

**EL PODER DE LA HIBRIDACIÓN GENÓMICA
COMPARATIVA DE MATRICES (ACGH):
REVOLUCIONANDO EL DIAGNÓSTICO DE LAS
ENFERMEDADES DEL NEURODESARROLLO****María Paula Rengifo Mosquera***

Residente de Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali. Cali, Colombia.

Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED)

<https://orcid.org/0000-0002-9897-4545>mariaprengifo@hotmail.com**Lina Johanna Moreno Giraldo**

MD, Pediatra. M.Sc. y PhD. Genética Médica. Docente Posgrados Facultad de Salud. Universidad Libre Seccional Cali, Colombia

Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED)

Línea de Investigación: Neurogenética y Enfermedades Metabólicas

<https://orcid.org/0000-0002-2182-3757>linajohannamoreno@yahoo.es

Received: Aug 22, 2024; Accepted: Sep 29, 2024; Published: Oct 15, 2024;

Abstract: Introduction: Neurodevelopmental delay is relatively common in children. Genetic causes contribute significantly to this disease, and may be only one of the manifestations that make up a genetic syndrome, so it should be studied through genetic testing. Sotos syndrome is a rare genetic disorder characterized by intellectual disability, overgrowth, and typical facial appearance that should be considered as a diagnostic possibility. Objective: To describe the case of a pediatric patient with neurodevelopmental delay, cognitive deficit, behavioral impairment, epilepsy, hypothyroidism, overgrowth, and dysmorphic findings, with no related family history, with suspicion of a genetic syndrome, who underwent array CGH. Methods and results: A 180,000-probe (180K) aCGH was performed. Hybridization was performed using the Agilent® 4x180K SurePrint G3 Human ICGH array. Data were scanned using SureScan®. Data collection, quality analysis, and results analysis were performed using Agilent CytoGenomics v5® software. A pathogenic heterozygous subtelomeric deletion was detected in the chromosomal region 5q35.2q35.3 with genomic coordinates chr5:176517339_179570928. This represents a 3.05 Mb CNV, involving 49 protein-coding genes, 12 of which are pathogenic. Sotos Syndrome corresponds to a variant in the NSD1 gene, located on chromosome 5q35.2-q35.3. Conclusions: Developmental delay is a common condition in children, with clinical and genetic heterogeneity, allowing us to suspect an associated genetic syndrome. Sotos syndrome is a rare genetic disorder characterized by overgrowth, dysmorphological features and intellectual disability. Array CGH is the genetic test that has demonstrated superiority, with a higher rate of diagnosis and detection of variants in patients with different phenotypes associated with neurodevelopmental delay, allowing us to have a specific diagnosis to establish personalized therapies, bringing us closer to precision medicine.

Keywords: Retraso del desarrollo, epilepsia, autismo, síndrome de Sotos, arrayCGH, región 5q35, medicina de precisión



This is an open-access article under the [CC-BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) license

Introduction

El retraso global del desarrollo, es un trastorno relativamente frecuente en población pediátrica. Este trastorno se define como un retraso significativo (al menos 2 desviaciones estándar por debajo de la media con pruebas de desarrollo estandarizadas) en al menos dos dominios del desarrollo en niños menores de 5 años. (Juneja, 2022)

Se estima que la incidencia del retraso global del desarrollo en los niños es del 3 al 5 por ciento y la incidencia de discapacidad intelectual es del 2 al 3 por ciento. La etiología de estas entidades es bastante heterogénea e implica tanto causas adquiridas como hereditarias. Las causas genéticas se encuentran en casi la mitad de los retrasos del desarrollo inexplicados, que pueden incluir anomalías cromosómicas, variantes del número de copias, así como trastornos monogénicos con más de 1000 genes identificados. (Hung, 2024)

Estos trastornos requieren estudios completos, incluyendo una historia clínica y un examen físico cuidadosos, se deben obtener imágenes neurológicas, estudios bioquímicos y metabólicos, y se recomienda la realización de pruebas genéticas en presencia de sospecha clínica de un síndrome genético y/o en ausencia de una etiología específica. (Juneja, 2022). Las anomalías congénitas, el retraso del desarrollo y la discapacidad intelectual se encuentran entre las indicaciones más comunes para la derivación genética en la población pediátrica. (Manickam, 2021)

En múltiples estudios se han reconocido factores genéticos como contribuyentes significativos al retraso global del desarrollo; los síndromes asociados identificados en múltiples estudios son el síndrome de Sotos. (Sharma, 2023)

El síndrome de Sotos es un trastorno genético poco común con una prevalencia estimada de 1 de cada 14.000 nacidos vivos. (Lesinskiene, 2024; Ren, 2024).

