

SÍNDROME DE SOTOS

P Lapunzina

Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Lapunzina P, Síndrome de Sotos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:71-9.

RESUMEN

El síndrome de Sotos (SSo) es una patología autosómica dominante caracterizada por una apariencia facial típica, sobrecrecimiento (talla y circunferencia craneal ≥ 2 desviación estándar (DE) por encima de la media) y con frecuencia algún grado de discapacidad intelectual y/o problemas de aprendizaje. Muchos pacientes con SSo presentan además problemas de comportamiento, anomalías congénitas cardíacas, ictericia neonatal, anomalías renales, escoliosis, y convulsiones.

El SSo es un síndrome de sobrecrecimiento relativamente común, con una incidencia estimada de 1:15.000 nacimientos. Las mutaciones y deleciones de *NSD1*, una histona metiltransferasa implicada en la regulación transcripcional, son las responsables de al menos el 75% de los casos de SSo. La gran mayoría de las anomalías del gen *NSD1* son *de novo*, y hay algunos casos que son familiares. El riesgo de recurrencia en progenitores normales es muy bajo.

SOTOS SÍNDROME

ABSTRACT

Sotos syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by overgrowth, a typical facial appearance and some degree of mental impairment or learning difficulties. Most patients also present behavioural problems, congenital heart defects, neonatal jaundice, renal anomalies, scoliosis and seizures. Sotos syndrome is a relatively common overgrowth syndrome, with an estimated frequency of 1:15,000 births. Mutations and deletions of the *NSD1* gene are responsible of about ¾ of Sotos syndrome patients. The majority of the mutations of *NSD1* arises *de novo*, though a some of them are familial. Recurrence risk of parents of children with Sotos syndrome is low (<1%).

INTRODUCCIÓN

El SSo fue descrito por Juan Sotos en 1964¹, quien describió 5 niños con sobrecrecimiento, problemas de aprendizaje y una apariencia fa-

cial característica. La prevalencia del SSo es de aproximadamente 1 en 14.000 nacidos vivos.

El SSo es uno de los síndromes de sobrecrecimiento más frecuentes, siendo probablen-

te el segundo en frecuencia luego del Síndrome de Beckwith Wiedemann.

HALLAZGOS CLÍNICOS

El diagnóstico clínico del SSo puede hacerse si una persona presenta el Gestalt característico, problemas de aprendizaje, y sobrecrecimiento (Tabla 1)²⁻¹⁰. Basándose en el análisis de más de

500 individuos con unas alteraciones del gen *NSD1*, estos hallazgos característicos se hallaron en el 90% de los individuos afectados³⁻⁷. El gestalt facial es uno de los criterios de diagnóstico más específico para el SSo. En manos experimentadas, el gestalt es clásico en pacientes entre el año y los seis años de vida. En niños mayores y adultos, los rasgos faciales, aunque a veces típicos, pueden ser más sutiles³⁻⁵. Los rasgos faciales más típicos incluyen el enrojeci-

Tabla 1. Criterios de diagnóstico clínico del síndrome de Sotos.

Características clínicas observadas en la mayoría de los pacientes (80-100%)

- Macrocefalia
- Dolicocefalia
- Alteraciones estructurales del SNC (ventriculomegalia, cambios de la línea media), frente prominente, línea de implantación del cabello alta
- Coloración rosada de las mejillas y la nariz
- Paladar alto
- Peso y talla incrementados al nacimiento
- Crecimiento acelerado durante la infancia
- Manos y pies exageradamente grandes
- Hipotonía
- Retraso en el desarrollo
- Retraso en el lenguaje

Características observadas en la mayoría (60-80%)

- Edad ósea avanzada (>p97%)
- Erupción prematura de los dientes
- Habilidades motoras finas retrasadas
- Fisuras palpebrales hacia abajo
- Mentón prominente y puntiagudo
- CI en rango normal bajo (>70)
- Dificultades de aprendizaje
- Escoliosis
- Infecciones respiratorias frecuentes
- Trastornos de conducta (ansiedad, depresión, fobias, problemas de sueño, berrinches, irritabilidad, estereotipias, lenguaje inapropiado, hiperactividad)

Características observadas en una minoría (<50%)

- Hiperbilirrubinemia (ictericia)
- Anomalías de la alimentación y reflujo
- Luxación de caderas, pie bot
- Estrabismo y nistagmo
- Disfunción autonómica
- Convulsiones
- Constipación, megacolon
- Cardiopatías

Anomalías ocasionales (<20%)

- EEG anormal
- Intolerancia a la glucosa
- Anomalías tiroideas
- Hemihipertrofia
- Tumores

SNC: sistema ner. CI: cociente intelectual. EEG: electroencefalograma.

miento malar, la escasez de pelo frontotemporal, la frente alta, las fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, el rostro largo y estrecho, y mentón prominente y puntiagudo. La forma facial se conserva en la edad adulta, pero con el tiempo el mentón se torna más cuadrangular y más prominente.

