

CRECIMIENTO EN NIÑOS CON SÍNDROME DE SOTOS

Dres. S. Caino*, A. Moresco**, F. Breitman#, V. Fano*

RESUMEN

El síndrome de Sotos se caracteriza por macrosomía, retraso del desarrollo, rasgos faciales típicos y alteraciones cerebrales. En el año 2002 se identificó al gen responsable de esta patología NSD1, localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35.2-q35.3). El objetivo del trabajo fue describir las curvas de crecimiento de 6 niños con diagnóstico clínico de síndrome de Sotos seguidos en los Servicios de Crecimiento y Desarrollo y Genética del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan. Material y Métodos: Se realizó un estudio de serie de casos, retrospectivo, observacional, descriptivo por revisión de historias clínicas, de los datos antropométricos (peso, estatura, perímetro cefálico, longitud tronco, estatura de ambos padres) edad ósea, desarrollo puberal y características clínicas. Se analizaron las curvas de distancia. Se calculó la diferencia de puntaje z de estatura y perímetro cefálico al nacer, 2, 6 años y al final del seguimiento. Resultados: la mediana de peso y longitud corporal al nacer fue estadísticamente mayor que la población argentina ($p < 0,05$). Durante el primer y segundo año de vida se observó aceleración del crecimiento, siendo más evidente en estatura y perímetro cefálico que en peso. Luego de esa edad todos los niños mostraron macrocefalia y el 83% (5/6) alta estatura para la población con crecimiento normal. La mediana de puntaje z de IMC fue 0,61 (r: 0,12/1,80). Todos los niños mostraron tendencia a miembros largos. 67% presentó edad ósea avanzada. Uno de cinco niños mostró inicio puberal temprano: 9,21 años de edad. Conclusiones: La curva de crecimiento de estos seis niños con diagnóstico de síndrome de Sotos muestran un patrón similar. La macrocefalia y alta estatura, presentes a partir de los dos años de edad, fue la principal característica de estos niños. El IMC fue normal en todos los niños.

Palabras Clave: síndrome de Sotos, macrosomía, macrocefalia.

Medicina Infantil 2013; XX: 117 - 121.

ABSTRACT

Sotos syndrome is characterized by overgrowth, developmental delay, peculiar facies, and brain abnormalities. In 2002, NSD1, the gene responsible for this pathology located on the long arm of chromosome 5 (5q35.2-q35.3) was identified. The aim of this study was to describe growth curves in six children with the clinical diagnosis of Sotos syndrome followed-up at the Departments of Growth and Development and Genetics of the Hospital de Pediatría J. P. Garrahan. Material and methods: A retrospective, observational, descriptive study was conducted in a series of patients with Sotos syndrome. Based on the clinical charts the anthropometric data (weight, height, head circumference, trunk length, height of both parents) bone age, pubertal development, and clinical features were evaluated. Distance growth charts were analyzed. Differences of height and head circumference Z-scores were calculated at birth, at 2 and 6 years of age, and at the end of follow-up. Results: Median weight and length at birth were statistically greater than in the general Argentine population ($p < 0.05$). In the first and second year of life growth acceleration was observed, which was more evident in height and head circumference than in weight. After two years of age, all children had macrocephaly and 83% (5/6) had tall stature compared to normal growth in the general population. Median BMI Z-score was 0.61 (r: 0.12-1.80). All children showed a tendency towards having large limbs. Sixty-seven percent had advanced bone age. One of five children developed early puberty at 9.21 years of age. Conclusions: The growth curves of these six children with a diagnosis of Sotos syndrome showed a similar pattern. Macrocephaly and increased height, present since two years of age, were the main features found and BMI was normal in all children.

Key words: Sotos syndrome, macrosomia, macrocephaly.

Medicina Infantil 2013; XX: 117 - 121.

* Servicio de Crecimiento y Desarrollo.