Este síndrome, anteriormente conocido como gigantismo cerebral o síndrome de frente grande (MIM #117,550), fue descrito por primera vez por Juan Fernández Sotos et al. en 1964, quienes lo reportaron como una enfermedad heterogénea, caracterizada por tres manifestaciones clínicas principales: sobrecrecimiento (definido como una altura y/o circunferencia de la cabeza al menos dos desviaciones estándar por encima de la media), apariencia facial típica y diferentes grados de discapacidad intelectual. (Lourdes, 2023). Posteriormente se identificó la edad ósea avanzada y con ello, en 1994, los científicos Cole y Hughes determinaron los cuatro criterios diagnósticos clínicos del síndrome de Sotos. (Lesinskiene, 2024)

En cuanto a las anomalías faciales, los pacientes con este síndrome se caracterizan por un cráneo grande, un mentón prominente y puntiagudo, una frente prominente, una línea de implantación del cabello frontal alta y fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo. (Lesinskiene, 2024; Ren, 2024)

En el aspecto neurológico se presentan principalmente sobrecrecimiento del sistema nervioso central, convulsiones y discapacidad intelectual. También problemas de conducta, síntomas relacionados con el trastorno del espectro autista, retraso en el habla y el lenguaje. (Lesinskiene, 2024; Ren, 2024). Además, presentan hallazgos imagenológicos como dilatación ventricular, agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, cavum septum pellucidum, mega cisterna magna, vermis cerebeloso pequeño y atrofia cerebral. (Ren, 2024)

Otros problemas de salud en este síndrome incluyen anomalías vasculares y cardíacas, anomalías genitourinarias y manifestaciones esqueléticas como: escoliosis, pie plano, genu valgo o genu varo. (Lesinskiene, 2024; Ren, 2024) En los recién nacidos son comunes la ictericia, la hipotonía y la prematuridad. (Lourdes, 2023)

Por tener un espectro clínico tan amplio y heterogéneo, el diagnóstico clínico definitivo del Síndrome de Sotos representa un desafío y hace necesario un abordaje molecular y genético

Sotos, sigue un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia completa, y >95% de los individuos afectados son portadores de una variante patogénica de novo. (Ren, 2024). Sin embargo, también se han reportado casos familiares. (Lundberg, 2024)

El gen implicado en este síndrome codifica la proteína 1 del dominio SET de unión al receptor nuclear (NSD1) (OMIM *606,681), ubicada en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35.3). (Ren, 2024).

El gen NSD1 se expresa en la mayoría de los tejidos, especialmente en el cerebro, el páncreas, el tracto reproductor masculino y los órganos hematopoyéticos como la médula ósea y los tejidos linfoides. (Conteduca, 2023)

Hasta el momento, se han documentado e indexado en la Base de Datos de Variantes Genéticas Humanas más de 500 variantes que causan esta enfermedad. Entre ellas se incluyen: variantes sin sentido, truncamiento, deleciones parciales de genes, alteraciones del sitio de empalme y microdeleciones 5q35, todas las cuales conducen a la haploinsuficiencia de NSD1. (Ren, 2024) Según el estudio de Lundberg, et al., la mayoría de las variantes son sin sentido, seguidas de pequeñas deleciones y grandes deleciones. (Lundberg, 2024). Por lo tanto, la presencia de isoformas alternativas de NSD1 podría explicar, al menos parcialmente, la compleja correlación entre genotipo y fenotipo observada en los pacientes. (Conteduca, 2023)