Sobrecrecimiento

Aproximadamente el 90% de los niños tiene una altura y/o circunferencia de la cabeza 2 o más DE por encima de la media³⁻⁸. La talla es alta pero con tendencia a la normalidad en la edad adulta. La macrocefalia esta generalmente presente a todas las edades.

Problemas de aprendizaje

El retraso de las pautas de desarrollo es muy común y las habilidades motoras pueden estar retrasadas debido al gran tamaño de los pacientes, hipotonía, y mala coordinación. El lenguaje también es a veces más tardío (**Tabla 1**)¹¹. La gran mayoría de los individuos afectados tienen algún grado de dificultad intelectual. Sin embargo, la media es muy variable, desde leve (en el que los niños asisten al colegio y es probable que sean independientes en la edad adulta) a grave (en el que durante toda la vida necesitarán la atención y el apoyo de otra persona)^{2,4-7}.

Maduración esquelética

La edad ósea a menudo refleja el crecimiento acelerado. La velocidad de crecimiento está adelantada en el 75% -80% de los niños prepúberes, pero tiende a normalizarse con la edad.

Anomalías cardíacas

Aproximadamente el 20% de las personas tienen anomalías cardíacas que varían en gravedad. Se puede observar ductus arterioso per-

sistente, comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV) y algunas anomalías cardíacas complejas. Sólo una minoría requiere intervención quirúrgica.

Neuroimagen

Anomalías de la resonancia magnética nuclear (RMN) o la tomografía computarizada (TC) se observan en la mayoría de las personas con SSo y mutaciones en *NSD1*. La dilatación ventricular (en particular en la región del trigono) es el hallazgo más frecuente, pero puede haber otras anormalidades que incluyan cambios en la línea media (hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso, megacisterna magna, *calvarium septum pellucidum*), atrofia cerebral y cerebelosa y atrofia del vermis¹⁰.

Otros hallazgos

Los recién nacidos pueden tener ictericia (~65%), hipotonía (~75%), y dificultades para la alimentación (~70%). Estas complicaciones tienden a resolverse espontáneamente, pero en una pequeña minoría de los pacientes requieren de alguna intervención.

Alrededor del 15% de los pacientes con una mutación en *NSD1* tienen una anomalía renal de los cuales el reflujo vesicoureteral es el más común.

La escoliosis se observa en alrededor de un 30% de las personas afectadas, rara vez es lo suficientemente graves como para requerir cirugía.

Alrededor de un 25% de las personas con SSo pueden presentar convulsiones en algún momento de sus vidas y algunos requieren terapia farmacológica. Las ausencias, las convulsiones tónico-clónicas, mioclónicas, y convulsiones parciales complejas, han sido comunicados.

Otros hallazgos menos frecuentes son astigmatismo, cataratas, colesteatoma, pérdida de audición, estreñimiento, contracturas, craneosinostosis, criptorquidia, reflujo gastroesofágico, hemangiomas, hemihipertrofia, hidrocele, hipercalcemia, hipermetropía, hipodondia, hipoplasia de uñas, hipospadias, hipotiroidismo, hernia inguinal, miopía, hipoglucemia neonatal, nistagmo, pectus excavatum, fimosis, hiperpigmentación cutánea, hipopigmentación de piel, estrabismo, talipes equinovarus, anomalías vertebrales y sindactilia de los dedos de los pies.

Tumores

Los tumores se producen en aproximadamente el 3% de las personas con SSo e incluyen teratoma sacrococcigeo, neuroblastoma, ganglioma presacra, leucemia linfoblástica aguda, y cáncer de células pequeñas de pulmón¹².