** Servicio de Genética.

Ex Coordinadora del Sector de Mediano Riesgo. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Correspondencia: Silvia Caino. email: scaino@garrahan.gov.ar
TE 4308 4300 interno 1501

INTRODUCCION

El síndrome de Sotos (OMIM 117550) fue descrito por primera vez en 1964 cuando Juan Sotos, médico endocrinólogo, define junto a sus colegas las peculiaridades de cinco pacientes que presentaban sobrecrecimiento, retraso del desarrollo, facies

peculiar y alteraciones cerebrales^{1,2,3}. En 1994 Cole y Hughes⁴, basados en el análisis de 41 casos típicos, delinearon los tres criterios clínicos mayores que definen este síndrome: 1) sobrecrecimiento (talla y circunferencia craneana ≥ 2 desvíos estándar (DE) por encima de la media) con edad ósea avanzada, 2) rasgos faciales típicos y 3) algún grado de discapacidad intelectual y/o problemas del aprendizaje. En el año 2002 se identificó al gen responsable de esta patología NSD1, localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35.2-q35.3). Este gen codifica para una histona metiltransferasa involucrada en la regulación de la cromatina^{5,6}. En el año 2005 Tatton-Brown y col⁵ revisaron las características clínicas de 239 pacientes con fenotipo de síndrome de Sotos y alteraciones en el gen NSD1 y confirmaron que los signos clínicos cardinales (presentes en el 90% de estos pacientes) eran: sobrecrecimiento, dismorfias faciales y trastornos del aprendizaje o del desarrollo, descriptos previamente por Cole y Hughes como criterios mayores.

Investigaciones posteriores mostraron que el 80 a 90% de las personas con signos clínicos de síndrome de Sotos presentan mutaciones en el gen NSD1 o microdeleciones en 5q35 que abarcan NSD1. Si bien la mayoría de los casos descriptos son esporádicos, más del 95% de las personas tiene una mutación de novo, se han reportado casos familiares con un patrón de herencia autosómica dominante^{5,6}.

A pesar que la prevalencia exacta del síndrome de Sotos se desconoce, es uno de los síndromes de sobrecrecimiento más frecuentes, el segundo en frecuencia luego del síndrome de Beckwith Wiedemann, siendo su incidencia estimada en 1:15.000 nacidos vivos⁷.

El objetivo del trabajo fue describir las curvas de crecimiento de 6 niños con diagnóstico de síndrome de Sotos seguidos en los Servicios de Crecimiento y Desarrollo y Genética del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio de serie de casos, retrospectivo, observacional, descriptivo por revisión de historias clínicas, de las características clínicas y datos antropométricos de 6 niños con diagnóstico de síndrome de Sotos seguidos en el consultorio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Garrahan.

El diagnóstico clínico fue realizado por el Servicio de Genética del hospital en base a la presencia de los signos cardinales (sobrecrecimiento, dismorfias faciales y trastornos del aprendizaje o del desarrollo), mayores (trastornos de conducta, edad ósea avanzada, anomalías cardíacas, renales y del SNC, hiperlaxitud articular, antecedentes de pre-eclampsia materna, complicaciones neonatales, escoliosis y convulsiones) y signos asociados (presentes en

forma ocasional tales como cataratas, astigmatismo, miopía, hipoacusia, criptorquidia, hidrocele, hernia inguinal, constipación, craneostenosis, etc) según lo descripto por Tatto-Brown^{5,6,8,9}. En todos los pacientes se había descartado previamente por estudio molecular Síndrome de Fragilidad del X, que es uno de los principales diagnósticos diferenciales del Síndrome de Sotos.

Las mediciones de peso, estatura, estatura sentada y perímetro cefálico fueron realizadas en el laboratorio de antropometría del servicio de Crecimiento y Desarrollo en forma periódica, con un intervalo entre 6 meses a 1 año. Los datos antropométricos de nacimiento y previos a la primera consulta al servicio fueron obtenidos de la libreta sanitaria de los pacientes. Las mediciones fueron obtenidas según las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría¹⁰.

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) mediante la siguiente fórmula: peso (kg)/talla² (cm). Todas las mediciones antropométricas fueron transformadas en puntaje z utilizando el método LMS¹¹. Para peso y estatura se utilizaron los estándares Argentinos¹², para perímetro cefálico e IMC los estándares de OMS/NCHS¹³. Para la relación estatura/estatura sentada se utilizaron los estándares Británicos¹⁴. La edad ósea fue calculada según el método de TW II con una radiografía de mano izquierda¹⁵. El desarrollo puberal fue evaluado siguiendo los estadios puberales de Tanner¹⁶. Además se midió la estatura de ambos padres y se calculó el puntaje z de estatura del niño ajustado a los padres según la siguiente fórmula: puntaje z del niño - (puntaje z de la madre + puntaje z del padre/2).