Esta proteína está formada por 2696 aminoácidos (aa) con un peso molecular previsto de 296 kDa y se une a los promotores para funcionar como regulador transcripcional de la cromatina a través de la actividad de la histona metiltransferasa (más específicamente el residuo de lisina 36 de la histona H3 -H3K36- y el residuo de lisina 20 de la histona H4 -H4K20-) y la ARN polimerasa II. (Conteduca, 2023; Lourdes, 2023)

Además, juega un papel importante en la regulación de una amplia variedad de procesos biológicos (Conteduca, 2023) y en múltiples aspectos del desarrollo embrionario, ya que está involucrado en el silenciamiento transcripcional de genes regulados por el desarrollo durante la embriogénesis. (Testa, 2023)

Por otra parte, se ha demostrado que las variantes de NSD1 inducen una expresión alterada de ARN largos no codificantes y genes que controlan el punto de control G2/M involucrado en la diferenciación neoplásica (Testa, 2023), es por ello que la variante de este gen se encuentra frecuentemente en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.. (Conteduca, 2023)

Para la identificación de estas variantes, se dispone de técnicas moleculares como la genotipificación de todo el genoma y la micromatriz cromosómica (CMA). La amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple (MLPA) se aplica generalmente para la detección de grandes deleciones genómicas que abarcan NSD1 o deleciones intragénicas de NSD1 que también se pueden confirmar mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH). (Lundberg, 2024). Por otro lado, la técnica NGS permite el uso de paneles para identificar genes asociados al sobrecrecimiento y discapacidad intelectual, manteniendo la tasa de detección de NSD1. (Testa, 2023)

La identificación de un diagnóstico subyacente de trastorno del desarrollo neurológico y discapacidad intelectual puede conducir a cambios en el tratamiento que influirán en la mortalidad y la morbilidad y reducirán la carga de los pacientes y las familias que buscan respuestas. El Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica (ACMG) hace una recomendación sólida basada en la evidencia disponible para respaldar el uso de pruebas genéticas, ya que se ha demostrado su utilidad clínica para los pacientes y sus familias con evidencia limitada de resultados negativos y evidencia creciente de beneficio terapéutico. (Manickam, 2021).

Methods

Reporte De Caso

Paciente de 16 años, producto de tercer embarazo, parto vaginal a término, con antecedente perinatal de macrosomía in útero, sin otras complicaciones al nacimiento. Sin antecedentes familiares relevantes, sin enfermedades genéticas ni metabólicas, sin consanguinidad. La paciente

presenta deterioro cognitivo, asociado a epilepsia, trastorno del espectro autista, hipotiroidismo y estrabismo. Adicionalmente, con deterioro conductual, con tendencia a conductas agresivas. Sin deterioro auditivo. Al examen físico se observa deterioro cognitivo, talla alta, sobrecrecimiento, cráneo macro, frente alta, cara ovalada, puente nasal amplio, ojos almendrados, pliegues epicánticos, prognatia,iltrum amplio, cuello alto, manos grandes, dedos gruesos, extremidades simétricas. Sin alteraciones en otros órganos o sistemas. Paciente en seguimiento multidisciplinario por neurología, endocrinología y psiquiatría.

Teniendo en cuenta lo anterior, y dada la importancia de realizar un diagnóstico específico para establecer un tratamiento dirigido, realizar seguimiento y consejo genético, se solicitó un estudio de duplicaciones y deleciones, Array CGH (aCGH) como el método más adecuado para identificar un posible syndrome.

Result and Discussion

Se realizó una Hibridación Genómica Comparativa de Arrays (aCGH) de 180.000 sondas (180K), ya que esta prueba permite detectar simultáneamente cambios en el número de copias, a nivel genómico, deleciones (pérdidas), duplicaciones (ganancias), así como reordenamientos desbalanceados.

Para llevarlo a cabo se extrajo ADN genómico de una muestra de sangre periférica del paciente y se aplicaron los controles de calidad correspondientes. Posteriormente se realizó el marcaje del ADN del paciente y del ADN de referencia (control) y la hibridación mediante el array Agilent® 4x180K SurePrint G3 Human ICGH (número de array: 252983082190_1_4-415041), empleando protocolos previamente establecidos a nivel internacional. El escaneado de los datos se realizó mediante SureScan®. La recogida de datos, el análisis de calidad y el análisis de los resultados se llevaron a cabo con el software Agilent CytoGenomics v5®.

