

Actualización del hipercrecimiento

J.F. Sotos

The Ohio State University. Jefe de la Sección de Endocrinología Pediátrica y Metabolismo. Children's Hospital, Columbus, Ohio, USA.

INTRODUCCIÓN

Las observaciones disponibles hoy en día sobre las anomalías caracterizadas por hipercrecimiento o velocidad de crecimiento excesiva, complementan las obtenidas en pacientes con hipocrecimiento armónico, ilustrando la complejidad del crecimiento humano y el amplio número de genes y factores reguladores que intervienen en el desarrollo de un crecimiento normal y proporcionado.

En la tabla 1 se refleja la clasificación etiológica del hipercrecimiento, de acuerdo con los principales factores que regulan el crecimiento (genéticos, nutricionales y hormonales). La mayoría de estos cuadros clínicos son primarios. No obstante, existen casos clínicos aislados de macrosomía que aún son difíciles de clasificar y, por consiguiente, no están incluidos.

En la figura 1 se refleja un algoritmo que puede ser de ayuda en el planteamiento diagnóstico de los pacientes con talla alta.

La etiopatogenia y bases moleculares de las anomalías que cursan con hipercrecimiento son complejas y parcialmente conocidas (tabla 2).

Datos recientes han incluido diferentes factores, previamente desconocidos, que resultan importantes para lograr un crecimiento lineal proporcionado. Cuando se analizan los casos disponibles, puede apreciarse un patrón parecido en diversos cuadros clínicos de hipercrecimiento.

GENES "EXTRA" DE CRECIMIENTO

Trisomía X (47,XXX), Síndrome de Klinefelter (XXY) y Varones 47,XYY

Trisomía X (mujeres 47, XXX)

Las pacientes con trisomía X tienden a ser altas. Las mujeres adolescentes y adultas 47,XXX son altas, con talla generalmente en el percentil 90 o superior (171 cm). La trisomía X es la anomalía cromosómica más frecuente, presentando una incidencia de 1:1000 recién nacidos de sexo femenino; 2-3 veces más frecuente que el síndrome de Turner. La causa que explica la existencia de talla alta

es, probablemente, la presencia de un cromosoma X extra. En efecto, la existencia de cromosomas X adicionales parece influenciar la talla. Las correlaciones cariotipo-fenotipo han demostrado que los pacientes con fórmula cromosómica 45,X, síndrome de Turner, o con una delección de uno de sus brazos cortos, 46,XisoXq, son uniformemente bajos. No obstante, se estima que el 20% de los pacientes 45,X/46,XX y el 50% de los sujetos con 45,X/47,XXX presentan una talla normal. Parece, por consiguiente, que la presencia de 2 o 3 cromosomas X en algunas células, conduciría a que el cromosoma X adicional compensase la pérdida de un X o el brazo corto de un X (Xp) en otras células. Además, cuando todas las células presentan 3 cromosomas X, como ocurre en la trisomía X, el 60% de los pacientes muestran una talla por encima del percentil 75. Cada célula posee únicamente un cromosoma X activo. Los cromosomas X adicionales son inactivados y condensados en el cuerpo de Barr. Si todos los genes en el cromosoma X inactivo permanecen inactivos, la ausencia de un X no tendrá expresión fenotípica.

Existen evidencias genéticas y citogenéticas de que la región pseudoautosómica (PAR1), así como otros genes en el brazo corto y en el brazo largo permanecen activos en un cromosoma X inactivo normal. Asimismo, existen algunas evidencias que sugieren que la delección en el extremo de Xp con ausencia de SHOX, podría generar talla baja y que un cromosoma X inactivo adicional, como acontece en el síndrome de Klinefelter y en la trisomía X, con genes de crecimiento activos (SHOX), podría causar talla alta.

Síndrome de Klinefelter XXY

En 1959, se publicó por primera vez la fórmula cromosómica 47,XXY. Todos estos pacientes tienen en común la presencia de al menos 2 cromosomas X y un cromosoma Y, excepto algunas excepciones con 46,XX.

Las anomalías cromosómicas al nacimiento muestran una incidencia en torno a 1:500 a 1:1000. Como se indicó a propósito del síndrome de trisomía X, los genes activos en el cromosoma X inactivo pueden ser responsa-

TABLA 1. Hipercrecimiento (clasificación)