Se analizaron las curvas de distancia de peso, estatura y perímetro cefálico. La diferencia de puntaje z de estatura y perímetro cefálico durante el seguimiento fue calculado en cuatro momentos: al nacer, 2 años (entre el año y los 2 años), 6 años (entre los 5 y 6 años) y al final del seguimiento (última consulta al servicio).

Además se describieron las características clínicas de cada uno de los pacientes.

RESULTADOS

La Tabla 1 resume las características clínicas de los seis niños con diagnóstico clínico de síndrome de Sotos. La mediana de edad de diagnóstico fue 2,74 años (rango= 1.9 y 6.8 años). Todos los niños presentaron los signos cardinales excepto un niño que mostró estatura normal pero con macrocefalia. De los signos mayores el 67% presentó edad ósea avanzada, 67% anomalías del SNC, 50% trastornos de conducta, 33,3% convulsiones, 16,7% anomalías cardíacas, complicaciones neonatales, anomalías renales y escoliosis. Un niño mostró como signos asociados estrabismo divergente e hipoacusia neurosensorial bilateral (NS bilateral).

TABLA 1: CARACTERISTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 | Caso 5 | Caso 6 | Total |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Signos cardinales | | | | | | | |
| Facies característica | x | x | x | x | x | x | 6/6 |
| Dificultad aprendizaje/RM | x | x | x | x | x | x | 6/6 |
| Sobrecrecimiento | x | x | x | x | x | x* | 6/6 |
| Signos mayores | | | | | | | |
| Trastornos conducta | x | - | x | - | x | - | 3/6 |
| EO avanzada | x | - | x | x | x | - | 4/6 |
| Anomalías cardíacas | - | - | - | x | - | - | 1/6 |
| Anomalías SNC | X (1) | - | X (4) | - | x (4) | x (5) | 4/6 |
| Hiperlaxitud articular/ pie plano | X | - | - | - | - | - | 1/6 |
| Pre-eclampsia materna | - | - | - | - | - | - | - |
| Complicaciones neonatales | - | X (3) | - | - | - | - | 1/6 |
| Anomalías renales | X (2) | - | - | - | - | - | 1/6 |
| Escoliosis | - | - | - | x | - | - | 1/6 |
| Convulsiones | x | - | - | - | - | x | 2/6 |
| Signos asociados | | | | | | | |
| Estrabismo divergente. Hipoacusia NS bilateral | | | | | | | |

La Figura 1 muestra la curva de crecimiento de: a) peso, b) estatura y c) perímetro cefálico de los niños a lo largo de su seguimiento. La mayoría de los niños presentaron peso, perímetro cefálico y longitud corporal al nacer entre el percentil 50 y 97. Un único niño mostró alto peso para la edad gestacional (puntaje z: +2,49). Durante el primer y segundo año de vida se observó aceleración del crecimiento, siendo más evidente en estatura y perímetro cefálico. Luego de esa edad todos los niños mostraron macrocefalia y el 83% (5/6) alta estatura para la población con crecimiento normal. La estatura a la última consulta fue alta para la población, excepto en un niño de 4 años de edad (indicado con una flecha en la parte A de la Figura) que mostró estatura normal (centilo 50). La curva de peso (parte B) mostró aceleración del mismo durante los primeros años de vida, pero en promedio el puntaje z de peso fue menor que el de la estatura en todos los niños. La mediana de puntaje z de IMC fue 0,61 (r: 0,12/1,80).