En este estudio, se detectó una deleción subtelomérica heterocigótica patógena en la región cromosómica 5q35.2q35.3 con coordenadas genómicas chr5:176517339_179570928, como se evidencia en la Tabla 1 y se representa en la Figura 1.

Tabla 1. Resultado del aCGH

Variante del número de copia	Localización cromosómica	Coordenadas genómicas	Tamaño mínimo	Significancia clínica
Deleción	5q35.2q35.3	chr5:176517339_179570928	3,05 Mb	Patogénica

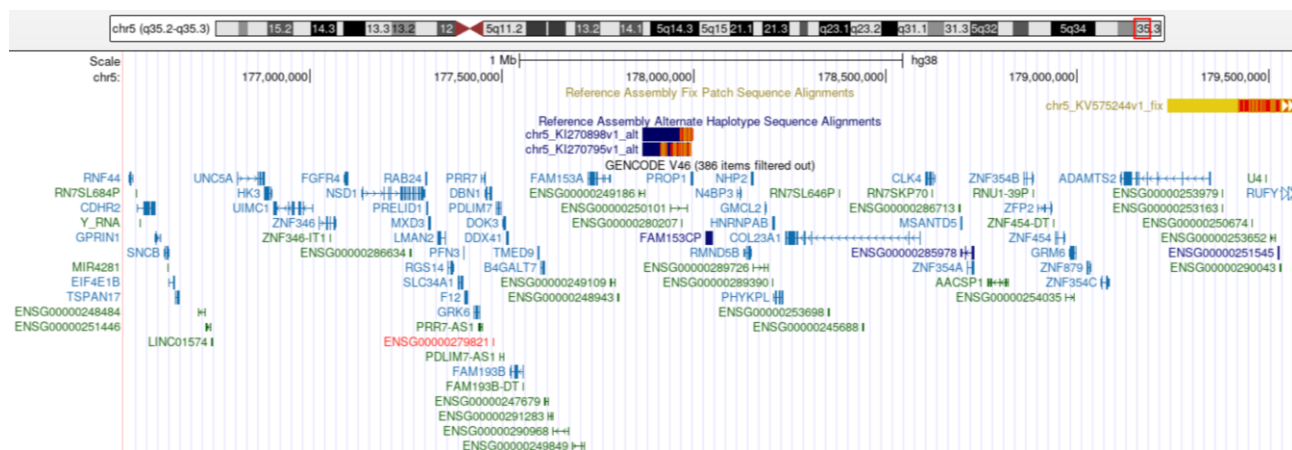


Figura 1. Descripción gráfica de la delección 5q35.2q35.3 y genes relacionados (UCSC Genome Browser on Human (GRCh38/Hg38), n.d.)

Esta delección subtelomérica heterocigótica patógena representa un CNV de 3,05 Mb, que involucra 49 genes codificadores de proteínas. Estos genes son: ADAMTS2, B4GALT7, CDHR2, CLK4, COL23A1, DBN1, DDX41, DOK3, EIF4E1B, F12, FAM153A, FAM193B, FGFR4, GMCL2, GPRIN1, GRK6, GRM6, HK3, HNRNPAB, LMAN2, MSANTD5, MXD3, N4BP3, NHP2, 1, PDLIM7, PFN3, PHYKPL, PRELID1, PROP1, PRR7, RAB24, RGS14, RMND5B, RNF44, RUFY1, SLC34A1, SNCB, TMED9, TSPAN17, UIMC1, UNC5A, ZFP2, ZNF346, ZNF354A, ZNF354B, ZNF454, ZNF879. De estos genes, 12 están asociados a enfermedades, las cuales se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Condiciones relacionadas con los genes afectados por la delección de la región cromosómica 5q35.2q35.3