<p>Hipercrecimiento postnatal</p> <p>A. Variantes de la normalidad Talla alta familiar (genético) Maduración familiar acelerada (genético)</p> <p>B. Nutricional Sobrenutrición (obesidad)</p> <p>C. Hormonal</p> <ol style="list-style-type: none"> Exceso de hormona de crecimiento Gigantismo hipofisario – Adenoma hipofisario – Síndrome de McCune-Albright – Adenomatosis endocrina múltiple (MEN-1) Adenomas ectópicos (esfenoides-cavidad nasal) Exceso de hormona liberadora de hormona de crecimiento – Gangliocitomas intracraneales – Tumores extracraneales (carcinoide, islotes pancreáticos, adenoma bronquial, etc.) ¿Exceso de factor de crecimiento? Acromegaloidismo Hipertirodismo Hiperinsulinismo Lipodistrofia Exceso prepuberal de hormonas sexuales Pubertad precoz isosexual Andrógenos o estrógenos adrenales Andrógenos o estrógenos gonadales Deficiencia de hormonas sexuales o insensibilidad a su efecto: Eunucoidismo – Masculino-Hipogonadotrópico Deficiencia testicular – Femenino-Hipogonadotrópico Ausencia de ovarios Resistencia a estrógenos y deficiencia de aromatasa Falta de respuesta a los andrógenos Disgenesia gonadal XY (síndrome de Swayer) Deficiencia de 17-hidroxilasa XY Deficiencia de glucocorticoides familiar 	<p>D. Genético</p> <ol style="list-style-type: none"> Alteraciones cromosómicas: Trisomía X (47,XXX femenino) Síndrome de Klinefelter XXY, XXYY Síndrome XYY Cromosoma X frágil Trisomía 8, mosaicismo – Trisomía 8p Síndromes y otros: Síndrome de Marfan Síndrome de Beals (CCA) Homocistinuria Síndrome de Beckwith-Wiedemann Hipercrecimiento somático (H19) Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel Síndrome de Sotos Síndrome de Weaver Neurofibromatosis tipo I Síndrome de Bannayan- Riley- Ruvalcaba Síndrome de Partington Síndrome de Nevo Síndrome de Elejalde Síndrome de Teebi <p>Hipercrecimiento prenatal</p> <p>Hijo de madre diabética Lactantes gigantes Síndrome de Beckwith-Wiedemann Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel Lipodistrofia Síndrome de Sotos Síndrome de Weaver Síndrome de Nevo Síndrome de Marshall-Smith Síndrome de Perlman Síndrome de Elejalde</p>
<p>General: Estatura elevada</p> <p>Regional: Hemihipertrofia Macrocefalia</p> <p>Sistema: Obesidad Maduración osea</p>	

bles de las anomalías encontradas en el síndrome de Klinefelter y, particularmente, los genes extra relacionados con el crecimiento, como el caso del gen *SHOX*, probablemente responsable de la talla alta.

Los pacientes con síndrome de Klinefelter con un isocromosoma Xq (47,XiXqY), en los que existe ausencia de un brazo corto extra del segundo cromosoma X y, consiguientemente del gen *SHOX*, muestran las manifestaciones clínicas características del síndrome de Klinefelter, salvo la talla alta.

Menos de un 10% del número estimado de fetos afectados se detectan prenatalmente y, aproximadamente, el 75% de los pacientes vivirán sin ser diagnosticados.

Los varones 47,XYY y 47,XYY presentan talla alta. La primera comunicación de un varón XYY se efectuó en 1961, cuando se estudió un varón, esencialmente normal,

fértil, de inteligencia media, investigado por tener una hija con síndrome de Down. Posteriormente, se detectó un incremento en la prevalencia de este cariotipo XYY (20/1000 vs 1/1000 en la población general) entre los varones altos, con retraso mental y encarcelados, creándose un estereotipo para estos individuos afectados de padecer alteraciones de conducta, con agresividad física y violencia (1% de riesgo vs 0,1% de riesgo en varones 46,XY). No obstante, esta impresión no puede extenderse a todos los pacientes. El único factor físico consistente de este síndrome es la talla alta, situándose un 50% de los pacientes por encima del percentil 90 en relación a la población normal.

Los varones XYY son más altos que los varones XY. Dicha afirmación está probablemente determinada por la existencia de un cromosoma Y extra.