En resumen, las características clínicas más frecuentes (90%) incluyen: gestalt facial característico, problemas de aprendizaje y sobrecrecimiento; otras características (presentes entre el 15%-89%) son problemas de comportamiento, edad ósea avanzada, anomalías cardíacas, anomalías de la RMN/TC craneal, complicaciones neonatales, anomalías renales, escoliosis, y convulsiones. La talla final de adultos tanto en hombres como en mujeres, es alta pero con un rango muy amplio.

MECANISMOS DE HERENCIA Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

El SSo se hereda de forma autosómica dominante. Más del 95% de las personas tienen una mutación de novo. Si ninguno de los padres de un paciente presenta SSo, el riesgo pa-

ra los hermanos del propósito es bajo (<1%). El riesgo para la descendencia de los individuos afectados es de 50%. Los estudios prenatales pueden realizarse para los embarazos de alto riesgo cuando se ha hallado el mecanismo molecular responsable (deleción o mutación del gen *NSD1*).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha del SSo se establece habitualmente por la combinación de hallazgos clínicos y las pruebas genéticas moleculares. El gen *NSD1* es el único gen conocido actualmente y responsable de la patología. En alrededor del 80-90% de las personas con SSo se ha hallado una mutación o deleción del gen *NSD1*.

Diagnóstico de laboratorio

Ante la sospecha diagnóstica de un SSo debe considerarse el estudio genético para confirmar el diagnóstico clínico y proporcionar información sobre riesgo de recurrencia. Si no existe la posibilidad de realizar un diagnóstico molecular del SSo las radiografías de edad ósea y la RMN de cerebro pueden ayudar para apoyar el diagnóstico.

Estudios citogenéticos

La mayoría de las personas afectadas no tienen anomalías en el cariotipo. Rara vez, una anomalía citogenética (como el hallazgo de una translocación 5q35) resulta en SSo¹³.

Características del gen *NSD1*

NSD1 consta de 22 exones codificantes. Se han identificado muchos polimorfismos. Más de 100 mutaciones patógenas han sido publicadas. Existen datos limitados en relación con

las funciones de la histona-lisina N-metiltransferasa, H3 lisina-36 y H4 lisina-20 específicas (NSD1), una proteína de 2696 aminoácidos. Se expresa en el cerebro, riñón, músculo esquelético, bazo, timo y pulmón. La proteína NSD1 contiene al menos 12 dominios funcionales entre ellas dos nucleares, dominios de la interacción del receptor (NID-L y L + NID), dos dominios prolina-triptófano-triptófano-prolina (PWWP), cinco homeo dominios (PHD), y un conjunto (su^(var)3-9, potenciador de zeste, tri-thorax) de dominio. El más distintivo de estos dominios el dominio SET (SET-asociados CyS-ricos), que se encuentran en la histona metiltransferasa. Los receptores nucleares de NSD1, NID-L, y NID + L son similares a los que se encuentran en corepresores y coactivadores (Huang *et al* 1998). La presencia de estos dominios distintivos en NSD1 sugiere que es una histona metiltransferasa que actúa como un factor transcripcional intermediario¹⁴.

Estudios genético-moleculares

El gen *NSD1* es el único gen conocido actualmente responsable del SSo. Existen variaciones en la distribución epidemiológica de las mutaciones puntuales y deleciones del gen *NSD1*. Entre los individuos de origen europeo con diagnóstico de SSo, la detección de mutaciones puntuales intragénicas es alta (entre el 40% -80%²⁻¹⁰). Esta variabilidad en la tasa de detección refleja los diferentes criterios de elegibilidad para el estudio. En contraste, tanto los estudios de Tatton-Brown como el de Turkmen^{3,6,12} presentan una tasa de detección de al menos el 90% en los individuos en los cuales el diagnóstico clínico de SSo ha sido realizado por médicos con experiencia en esta patología³⁻⁶. Por el contrario, en la población asiática (principalmente japoneses) las mutaciones intragénicas representan una

minoría (~12%) y son mucho más frecuentes las deleciones¹⁵.

Análisis de la microdelección 5q35

Entre los pacientes con hallazgos clásicos del SSo, alrededor del 50% de las personas de etnia japonesa¹⁵ y el 10-15% de los europeos presentan una microdelección 5q35 que abarca *NSD1*³⁻⁶. La mayoría son generados por recombinación homóloga no-alélica entre homólogos por *low copy repeats*^{2,3,6,7,15}. Las microdeleciones pueden ser detectada tanto por hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) como por amplificación dependiente de ligasa de múltiples sondas (MLPA)^{3-6,10}. EL MLPA ha resultado de utilidad para las deleciones parciales o más pequeñas que no se visualizan por medio de FISH.

