica.
  - Realizar ecografía abdominal temprana. Con frecuencia pueden hallarse alteraciones renales y debe descartarse neoplasias ante el hallazgo de cualquier imagen sospechosa en abdomen o riñones.

- Es imprescindible contar con una neuroimagen (TAC o RNM cerebral) en los primeros 12 meses de vida para descartarse anomalías anatómicas del SNC.
- A menudo es conveniente realizar un EEG de base, aunque no se hayan detectado convulsiones o ausencias.

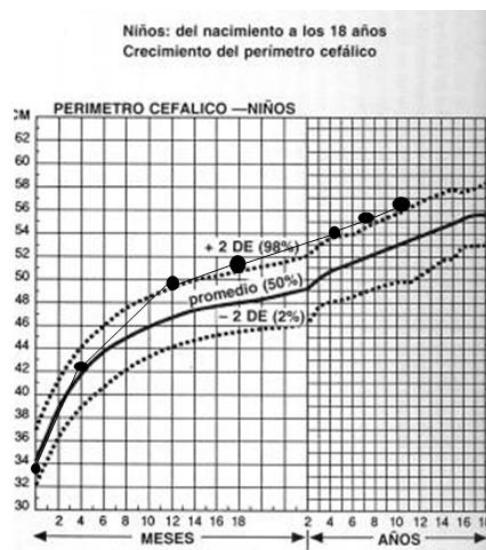
## **8. CASO CLÍNICO**

Varón que acude a Consulta de Pediatría-Genética por vez primera a los 10 meses remitido desde Neonatología por presentar cuadro de sobrecrecimiento con macrocefalia progresiva, plagiocefalia e hipotonía axial, características típicas de un síndrome de sobrecrecimiento, que ya nos hacen orientar el supuesto grupo de enfermedades que puede presentar el paciente.

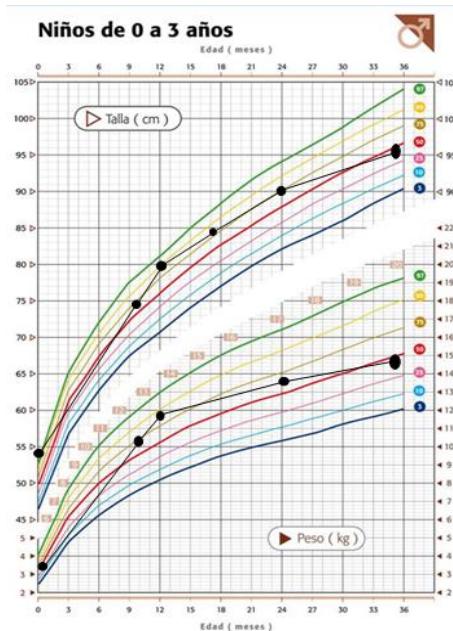
Como antecedentes familiares destaca: abuelo paterno fallecido de cáncer de garganta; abuelo materno con cataratas y arritmias; padre con hiperlaxitud articular; PC materno: 54,3 cm (p25-50), PC paterno: 57,6 cm (p90); y tallas de progenitores normales.

En cuanto a sus antecedentes personales cabe destacar que fue un embarazo controlado de 41 semanas en el que sólo se observó la presencia de una ectasia pélvico-renal en el estudio ecográfico prenatal, lo cual fue indicación de amniocentesis, objetivándose un cariotipo 46, XY normal. El parto se llevó a cabo de manera instrumental mediante fórceps por riesgo de pérdida de bienestar fetal, puesto que la madre tuvo fiebre intraparto y el líquido amniótico estuvo teñido de meconio. El informe de Neonatología muestra un Apgar 7/8, peso al nacer: 3.660 g (p75-90), una longitud de 54 cm (p>90) y PC: 35,5 cm (p75-90). A la exploración física destacaba la presencia de hipotonía e hidrocele bilateral con el resto de la exploración normal. En cuanto al análisis bioquímico sanguíneo se detectó y corrigió una hipocalcemia. La ecografía transfontanelar, el cribado neonatal y las otoemisiones fueron normales.