Gen	Nombre del gen	NCBI Gene	Herencia	Enfermedad relacionada
ADAMTS2	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 element 2	9509	Autosómica recesiva	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo dermatosparaxis o síndrome Dermatosparaxis Ehlers-Danlos.
B4GALT7	β -1,4-galactosyltransferase 7	11285	Autosómica recesiva	Síndrome de Ehlers-Danlos espondilodisplásico.
DDX41	Helicase DEAD-box 41	51428	Autosómica dominante	Neoplasias mieloproliferativas/linfoproliferativas, susceptibilidad familiar (múltiples tipos)
F12	Coagulation factor XII	2161	--	Deficiencia congénita del factor XII Angioedema hereditario 3
FGFR4	Fibroblast growth factor receptor 4	2264	--	Progresión del cáncer y motilidad de las células tumorales
GRM6	Metabotropic glutamate receptor 6	2916	Autosómica recesiva	Ceguera nocturna estacionaria congénita 1B
NHP2	NHP2 ribonucleoprotein	55651	Autosómica recesiva	Disqueratosis congénita autosómica recesiva 1 Disqueratosis congénita autosómica recesiva 2

NSD1	Nuclear receptor binding SET domain protein 1	64324	Autosómica dominante	Síndrome de Sotos
PHYKPL	5-phosphohydroxy-L-lysine phospholipase	85007	Autosómica recesiva	Fosfohidroxilisuria
PROP1	PROP similar to paired homeobox 1	5626	Autosómica recesiva	Deficiencia combinada de hormonas pituitarias 2
SLC34A1	Solute Carrier Family 34 Member 1	6569	Autosómica recesiva Autosómica dominante Autosómica dominante	Hipercalcemia infantil 2; Síndrome renotubular de Fanconi 2 Nefrolitiasis/osteoporosis hipofosfatémica 1
SNCB	Beta synuclein	6620	Autosómica dominante	Demencia por cuerpos de Lewy

Esta CNV involucra parcialmente la región recurrente 5p35 (incluye NSD1). Esta región, según Clinical Genome Resource, una base de datos para determinar la relevancia clínica de genes y variantes, presenta evidencia de haploinsuficiencia y los genes ADAMTS2, B4GALT7, GRM6, NHP2, PROP1, SLC34A1 presentan evidencia de haploinsuficiencia asociada a enfermedad recesiva (<https://clinicalgenome.org/>).

Teniendo en cuenta la información de patogenicidad asociada al CNV identificado y siguiendo las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG), la delección intersticial heterocigótica de 3,05 Mb identificada en la región 5q35.2q35.3 se clasifica como patogénica.

Como se mencionó anteriormente, del total de genes involucrados en la variante genética del paciente, se identificaron 12 de ellos como asociados a alguna enfermedad, lo que podría explicar en gran medida la heterogeneidad fenotípica. Para identificar específicamente estos genes, se realizó una búsqueda en las bases de datos OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) y HPO (Human Phenotype Ontology). Se documentó que 12 de los 49 genes están relacionados con alguna condición, de los cuales 9 tienen un mecanismo de herencia autosómico recesivo. Las características de estos genes se describen en la Tabla 2.

Discussion

El retraso del desarrollo es una enfermedad importante con una alta heterogeneidad clínica y genética. Estos pacientes pueden presentar diversos síntomas clínicos, como trastorno del espectro autista, convulsiones, hipotonía, dismorfia facial y anomalías en las imágenes neurológicas. Es importante identificar características clínicas clave que permitan identificar a los pacientes con una alta probabilidad de albergar variantes genéticas relevantes. (Hiraide, 2021)

La discapacidad intelectual y el retraso global del desarrollo son causas frecuentes de derivación a pediatras, genetistas y neurólogos pediátricos, que requieren una evaluación clínica exhaustiva donde se identifiquen otras características fenotípicas asociadas y puedan sugerir una causa sindrómica. (Gupta, 2023)

Las causas genéticas corresponden a alrededor del 40% de la etiología del retraso global del desarrollo, como se evidencia en el estudio de Sharma, et al. Por otro lado, Han et al. reportaron causas genéticas en aproximadamente el 60% de los casos de retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual, mientras que Chen et al. y Gowda et al. identificaron factores genéticos en alrededor del 19% y el 41% de los casos, respectivamente. (Sharma, 2023)