La Tabla 2 resume el puntaje z de estatura y perímetro cefálico en cuatro momentos de su seguimiento: al nacer, a los 2 y 6 años de edad y a la última consulta. El rango de edad gestacional al

nacer fue 37 a 42 semanas. La mediana de puntaje z de peso, longitud corporal y perímetro cefálico al nacer fue 0,35 (r: -1,08/2,49), 0,54 (-0,01/1,93) y 0,45 (-0,31/1,6) respectivamente. La mediana de peso y longitud corporal al nacer fue estadísticamente mayor que la población argentina ($p < 0,05$). El 25% (2/4), 40% (2/5) y 16,7% (1/6) de los niños mostraron perímetro cefálico, longitud corporal y peso al nacer mayor a +1,5 DE respectivamente. A la edad de dos años 5 de cinco niños mostraron macrocefalia y 83,3% (5/6) alta estatura, manteniendo el puntaje z hasta la última consulta. La mediana de edad a la última consulta fue 10,08 años (r: 3,96 – 11,59) y la mediana de puntaje z de estatura y perímetro cefálico fue 2,94 (r: 0,66 / 4,26) y 3,08 (r: 2,27 / 3,55) respectivamente.

A la última consulta el 100% (4/4) de los niños mostraron alta estatura para los padres. El promedio de puntaje z de estatura ajustado para padres fue 3,77 (r: 2,93 / 4,23). Uno de cinco niños mostró inicio puberal temprano, a los 9,21 años de edad. Todos los niños mostraron tendencia a miembros largos. La relación tronco/miembros a la última consulta se ubicó entre los centilos 3 y 50.

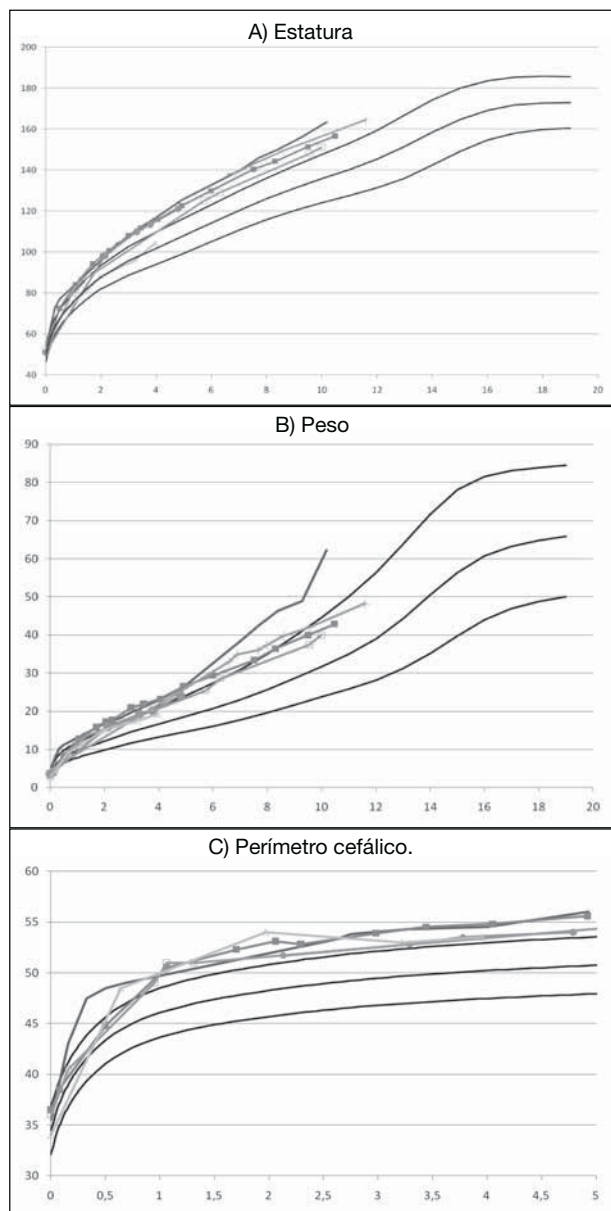


Figura 1: Curva de crecimiento de niños con síndrome de Sotos. A) Estatura. B) Peso. C) Perímetro cefálico.

DISCUSION

Presentamos la curva de crecimiento de peso, estatura y perímetro cefálico de seis niños con diagnóstico clínico de síndrome de Sotos seguidos en los servicios de Crecimiento y Desarrollo y Genética del Hospital.

La longitud corporal y el peso de nacimiento fueron significativamente mayores que la población argentina de referencia. Al igual que lo reportado por otros autores la mediana de longitud corporal fue mayor que la de peso al momento del nacimiento. Si bien en nuestra muestra la mediana de peso, longitud corporal y perímetro cefálico al nacer, fue algo menor que lo reportado por otros autores¹⁷.