En nuestra consulta, ante la presencia de una facies característica, que junto a sus antecedentes de hipotonía, un retraso en su desarrollo psicomotor (sostén cefálico a los 9 meses, sedestación a los 10 meses, deambulación 21 meses, retraso manipulativo y del lenguaje y frases cortas a partir de los 2 años de edad) y la clínica compatible con sobrecrecimiento, se decidió llevar un control evolutivo del paciente. A lo largo del tiempo se analizó los percentiles de talla, peso y PC en los que se puede ver cómo el PC aumenta progresivamente, mientras que la talla y el peso se van normalizando, teniendo de esta forma, la clínica cardinal del SS.



4. Perímetrocefálico del paciente



5. Talla y Peso del paciente

El siguiente paso, por tanto, fue solicitar estudios genéticos que incluyeron cariotipo y Síndrome X Frágil, ambos negativos. El estudio genético con la técnica array-CGH identificó una delección en 5q35.3 que incluía parte del gen *NSD1*, dando lugar a una haploinsuficiencia de dicho gen, resultado compatible con el diagnóstico clínico de SS.

Se realizó una RX de mano izquierda que demostró una edad ósea similar a la edad cronológica. Además se solicitaron una ecografía abdominal, estudio oftalmológico y bioquímica sanguínea, todos ellos normales.

Una vez confirmado el diagnóstico de sospecha, se llevó a cabo un control multidisciplinar del paciente:

- Pediatría: se realizó un seguimiento del paciente cada 4-6 meses. A lo largo de estos años el niño presentó una gastroenteritis aguda a los 16 meses que requirió ingreso, una laringitis a los 8 años con tratamiento habitual y se le diagnosticó de TDAH por el que estuvo en tratamiento con *Medikinet* y posteriormente con *Rubifen* (con escaso resultado, por lo que dejó de tomarlo).
- Neuropediatría: se hizo un estudio complementario con una RNM, que descartó una posible dilatación ventricular y un EEG normal.
- Atención Temprana: recibió tratamiento con logopedia, psicomotricidad y psicoterapia, para mejorar el retraso en el lenguaje y el retraso manipulativo. Además requirió apoyo escolar puesto que repitió segundo de primaria debido a su dificultad en el aprendizaje.
- Rehabilitación con Fisioterapia: desde lactante hasta el momento actual, apreciándose una clara mejoría de la torpeza en la marcha y la pobre coordinación típica en estos pacientes.

A fecha de la última revisión del 29/2/2016 el paciente pesa 30.8 kg (p75), mide 134 cm (p25) y tiene un PC de 57 cm (p>97). Presenta macrocefalia con dolicocefalia, con frente amplia, telecanto y facies alargada, paladar ojival, inclinación hacia debajo de ojos y boca. Resto de la exploración física totalmente normal.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agwu JC, Shaw NJ, KirK J et al. Growth in Sotos syndrome. *Arh Dis Child* 1999; 80:339-342.
- Beckwith L and Rodning C. Dyadic processes between mothers and preterm infants: development at ages 2 to 5 years. *Infant Mental Health J* 1996; 17:322– 333.
- Boer L, Kant S, Karperien M et al. Genotype-Phenotype correlation in patients suspected of having Sotos syndrome. *Hormone Res Paediatr* 2004; 62:197-207.
- Boer L, Röder I, Wit JM. Psychosocial, cognitive and motor functioning in patients with suspected Sotos syndrome: a comparison between patients with and without *NSD1* gene alterations. *Developmental Med Child Neurol* 2006; 48:582-588.
- Bradley G, Bodensteiner B, Bruce B, et al. Neuroimaging Findings in Sotos Syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 68:462-465.
- Bravo M, Chacón J, Bautista E et al. Síndrome de Sotos asociado a distonía focal. *Rev Neurol* 1999; 28:971-972.
- Butler MG. Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Sotos syndrome. *Am J Med Genet* 1985; 20:625-629.
- Cecconi M, Forzano F, Milani D et al. Mutation analysis of the *NSD1* gene in a group of 59 patients with congenital overgrowth. *Am J Med Genet Part A* 2005; 134:348-349.
- Cole TR and Huges HE. Sotos syndrome: A study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet* 1994; 31:20-32.