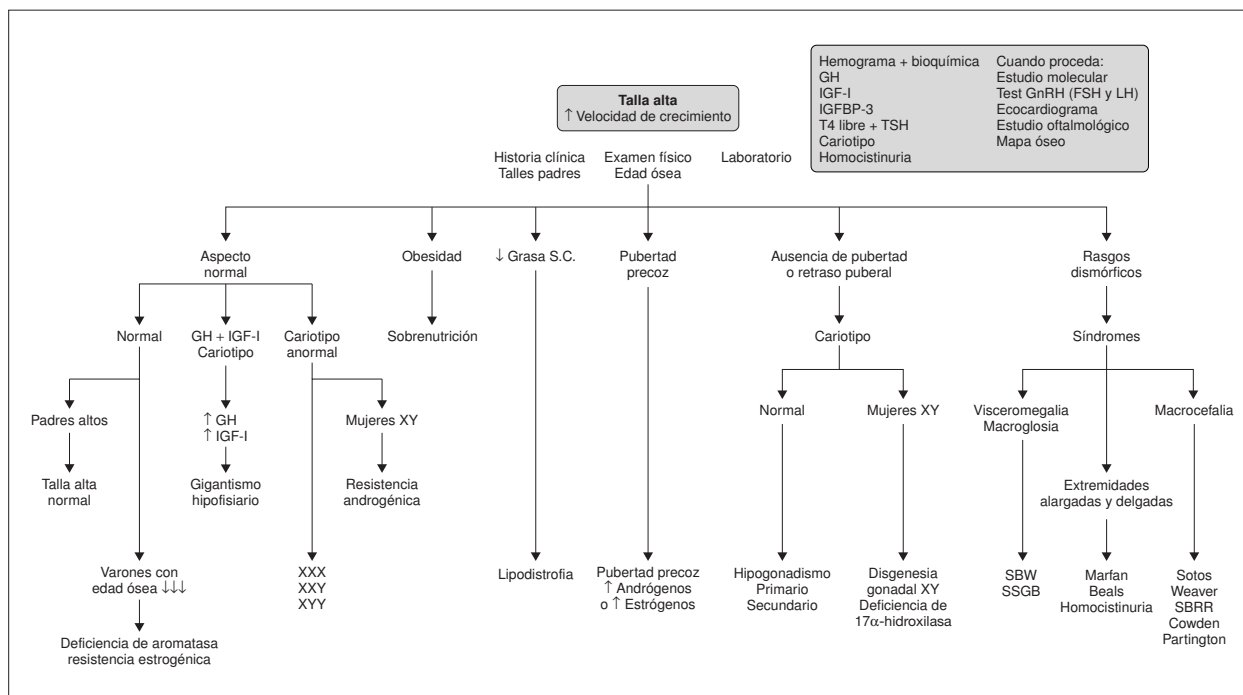


Figura 1. Algoritmo-hipercrecimiento.

Una región de gran importancia en el crecimiento y del tamaño de los dientes quedó cartografiada por diferentes investigadores en la porción más proximal del brazo largo del cromosoma Y, cercana al centrómero, denominándose “Control del crecimiento en el cromosoma Y” –Growth control in the Y– (GCY) o gen específico del crecimiento en el cromosoma Y. Este gen *GCY* podría ser el responsable de la diferencia de la longitud y tamaño de los dientes observada entre varones y mujeres.

En un estudio realizado en ocho varones *XXY* no seleccionados que fueron seguidos longitudinalmente, se demostró que eran más altos que los controles durante la infancia y al comienzo de la pubertad. La talla adulta fue de 188,1 cm (lo que supone el doble de la diferencia existente entre varones y mujeres (163,8 cm para mujeres y 176,5 cm para los varones). Las observaciones sugieren que la talla alta en los varones *47,XXY* está relacionada con la existencia de genes extra de crecimiento en el cromosoma Y adicional: *SHOX*, *GCY* o gen del crecimiento específico del cromosoma Y.

SECRECIÓN EXCESIVA DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Gigantismo hipofisario y acromegalia

Ambos, gigantismo y acromegalia, son la resultante de una secreción excesiva de GH, iniciándose a partir de un adenoma eosinófilo o cromóforo, o a partir de hiperplasia de la hipófisis anterior.

El gigantismo es una entidad nosológica muy rara. La acromegalia es más frecuente, con una incidencia estimada de 3/millón/año y una prevalencia de 40-70 por millón de habitantes. Como quiera que el 10% aproximadamente de los acromegálicos son altos, es obvio que el comienzo de la enfermedad precede a la fusión de las epífisis en la segunda década de la vida. Cabe estimar que la prevalencia de adenomas secretores de hormona de crecimiento en la adolescencia se sitúe en torno a 3 a 7 por millón. No obstante, el diagnóstico de la enfermedad suele ser más tardío. Este diagnóstico se basa en la demostración de la secreción aumentada de GH, así como por la presencia de un adenoma hipofisario o hiperplasia hipofisaria con alargamiento de la silla turca. El test definitivo para el diagnóstico de la secreción excesiva de GH consiste en la imposibilidad de reducir los niveles séricos de GH a menos de 1 ng/ml tras la realización de una prueba de sobrecarga oral de glucose (1,75 g/g [máximo 75-100 g]). Hay que tener en consideración que los sujetos normales disminuyen la concentración sérica de GH a menos de 1 ng/ml. Los niveles séricos de IGF-1 es una prueba de “screening”, encontrándose elevados entre 4-10 veces por encima de lo normal.

La cirugía transfenoidal, en manos de un neurocirujano experto, es el tratamiento de elección. Si la secreción de GH no se normaliza tras la práctica de la cirugía, las opciones incluyen: radiación hipofisaria y tratamiento médico con octreótido (un análogo de amplia actividad de somatostatina [SMS201-995]) o bromocriptina, o ambos.