Coincidimos con otros autores en observar un incremento acelerado de peso, estatura y perímetro cefálico en los primeros dos años de la vida con un crecimiento posterior normal, siendo mayor la estatura que el peso a todas las edades. Luego de los dos años de edad todos los niños mostraron macrocefalia y la mayoría (5/6) alta estatura para la población y para padres⁶. El único niño que mostró una estatura normal para la población (centilo 50) tenía una mamá con baja estatura: 145 cm, no contamos con datos de la estatura del papá para evaluar si el niño era alto para padres.

Se ha descrito que la estatura final de estos niños se normaliza a la edad adulta asociado a una edad ósea adelantada, persistiendo la macrocefalia. Por la edad de nuestros pacientes no contamos aun con este dato. La edad ósea fue adelantada en el 67% de los niños, algo menor a lo reportado por otros autores¹⁷.

A diferencia de lo observado por Agwu JC y col no encontramos alteración en las proporciones corporales (relación tronco miembros menor al centilo 3) en estos niños pero observamos una tendencia a presentar miembros largos, dado que la relación tronco/ miembros se ubicó entre los centilos 3 y 50 en todos los pacientes¹⁷.

TABLA 2: PUNTAJE Z DE ESTATURA Y PERIMETRO CEFALICO AL NACER, 2, 6 AÑOS Y ULTIMA CONSULTA.

| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4* | Caso 5 | Caso 6 |
|----------------------------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|
| Estatura Nacimiento | 1.91 | 0.54 | 0.40 | -0.01 | 1.93 | |
| 2 años | 3.21 | 2.89 | 3.82 | | 2.25 | 0.17 |
| 6 años | 3.32 | 3.24 | 3.86 | 4.05 | 2.70 | |
| Última consulta | 2.90 | 3.24 | 4.26 | 2.97 | 2.47 | 0.66 |
| PC | | | | | | |
| Nacimiento | 1.60 | | -0.31 | | 1.21 | -0.36 |
| 2 años | 3.48 | 2.38 | 3.47 | | 3.08 | 4.26 |
| 5 años | 3.28 | 2.26 | 3.55 | | | 2.27 |

(*) Este niño mostró macrocefalia pero contamos con datos de perímetro cefálico a partir de los 6 años de edad.

En un niño observamos pubertad temprana. Este signo fue descrito con mayor frecuencia en niñas, respecto Cole y col mostró que 3 de 4 mujeres adultas habían presentado la menarca antes de los 11 años y 3 meses de edad y 1 de 7 varones habían iniciado pubertad antes del centilo 10^o.

El 100% de nuestros pacientes mostraron los rasgos faciales típicos: la forma de la cabeza como una pera invertida con dolicocefalia y frente alta, el cabello escaso en la región frontotemporal, las hendiduras palpebrales inclinadas hacia abajo, el rostro largo y estrecho. Estos signos están presentes desde el nacimiento pero se hacen más evidentes entre el año y los 6 años de edad, en niños mayores y adultos pueden ser más sutiles. El mentón al nacimiento es pequeño, en la niñez es puntiagudo y en el adulto es prominente y cuadrado⁶.

Todos los niños mostraron algún grado de dificultad en el aprendizaje y/o retardo mental. El retraso de las pautas de desarrollo se ha descrito como un signo muy común en estos niños. Las habilidades motoras pueden estar retrasadas debido a la macrosomía, hipotonía y mala coordinación. El lenguaje también es a veces más tardío. La gran mayoría de los individuos afectados tienen algún grado de dificultad intelectual. Sin embargo, la media es muy variable, desde leve a grave⁹.