- Chih-Ping C, Shuan-Pei L, Tung-Yao C et al. Perinatal imaging findings on inherited Sotos syndrome. *Prenatal Diagnosis* 2002; 22:887-892.
- Del Valle Domínguez JM. Caracterización molecular del Síndrome de Sotos y estudio de otras causas genéticas de sobrecrecimiento. Tesis Doctoral. Facultad de Biología. Universidad Pompeu i Fabra. Barcelona, 2008.
- Douglas J, Hanks S, Temple IK et al. *NSD1* mutations are the major cause Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in the overgrowth phenotypes. *Am J Med Genet* 2003; 72:132-143.
- Douglas J, Tatton-Brown K, Coleman K et al. Partial *NSD1* deletions cause 5% of Sotos syndrome and are readily identifiable by multiple ligation dependent probe amplification. *J Med Genet* 2005; 42:56-57.
- Fernández Toral J, Álvarez Berciano F, Barreiro Daviña J, Fernández Diego JI y Rodríguez Posada RM. Gigantismo Cerebral (Síndrome de Sotos). Tesis doctoral. Universidad de Oviedo, 2005.
- Gracia Bouthelier R y Lanpunzina P. Riesgo tumoral en los síndromes de sobrecrecimiento. Tesis doctoral. Servicio de Endocrinología y Servicio de Genética Médica del Hospital Universitario La Paz. Madrid, 2001.
- Heitz D, Rousseau F, Devys D et al. Isolation of sequences that span the fragile X and identification of a fragile X related CpG island. *Science* 1991; 251:123-129.
- Höglund P, Kurotaki N, Kytölä S, Miyake N, Somer M and Mastumoto N. Familial Sotos syndrome is caused by novel 1bp deletion of the *NSD1* gene. *J Med Genet* 2003; 40:51-54.
- Imaizumi K, Kimura J, Matsuo M 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.
- Kamimura J, Endo Y, Kurotaki N et al. Identification of eight novel *NSD1* in Sotos syndrome. *J Med Genet* 2003; 40:11-26.
- Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N et al. Haploinsufficiency of *NSD1* causes Sotos Syndrome. *Nat Genet* 2002; 30:365-366.
- Lapunzina P, Arberas C, Fernández MC et al. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. *Rev Hosp Niños Bs As* 1999; 41:110-115.

- Lapunzina P, Echegaray A, Gracia-Bouthelier R et al. Sindrome de Perlman. Presentación de cuatro pacientes y revisión de la literatura. *Rev Hosp Niños Bs As* 2001; 43:155-160.
- Lapunzina P. Other tumors in Sotos Syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 135:225-228.
- Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: A comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137:53-71.
- Melchior L, Schwartz M, Duno M. dHPLC screening of the *NSD1* gene identifies nine novel mutations-summary of the first 100 Sotos syndrome mutations. *Ann Hum Genet* 2005; 69:222-226.
- Opitz JM, Weaver DW, Reynolds JF et al. The syndrome of Sotos and Weaver: Reports and review. *Am J Med Genet* 1998; 79:294-304.
- Porteus MH, Narkool P, Neuberg D et al. Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:2026-2031.
- Tatton-Brown K and Nazneen R. Sotos Syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15:264-271.
- Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K et al. Genotype-Phenotype associations in Sotos syndrome: An analysis of 266 individuals with *NSD1* aberrations. *Am J Hum Genet* 2005; 77:193-204.
- Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K et al. Multiple mechanisms are implicated in the generation of 5q35 microdeletions in Sotos syndrome. *J Med Genet* 2005; 2:307-313.