TABLA 2. Bases moleculares y etiopatogenia de la talla alta (establecidas o sugeridas)

		Bases moleculares
Genes extra de crecimiento		
Klinefelter (47,XXY)	Gen SHOX extra	Extra X
Trisomía X (47,XXX)	Gen SHOX extra	Extra X
Síndrome 47,XYY	Gen GCY extra	Extra Y
Secreción de GH excesiva (tumores hipofisarios)		
Esporádicos		
Gigantismo/acromegalia	Mutaciones en gen de proteína G α LOH (pérdida alélica) (sin mutaciones del gen MEN-1) Sobreexpresión de PTTG (gen trans. de tumor pituitario)	20q12-q13.2 11q13
McCune-Albright	Mutaciones en gen de proteína G α	20q12-q13.2
Familiares		
MEN-1	Mutaciones gen MEN-1 y LOH de 11q,13	11q13
Acromegalia/gigantismo	LOH (pérdida alélica) (sin mutaciones del gen MEN-1)	11q13
Factores de crecimiento extra		
IGF-II		
Beckwith-Wiedemann	Sobreexpresión de IGF-II	11p15.5
Metilación H19	Sobreexpresión de IGF-II	11p15.5
Simpson-Golabi-Behmel	Modulación de IGF-II Deficiencia de glipicano 3 SGB tipo 2	Mutaciones en gen GPC Xq26 Xp22
IGF-I e Insulina		
Obesidad	Hiperinsulinismo – IGF-I libre	
Lipodistrofia	Hiperinsulinismo	Varios
Hijo de madre diabética	Hiperinsulinismo	
Lactantes gigantes con HN	Hiperinsulinismo	Varios
Factores de crecimiento extra-receptores		
Partington	¿Gen FGFR-3 extra?	Duplicación 4p16.3
Deficiencia de factores necesarios para detener el crecimiento		
Deficiencia de aromatasas	Deficiencia de estrógenos	Mutaciones gen CYP-19 15q21.1
Deficiencia de receptor estrogénico	Deficiencia de estrógenos	Mutaciones gen receptor de estrógenos 6q25.1
Hipogonadismo	Deficiencia de estrógenos	
Deficiencia de factores necesarios para prevenir la elongación ósea		
Marfan	Mutación gen de fibrilina	FBN-1 15q21.1
Beals (CCA)	Mutación gen de fibrilina	FBN-2 5q23-q31
Homocistinuria	Colágeno anómalo Mutaciones gen CBS	21q22.3
Alteraciones de genes supresores tumorales (regulación de ciclo celular y crecimiento)		
S. Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Mutaciones gen PTEN	10q23.31
S. Cowden	Mutaciones gen PTEN	10q23.31-10q22.3
S. Sotos	Mutaciones gen NSD1	5q35
S. Weaver	Mutaciones gen NSD1	5q35

LOH, Pérdida de heterocigosidad; CBS, cistationina- β -sintetasa. HN: Hipoglucemia neonatal.

Un nuevo tratamiento, consiste en el empleo de pegvisomanto, un antagonista del receptor de GH, que compete con la GH nativa por el receptor de GH, previniendo su dimerización funcional (un proceso que es prioritario para la traducción de la señal de GH y la síntesis y secreción de IGF-1).

Esta droga normaliza las concentraciones séricas de IGF-1 en más del 90% de los pacientes, mejora la resis-

tencia a la insulina, disminuye los niveles de glucemia en ayunas, mejorando el control diabético y, con la normalización de los niveles de IGF-1, induce una reducción rápida de los marcadores de formación y resorción ósea. En los pacientes con acromegalia, la dosis de adulto es de 10 a 30 mg, administrada de forma subcutánea una vez al día. Este tratamiento puede ser de utilidad como coadyuvante en los pacientes quienes continúan

produciendo cantidades excesivas de GH y presentan niveles elevados de IGF-1 tras la cirugía o la radiación hipofisaria. La experiencia es limitada, siendo necesarios estudios a largo plazo para determinar su seguridad en relación al crecimiento del tumor hipofisario y la toxicidad hepática.

El pegvisomanto es un análogo de GH, que ha sido estructuralmente alterado para actuar como un antagonista del receptor de GH. El pegvisomanto es una proteína de ADN recombinante que contiene 191 aminoácidos a los que varios polímeros de polietilenglicol (PEG) pueden unirse covalentemente (predominantemente de 4-6 PEG/molécula de proteína).

FACTORES DE CRECIMIENTO EXTRA – INSULINA – IGF-1, IGF-2

Hiperinsulinismo – Lipodistrofia

La lipodistrofia incluye un grupo infrecuente de anomalías caracterizadas por la ausencia generalizada o parcial de tejido adiposo, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y diabetes mellitus no cetósica. Se han identificado algunas mutaciones en genes específicos en formas de lipodistrofia generalizada transmitidas según un patrón mendeliano autosómico recesivo –*BSCL-1* (9q34.3) y *BSCL-2* (11q13); en formas parciales de lipodistrofia (tipo Dunnigan)– *LMNA* (1q21.2) y una variante de lipodistrofia parcial familiar (brazos, cara y cuello) en el gen *PPAR* (tabla 3). Algunas observaciones recientes efectuadas en ratones transgénicos y en humanos, han demostrado que la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y diabetes mellitus son el resultado de la ausencia de grasa y la consiguiente deficiencia de leptina y adiponectina, péptidos que pueden influenciar la sensibilidad a la insulina y el balance energético. En efecto, existen evidencias que demuestran que la leptina desempeña una función relevante en la regulación de la ingesta, el gasto de energía y la función neuroendocrinológica.