Las deleciones parciales del gen *NSD1* (la deleción de uno o varios exones) son responsables de aproximadamente un 5% de los casos de SSo¹⁶. El ensayo de MLPA que incluye sondas para todos los exones, se puede utilizar para detectar estas anomalías. Las deleciones que comprometen uno o dos exones son comunes, probablemente debido a la alta densidad de secuencias Alu de esta región.

Mutaciones de *NSD1* en otras patologías

En algunos casos se han observado alteraciones del gen *NSD1* asociado a otras condiciones clínicas con solapamiento fenotípico con el SSo. Se han reportado mutaciones en una familia con macrocefalia, talla alta, y una inteligencia normal¹⁷; una persona con síndrome de Nevo¹⁸; dos personas con Beckwith-Wiedemann⁸, y 6 pacientes con síndrome de Weaver⁷.

El síndrome de Weaver y el SSo muestran un mayor solapamiento en la infancia, y en algu-

nas de las personas con síndrome de Weaver con mutaciones en el gen *NSD1*, el fenotipo clínico en la edad adulta tiende a ser bastante clásico del SSo^{2,3,5,6}.

El paciente con una microdelección 5q35 y fenotipo de Nevo comunicado por Kanemoto *et al*¹⁸ presenta muchas características clínicas compatibles con un diagnóstico de síndrome de Sotos.

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Se ha demostrado que en general las personas con un microdelección tienen menos sobrecrecimiento y más dificultades de aprendizaje que los individuos con una mutación intragénica^{3,4,7,8}. Estas correlaciones no son evidentes entre las mutaciones intragénicas y las microdelecciones para otras características clínicas asociadas con el SSo. Además, no se observaron correlaciones entre el tipo de mutación intragénica (missense vs nonsense) y el fenotipo o entre la posición de la mutación (5' vs 3') y el fenotipo⁷⁻⁹.

La expresividad del SSo es muy variable. Las personas con la misma mutación, incluso dentro de la misma familia, pueden estar afectados de manera diferente⁷⁻⁹.

MANEJO DE LOS PACIENTES

La derivación a especialistas en genética para la evaluación, seguimiento y asesoramiento de los pacientes con SSo es mandatoria.

Los pacientes pueden presentar alteraciones del aprendizaje, retraso motor, problemas de

comportamiento, anomalías cardíacas, renales, escoliosis, convulsiones, y otros hallazgos clínicos diversos que requieren la atención de otros especialistas. La evaluación periódica de los pacientes contempla el examen anual para los niños más pequeños. Algunos pacientes deben ser evaluados con mayor periodicidad, ya que algunos pacientes pueden presentar complicaciones médicas. Es importante informar a las personas afectadas y sus familias con respecto a la historia natural, tratamiento, el modo de herencia, los riesgos genéticos para otros miembros de la familia y el consejo genético para los adultos con respecto a riesgos para la descendencia.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SOTOS

Una vez sospechado y/o confirmado el diagnóstico de SSo es pertinente tener en cuenta que estos niños requieren de seguimiento prospectivo específico, para anticiparse a las probables complicaciones o alteraciones asociadas. Por ello, sugerimos:

- En el período neonatal inmediato esté pendiente de la hipotonía. Puede haber problemas de succión o mayor tendencia a las hipoglucemias. Un porcentaje menor de neonatos puede requerir alimentación por sonda nasogástrica.
- Puede haber hiperbilirrubinemia con más frecuencia que en la población general.
- Realizar examen físico completo incluyendo evaluación abdominal completa en la primera evaluación o consulta.