Los signos mayores descritos que mostraron nuestros pacientes fueron: edad ósea adelantada (4/5), anomalías cardíacas (1/6), complicaciones neonatales (1/6), riñón en herradura (1/6), escoliosis (1/6) y convulsiones (2/6). El porcentaje observado fue semejante a lo descrito en la literatura a excepción de las complicaciones neonatales y la edad ósea adelantada que en nuestra serie fue menor. Se describen anomalías congénitas cardíacas en el 20% de los casos, tales como: ductus arterioso persistente, CIA, CIV y menos frecuentemente anomalías cardíacas complejas, anomalías del SNC siendo la más frecuente dilatación ventricular (también pueden presentar cambios en la línea media como hipoplasia o agenesia del cuerpo caloso, megacisterna magna y cavum del septum pellucidum, atrofia cerebral y cerebelosa), 25% convulsiones, anomalías renales y escoliosis. Los recién nacidos afectados pueden tener ictericia (65%), hipotonía (75%), y dificultades para la alimentación (70%)^{5,18,19}.

Otros hallazgos menos frecuentes o signos asociados son: alteraciones oculares tales como estrabismo, astigmatismo, cataratas, miopía, hipermetropía; pérdida de la audición, constipación, craneosinostosis, hemihipertrofia, fimosis, hidrocele, hipospadia, hernia inguinal, hipodondia, alteraciones dermatológicas y de faneras tales como hemangiomas, hipo o hiperpigmentación cutánea,

hipoplasia de uñas y pectum excavatum⁶. En nuestra serie un niño mostró estrabismo divergente e hipoacusia neurosensorial bilateral.

No encontramos en estos pacientes asociación con tumores. El porcentaje de tumores descrito en personas con Síndrome de Sotos es 3% e incluyen tumores sacrococcigeos, teratomas, neuroblastoma, ganglioma presacral, leucemia linfática aguda y cáncer de pulmón.^{4,7,18}

CONCLUSIONES

La curva de crecimiento de estos seis niños con diagnóstico de síndrome de sotos muestran un patrón similar. La macrocefalia y alta estatura fue una característica de estos niños, presentes en la mayoría de ellos, a partir de los dos años de edad. El IMC fue normal en todos los niños.

REFERENCIAS

1. OMIM N° 117550. <http://omim.org>.
2. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, Crawford JD, Talbot NB: Cerebral Gigantism in Childhood. *N Engl J Med* 1964;271:109-116.
3. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin SL. Sotos síndrome en Syndromes of the Head and Neck. Third edition. Oxford University Press. 1990; 332-336.
4. Cole TR, Hughes H: Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet* 1994; 31: 20-32.
5. 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.
6. Tatton-Brown K, Cole T, Rahman N. Sotos Syndrome. *Gene Reviews*. Last update March 8, 2012.
7. Geneviève Baujat, Valérie Cormier-Daire: Sotos syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 36. Published online 2007 September 7. doi: 10.1186/1750-1172-2-36
8. Tatton-Brown K, Rahman N: Clinical features of NSD1-positive Sotos syndrome. *Clin Dysmorphol* 2004; 13: 199-204.
9. Tatton-Brown K, Rahman N. Sotos síndrome. *European Journal of Human Genetics* 2007; 15: 164-271.
10. Comité de Crecimiento y Desarrollo. Guías para la evaluación del Crecimiento. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2001.
11. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992; 11:1305-1319.
12. Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, Cole TJ. [Growth references for weight and height for Argentinian girls and boys from birth to maturity: incorporation of data from the World Health Organisation from birth to 2 years and calculation of new percentiles and LMS values]. *Arch Argent Pediatr*. 2009 Apr;107(2):126-33.
13. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-length, weight for height and body mass index-for-age: methods and development. Ginebra: WHO 2006. Disponible en: http://www.who.int/entity/childgrowth/publications/technical_report_pub/en/index.html
14. Tanner JM. Physical Development en: Forfar, Arneill. *Textbook of Pediatrics*. Londres: Churchill, Livingstone, 1973.
15. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Valoración de la maduración esquelética y predicción de la talla adulta (Metodo TW2). Segunda edición. Ancora SA, 1988.
16. Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell. 1962.
17. Agwu JC, Shaw NJ, Kirk J, Chapman S, Ravine D, Cole TRP. Growth in Sotos syndrome. *Arch. Dis. Child* 1999; 80: 339-342.
18. Cohen MM, neri G, Weksberg R. Sotos Syndrome en Overgrowth syndrome. Oxford University Press 2002; 51-58.
19. Schaefer GB, Bodensteiner JB, Buehler BA, Lin A, Cole TR: The neuroimaging findings in Sotos syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 68: 462- 465.