LIPODISTROFIA CONGÉNITA DE BERARDINELLI-SEIP (BSCL)

Su prevalencia se ha estimado en menos de 1 caso por millón de habitantes.

Los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita autosómica recesiva presentan gigantismo, velocidad de crecimiento acelerada, elementos acromegaloides, grandes manos, pies y pabellones auriculares, mandíbula prominente y edad ósea acelerada. Estos pacientes pueden mostrar macrosomía en el momento del nacimiento o gigantismo postnatal.

La pérdida de la grasa subcutánea es la primera manifestación al nacimiento o en la lactancia y, gradualmente, con el paso de los años, el desarrollo completo de las anomalías descritas. La ausencia generalizada de grasa afecta al tejido subcutáneo de la cara, tronco y extremi-

TABLA 3. Bases moleculares de la lipodistrofia

1. Lipodistrofia congénita generalizada de Berardinelli-Seip (BSCL)
 - Gen en 9q43.3 (*BSCL-1*) codifica AGPAT2 (1-acilglicerol-3-phosphate O-aciltransferasa 2) una enzima que cataliza una reacción esencial en la vía de síntesis de glicerofosfolípidos y triacilglicerol, resultando en adipocitos depleccionados de triglicéridos
 - Gen en 11q13 (*BSCL-2*) que codifica la proteína seipina, proteína de 398 aminoácidos con su mayor expresión en el cerebro, en la mayoría de las regiones del SNC y expresión débil en los adipocitos; sugiriendo un defecto primario en el eje hipotálamo-hipófisis-adipocito
2. Lipodistrofia familiar parcial, autosómica dominante, tipo Dunnigan (pérdida de grasa subcutánea de miembros superiores y tronco, con escasa afectación de cara y cuello y grasa visceral y, en ocasiones, de la parte superior del tronco)
 - Mutaciones del gen *LMNA* (1q21.2) que codifica la proteína lamina
 - Los portadores de mutaciones en el gen *LMNA* muestran niveles disminuidos de leptina y adiponectina y niveles elevados de insulina, triglicéridos y ácidos grasos libres.
3. Variante de lipodistrofia parcial familiar, con grasa subcutánea disminuida de la cara, cuello y extremidades; hipertrigliceridemia y diabetes mellitus
 - Mutación en *PPAR γ* (gen del receptor- γ -activador-proliferador de peroxisoma – 4p15.1). Este gen está compuesto de 13 exones y codifica una proteína de 798 aminoácidos. *PPAR γ* es un receptor nuclear activado por ácidos grasos y eicosanoides, que poseen una función relevante en la diferenciación del preadipocito a adipocito maduro
 - Las tiazolidinodionas (rosiglitazona o pioglitazona) son agonistas de *PPAR γ* y promueven tanto la diferenciación a adipocitos como la sensibilidad a la insulina

dades superiores, así como perirrenal y retroperitoneal, entre otras áreas. Aunque parece que la grasa se encuentra ausente a la inspección, los adipocitos están presentes, si bien parecen inmaduros y contienen escasa cantidad de lípidos intracelulares.

Aún se desconoce si la ausencia de grasa es primaria o secundaria a una disfunción hipotalámica. Recientemente, Agarwal et al (2002) han detectado mutaciones en el gen 9q34.3, que codifica 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa 2 (*AGPAT2*), causantes del síndrome de lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip (BSCL1). La enzima AGPAT2 cataliza una reacción esencial en la vía de biosíntesis de glicerofosfolípidos y triacilglicerol, afectando a la síntesis de triacilglicerol en el tejido adiposo. Las mutaciones de este gen pueden causar lipodistrofia mediante la deplección de triglicéridos de los adipocitos. Magre et al (2001) han encontrado en varias familias mutaciones en el gen *BSCL2* (11q13) que codifica una proteína denominada “seipina”, una proteína de 398 aminoácidos que podría ser una proteína transmembrana. El gen *BSCL2* contiene 12 exones. Magre et al han demostrado que la expresión más intensa de este gen se produce en el cerebro, en la mayoría de las regiones del sistema nervioso central; por el contrario, la expresión más débil se produce en adipocitos, sugiriendo una alteración primaria

del eje hipotálamo-hipofisario. Por consiguiente, es posible que la distrofia generalizada congénita sea causada por alteraciones en diferentes vías en el adipocito o en el eje hipotálamo-hipofisario.

En ausencia de depósitos de tejido adiposo, el exceso de lípidos se acumula en tejidos no adiposos, tales como los hepatocitos, el esqueleto, las células musculares cardíacas y las células β -pancreáticas. Estas células están diseñadas para almacenar grasa en situaciones extraordinarias. Los triglicéridos intramiocelulares y la esteatosis hepática se encuentran asociados a resistencia a la insulina por razones aún no bien establecidas; si bien, posiblemente, podría estar relacionado con los ácidos grasos.