- Continuar los exámenes clínicos detallados incluyendo palpación abdominal rigurosa cada al menos 4 meses.
- Evaluar con frecuencia la columna vertebral, ya que la escoliosis es muy frecuente.
- Realizar ecografía abdomino-renal temprana. Con frecuencia pueden hallarse alteraciones renales. Debe descartarse neoplasias ante el hallazgo de cualquier imagen sospechosa en abdomen o riñones.
- Consignar peso, talla y perímetro cefálico en cada consulta. Realizar una curva en cada uno de estos parámetros.
- Es imprescindible contar con una neuroimagen (TAC o RMN cerebral) en los primeros 12 meses de vida. Deben descartarse anomalías anatómicas del SNC.
- A menudo es conveniente realizar un EEG de base, aunque no se hayan detectado convulsiones o ausencias.
- Evaluar la alimentación tanto en cantidad como en calidad.
- Considerar evaluación neurológica si persiste hipotonía u otro signo de alteraciones de la maduración psicomotora.
- 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.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

- Realizar seguimiento cercano y seriado de la glucemia en el período neonatal.
- Realizar cariotipo de alta resolución y estudios moleculares del gen *NSD1*.
- 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.
- Considerar consulta de asesoramiento genético con el genetista. Eventualmente se completarían los estudios con tests moleculares al niño y sus padres.
- Soporte educacional y psicológico de la familia.
- Si presenta retraso psicomotor comenzar con estimulación temprana.
- Considerar consultas con los especialistas en Neurología y Ortopedia.

OTROS ASPECTOS

BIBLIOGRAFÍA

1. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, Crawford JD, Talbot NB. Cerebral gigantism in childhood. A syndrome of excessively rapid growth and acromegalic features and a non progressive neurological disorder. *N Engl J Med*. 1964;271: 109-16.
2. Rio M, Clech L, Amiel J, Faivre L, Lyonnet S, Le Merrer M *et al*. Spectrum of NSD1 mutations in Sotos and Weaver syndromes. *J Med Genet*. 2003;40:436-40.
3. Turkmen S, Gillessen-Kaesbach G, Meinecke P, Albrecht B, Neumann LM, Hesse V *et al*. Mutations in NSD1 are responsible for Sotos syndrome, but are not a frequent finding in other overgrowth phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11:858-65.
4. Cecconi M, Forzano F, Milani D, Cavani S, Baldo C, Selicorni A *et al*. Mutation analysis of the NSD1 gene in a group of 59 patients with congenital overgrowth. *Am J Med Genet A*. 2005; 134:247-53.
5. Faravelli F. NSD1 mutations in Sotos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005; 137:24-31.
6. 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.
7. 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.
8. Baujat G, Rio M, Rossignol S, Sanlaville D, Lyonnet S, Le Merrer M *et al*. Paradoxical NSD1 mutations in Beckwith-Wiedemann syndrome and 11p15 anomalies in Sotos syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004;74:715-20.
9. Cole TR, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet*. 1994;31:20-32.
10. Waggoner DJ, Raca G, Welch K, Dempsey M, Anderes E, Ostrovnya I *et al*. NSD1 analysis for Sotos syndrome: insights and perspectives from the clinical laboratory. *Genet Med*. 2005;7:524-33.
11. Ball LJ, Sullivan MD, Dulany S, Stading K, Schaefer GB. Speech-language characteristics of children with Sotos syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;136:363-7.
12. Tatton-Brown K, Rahman N. Clinical features of NSD1-positive Sotos syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2004;13:199-204.
13. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, Masuno M, Kondoh T, Nagai T *et al*. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet*. 2002;30:365-6.
14. Kurotaki N, Harada N, Yoshiura K, Sugano S, Nii-kawa N, Matsumoto N. Molecular characterization of NSD1, a human homologue of the mouse *Nsd1* gene. *Gene*. 2001;279:197-204.
15. Kurotaki N, Harada N, Shimokawa O, Miyake N, Kawame H, Uetake K *et al*. Fifty microdeletions among 112 cases of Sotos syndrome: low copy repeats possibly mediate the common deletion. *Hum Mutat*. 2003;22:378-87.
16. Douglas J, Tatton-Brown K, Coleman K, Guerrero S, Berg J, Cole TR *et al*. Partial NSD1 deletions cause 5% of Sotos syndrome and are readily identifiable by multiplex ligation dependent probe amplification. *J Med Genet*. 2005;42: e56.

17. van Haelst MM, Hoogeboom JJ, Baujat G, Bruggenwirth HT, Van de Laar I, Coleman K *et al.* Familial gigantism caused by an NSD1 mutation. *Am J Med Genet A.* 2005;139:40-4.
18. Kanemoto N, Kanemoto K, Nishimura G, Kamoda T, Visser R, Shimokawa O *et al.* Nevo syndrome with an NSD1 deletion: a variant of Sotos syndrome? *Am J Med Genet A.* 2006;140:70-3.