Todos los pacientes con lipodistrofia presentan niveles muy disminuidos de leptina y adiponectina, así como grados variables de resistencia a la insulina. En los últimos años, se ha demostrado que la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la diabetes mellitus y la hiperlipidemia son debidos a la ausencia de tejido adiposo y, consiguientemente, deficiencia de leptina y adiponectina. Yamauchi et al (2001) demostraron que la resistencia a la insulina, en ratones con lipodistrofia generalizada, podría revertirse mediante la administración sistémica de leptina y adiponectina combinadas, pero solo parcialmente si se administra leptina o adiponectina de forma aislada.

De forma similar en el ser humano, Oral et al (2002) demostraron una gran mejoría en el control de la glucemia, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática en pacientes tratados con leptina recombinante (0,04 to 0,08 mg/kg/día) durante 4 meses. No obstante, la mejoría, aunque manifiesta, no fue completa. Es posible que la solución completa de las anomalías metabólicas pudiera producirse mediante la administración simultánea de leptina y adiponectina, como ocurre en el ratón, por lo que se requiere la realización de este experimento.

La mejoría en la acción de la insulina se ha asociado con una marcada reducción en el contenido de triglicéridos hepático y muscular. La leptina estimula la oxidación de los ácidos grasos y previene el acúmulo de lípidos en tejidos no adiposos. Estas acciones mejorarían la resistencia a la insulina. La acción de la leptina es mediada tanto periféricamente (directamente sobre el músculo), como centralmente (a través del eje del hipotálamo y el sistema nervioso simpático).

OBESIDAD

Los niños obesos tienden a incrementar su velocidad de crecimiento, a ser más altos que los niños de su edad que son delgados y a presentar maduración ósea esquelética avanzada. No obstante, aunque los niños obesos prepuberales obesos son más altos que los niños de su edad no obesos, no alcanzan una talla adulta excesiva.

Recientemente, se ha comunicado que las gráficas de crecimiento para los niños obesos hasta la edad de 13 años y de niñas hasta la edad de 12,5 años, demue-

tran que éstos, son más altos que los niños y niñas de edades similares y no obesos hasta esas edades. Aunque los niños obesos presentan aceleración en su edad ósea, muestran, asimismo, un acortado estirón de crecimiento durante la pubertad, lo que les conduce a obtener una talla adulta normal.

La talla alta, asociada a velocidad de crecimiento incrementada, es mediada, probablemente, por la insulina e IGF-1. Los niños obesos muestran niveles séricos normales o elevados de IGF-1, pese a presentar concentraciones de GH prácticamente suprimidas, comparado con los individuos de peso normal. Es posible que la insulina y el IGF-1 (y la testosterona en algunas niñas) contribuyan a incrementar la velocidad de crecimiento, la masa magra y la maduración ósea, asociadas con sobrenutrición.

DEFICIENCIA DE FACTORES NECESARIOS PARA PREVENIR LA ELONGACIÓN DE LOS HUESOS

Síndrome de Marfan

Consiste en una alteración del tejido conectivo que afecta al esqueleto humano, con elongación de los huesos tubulares (dolicocefalia), el sistema cardiovascular y el sistema ocular (subluxación del cristalino).

Se transmite siguiendo un patrón mendeliano autosómico dominante. Aproximadamente el 85% de los pacientes presentan antecedentes familiares y, en el 15% de ellos, la presentación es esporádica. Hoy sabemos que este síndrome es debido a una anomalía en el gen de la fibrilina 1 (*FBN1*) cartografiado en el cromosoma 15 (15q21.1).

ALTERACIONES DE LOS GENES RELACIONADOS CON LA REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR, CRECIMIENTO Y SUPRESIÓN TUMORAL

Síndrome de Sotos

Descrito en 1964, está conformado por talla alta, gran dolicocefalia, configuración facial característica (100%), edad ósea avanzada (84%) y anomalías neurológicas no progresivas con retraso mental. La prevalencia es desconocida, aunque se trata, probablemente, de uno de los síndromes más frecuentes de hipercrecimiento, después del síndrome de Marfan y el síndrome de Williams-Beuren.

El hallazgo clínico fundamental es el hipercrecimiento prenatal y postnatal. La talla adulta en varones se sitúan en torno a $184,3 \pm 6,0$ cm y en mujeres en torno a $172,9 \pm 5,7$ cm, lo que supone un incremento respecto de la talla genética de 11 y 6 cm, respectivamente. No obstante, se han descrito tallas adultas más elevadas: de 193 cm a 203 cm en varones y hasta 188 cm en mujeres.

La configuración craneofacial es muy característica: frente prominente, disminución de la línea del cabello fronto-parietal, gran dolicocefalia, hipertelorismo, inclinación antimongoloide de los párpados, paladar ojival y estrecho, palatino prominente serrado y mentón promi-

nente. Aproximadamente, el 60-80% de los pacientes presentan una erupción prematura de sus dientes.

Las manifestaciones del sistema nervioso central son frecuentes. El retraso en las adquisiciones del desarrollo, para caminar, hablar y, en particular el lenguaje, está casi siempre presente y la torpeza es frecuente (60-80% de los casos), como lo es la hipotonía y la laxitud articular. La deficiencia mental está presente en el 80-85% de los casos, exhibiendo un coeficiente intelectual de 72 y un rango entre 40 y límite de la normalidad. Las convulsiones pueden estar presentes en un 30% de los casos. Existe una incidencia incrementada de tumores cerebrales (2,2-3,9%). La presencia de ventrículos cerebrales ligeramente alargados y la presencia de espacios subaracnoideos aumentados, son hallazgos frecuentes que, habitualmente, no requieren ningún tipo de tratamiento.

Otras anomalías que pueden presentarse, son las siguientes: defectos septales cardíacos, cifoesciosis, alteraciones urogenitales (hidronefrosis, riñones hipoplásicos, agenesia renal, dilatación de la pelvis renal), hernias inguinales, alteraciones oftalmológicas (estrabismo, anomalías del nervio óptico o de la retina), alteraciones endocrinológicas (hipotiroidismo primario, entre otras). No obstante, no se han descrito alteraciones endocrinológicas capaces de explicar el rápido crecimiento de estos pacientes.

La existencia de una causa genética se ha sospechado desde hace mucho tiempo, habiéndose descrito varias familias con miembros afectados en dos o tres generaciones, sugiriendo un patrón de herencia autosómico dominante. No obstante, la mayoría de los casos son esporádicos, aunque podrían ser debidos a nuevas mutaciones (afectando preferentemente al cromosoma paterno).

Recientemente, se han descrito mutaciones en el gen *NSDI* (5q35) en el 60-75% de casos esporádicos, indicando que la haploinsuficiencia del gen *NSDI* es la causa más importante de síndrome de Sotos (Kurotaki, 2002). No obstante, es posible que existan otras anomalías genéticas. El hallazgo de que las mutaciones en el gen *NSDI*, tanto heterocigotas como hemocigotas, es consistente con un patrón autosómico dominante en la mayoría de los casos de síndrome de Sotos. Hay que indicar que existen diferencias en el espectro de las mutaciones del gen *NSDI* demostradas hasta la fecha entre los pacientes japoneses y los no japoneses. En efecto, la incidencia de deleciones en este gen es más elevada en los pacientes japoneses, mientras que las mutaciones intragénicas son más comunes en pacientes no japoneses.

El gen humano *NSDI* consta de 23 exones, codifica una proteína de 2696 aminoácidos y se expresa en el cerebro fetal humano, lo que podría explicar el gran cerebro y la deficiencia mental en estos pacientes. También se expresa en el músculo esquelético, riñón, bazo, leucocitos periféricos y timo. La proteína a la que da lugar este gen interactúa con un dominio de unión a receptores hormonales

TABLA 4. Síndrome de Sotos. Correlación genotipo-fenotipo en 88 pacientes

	%
Configuración cráneo facial	100
Hipercrecimiento	93-100
Edad ósea avanzada	84
Desarrollo retrasado	100
Cardiopatías congénitas* (deleción)	50
(mutación)	13
Malformaciones renales (deleción)	17
(mutación)	0

**NSDI* no se expresa en el corazón, lo que sugiere la afectación de un gen diferente, posiblemente próximo en la enfermedad cardíaca congénita en el síndrome de Sotos.

nucleares, pudiendo actuar como co-represor o como co-activador. El hallazgo de que la haploinsuficiencia del gen *NSDI* induce hipercrecimiento en el síndrome de Sotos, implica que el gen *NSDI* actúa como co-represor de genes que promueven el crecimiento.

Todos los ratones "knock-out" homocigotos para el gen *NSDI* fallecen antes del día embrionario 10,5. Por consiguiente, se considera que el gen *NSDI* es crucial para el desarrollo postimplantación. La infertilidad, el aborto y los niños nacidos muertos, podrían ser una explicación para el bajo número de casos familiares.

No existe ningún marcador bioquímico para este síndrome. El diagnóstico se basa, preferentemente, en sus aspectos clínicos. Las manifestaciones clínicas más características son la configuración cráneo facial y el crecimiento excesivo. Sin estos datos, no puede efectuarse el diagnóstico.

La correlación genotipo-fenotipo en 88 pacientes con síndrome de Sotos queda reflejada en la tabla 4.

El tratamiento de estos pacientes debe dirigirse fundamentalmente a la deficiencia mental y a la talla alta, particularmente en niñas, las dificultades sociales y de conducta durante la infancia y la inmadurez en el adulto, así como la posibilidad del desarrollo de un tumor cerebral y el riesgo de transmisión. Los individuos afectados son fértiles, no existiendo ninguna evidencia de que su esperanza de vida esté acortada.

Síndrome de Weaver

Fue descrito en 1974. Se caracteriza por hipercrecimiento prenatal y postnatal, facies inusual, maduración ósea avanzada y camptodactilia. Se han comunicado al menos 37 casos (21 varones y 16 mujeres).

Los varones alcanzan una talla adulta entorno a 194,2 cm, un peso de 102,2 kg y un perímetro craneal de 61 cm. Las mujeres alcanzan una talla adulta alrededor de 176,3 cm, un peso de 87,6 kg and y un perímetro craneal de 59,5 cm.

El hipercrecimiento está presente al nacimiento o se inicia durante la lactancia. Aproximadamente el 80% de

los pacientes están retrasados desde el punto de vista del desarrollo o tienen retraso mental. El retraso mental puede ser desde ligero hasta severo. Muchos de estos elementos se asemejan al síndrome de Sotos. Las características craneofaciales, aunque algo similares, son algo diferentes. En efecto, los pacientes con síndrome de Weaver presentan hipertelorismo, pabellones auriculares grandes, puente nasal deprimido, inclinación antimongoloide de los párpados, pero el cráneo, en muchos casos, no es dolicocefalo (el occipucio es, a menudo, plano) y no tienen mentón prominente y la cara es ancha.

Otro elemento característico es que, en muchos casos, existe hipertoniya más que hipotoniya. Es muy llamativo la existencia de una maduración ósea avanzada, con una madurez mucho más acelerada en el carpo que en la mano. Los huesos largos están ensanchados o en bisel, y la camptodactilia es frecuente.

La mayoría de los casos son esporádicos, si bien se ha comunicado transmisión de padres a hijos en cinco ocasiones, sugiriendo un patrón de herencia autosómico dominante. Recientemente, se han descrito mutaciones en el gen *NSD1* en el 46% de pacientes (6 de 13) con síndrome de Weaver, lo que sugiere que el síndrome de Sotos y el síndrome de Weaver son síndromes alélicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal AK, Arioglu E, de Almeida S et al. *AGPAT2* is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nature Genetics* 2002;31:21-3.
- Agwu JC, Shaw NJ, Kirk J et al. Growth in Sotos syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;80:339-42.
- Argente J, Perez-Jurado LA, Sotos JF. Molecular bases of pathological growth. *The Journal of Endocrine Genetics* 2000;1:179-210.
- Argente J, Sotos JF. Hipercrecimientos. *Pediatr Intergral* 2003; VII(6):412-26.
- Cohen, Jr MM, Neri G, Weksberg R. *Overgrowth Syndromes* Oxford University Press, 2002.
- Cole TRP. Sotos syndrome, En: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *management of Genetic Syndromes*. New York: Wiley-Liss, 2001; p. 389-404.
- Douglas J, Hanks S, Temple IK 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.
- Friedman J. Fat in all the wrong places. *Nature*. 2002;415(6869): 268-9.
- Glaser B, Hirsch HJ. *Genetics for Endocrinologists. The Molecular Genetic Basis of Endocrine Disorders* Remedica: London - Chicago, 2003.
- Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N et al. Haploinsufficiency of *NSD1* causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 2002;30:365-6.
- Magre J, Delepine M, Khallouf E et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nature Genetics* 2001;28:365-70.
- Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002;415:339-43.
- Oral EA, Simha V, Ruiz E et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *New England Journal of Medicine* 2002;346: 570-8.
- Peters JM, Barnes R, Bennett L et al. Localization of the gene for familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) to chromosome 1q21-22. *Nature Genetics* 1998;18:292-5.
- Rio M, Clech L, Amiel J et al. Spectrum of *NSD1* mutations in Sotos and Weaver syndromes. *J Med Genet*. 2003;40:436-40.
- Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN et al. *LMNA*, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000;24:153-6.
- Sotos JF, Argente J. Hipercrecimiento (I) y (II). En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodriguez F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*, 2ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; p. 479-541.
- Sotos JF, Argente J. Hipercrecimiento. *Revista de Hormona y Factores de Crecimiento*, 2000;IV:2-72.
- Sotos JF, Argente J. Postnatal Non-Endocrine Overgrowth. Martini L, ed. *Encyclopedia of Endocrinology and Endocrine Diseases* Academic Press; SanDiego, CA (en prensa, Abril de 2004).
- Sotos JF, Argente J. Beckwith-Wiedemann Syndrome. Martini L, ed. *Encyclopedia of Endocrinology and Endocrine Diseases* Academic Press; SanDiego, CA (en prensa, Abril de 2004).
- Sotos JF, Dodge PR, Muirhead DM, Crawford JD, Talbot NB. Cerebral gigantism: A syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a nonprogressive neurological disorder. *New Eng J Med* 1964;271:109.
- Sotos JF. Sotos Syndrome. Chapter 5 - Dysmorphic Disorders. Ed: *NORD The NORD Guide to Rare Diseases*. Lippincott, Philadelphia: Williams & Wilkins, 2003; p. 255.
- van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358:1754-9.
- Visser R, Matsumoto N. Genetics of Sotos syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:598-606.
- Zonana J, Sotos JF, Romshe CA, Fisher DA, Elders MJ, Rimoin DL. Dominant inheritance of cerebral gigantism. *J Pediatr* 1977; 91:251-6.