Es por ello que, como parte del estudio de estos trastornos, se requiere un enfoque de investigación que utilice técnicas genéticas y las últimas tecnologías genómicas apropiadas pueden ayudar a llegar a un diagnóstico específico. (Gupta, 2023)

En el estudio realizado por Masri, et al, se incluyeron 154 niños diagnosticados de retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual entre 2016 y 2021 a los que se les realizó un estudio genético. Se reportaron variantes patogénicas y probablemente patogénicas en 69/154 (44,8%) pacientes, una variante de significado incierto en 54/154 (35,0%) y un resultado negativo en 31/154 (20,1%) casos. Las enfermedades autosómicas recesivas fueron las más comunes (47,8%). Se identificaron otros trastornos monogénicos en el 47,8%). (Masri, 2023)

Hiraide, et al, realizaron un estudio que incluyó a 101 pacientes con retraso del desarrollo o discapacidad intelectual (63 hombres y 38 mujeres). Se identificaron variantes patogénicas en 54 casos (53,5%), incluidos cuatro casos con CNV patogénicas. Entre las 58 variantes patogénicas, 49 variantes ocurrieron de novo en 48 pacientes, incluidas dos variantes somáticas. Esta cohorte se caracterizó por la presencia de hallazgos clínicos asociados en todos los pacientes, incluidos dismorfia facial (n = 62/95, 65,3%), hipotonía (n = 43/79, 54,4%), baja estatura (n = 44/87, 50,6%) y convulsiones (n = 37/84, 44,0%). El trastorno del espectro autista se observó en 20 de 72 personas (25,6%) y anomalías en la resonancia magnética en 51 de 92 pacientes (55,4%). Una de las variantes patogénicas identificadas correspondió a la afectación del gen NDS1, correspondiente al síndrome de Sotos. Los autores refieren que la presencia de múltiples características fenotípicas además del retraso del desarrollo o discapacidad intelectual, enriquece el rendimiento diagnóstico en el contexto de un análisis genético para detectar CNVs y variantes somáticas. Por ello, recomiendan la realización de pruebas genéticas cuando los pacientes padecen trastorno del espectro autista o anomalías dismórficas, lo que potencialmente sugiere la participación de factores genéticos asociados a la regulación de la expresión génica. (Hiraide, 2021)

Otra asociación sindrómica frecuente con el retraso del desarrollo neurológico es la epilepsia, que es una de las enfermedades más comunes asociadas con la discapacidad intelectual. Según una búsqueda bibliográfica en la población pediátrica iraní, se han identificado alrededor de 303 genes relacionados con la discapacidad intelectual, entre ellos, 132 genes (43,5%) fueron reportados como responsables de las convulsiones. (Nouri, 2021)

En el estudio realizado por Nouri, et al., se incluyeron 61 niños con retraso del neurodesarrollo y epilepsia sin diagnóstico etiológico. El 64% de los casos fueron varones y el 36% mujeres, con una edad media de 6,2 años. En los resultados se identificaron variantes patogénicas/probablemente patogénicas en el 59% (36/61) de los pacientes, consistentes en 26 alteraciones nuevas y 14 alteraciones conocidas. Se observaron variantes de significado incierto en el 6,5% (4/61) de los pacientes. Varios fenotipos adicionales, principalmente microcefalia, fueron comunes en el 57,4% de los casos. Además, la epilepsia fue refractaria en el 40% de los

pacientes. Se identificaron tres grupos de anomalías cerebrales consistentes en disgenesia cerebral, atrofia cerebral y leucodistrofia. Los autores recomiendan determinar la base genética y las vías más frecuentemente involucradas en estas patologías para ayudar a identificar nuevos genes y tratamientos antiepilépticos específicos. (Nouri, 2021)

En nuestro caso, clínicamente se evidenció un paciente con trastorno del espectro autista, compromiso cognitivo conductual, epilepsia, hipotiroidismo, talla alta, macrocráneo, puente nasal ancho, ojos almendrados, epicanto, estrabismo corregido y prognatismo. Por lo que, dados los hallazgos dismorfológicos asociados a disfunción cognitiva, con alta probabilidad de un síndrome genético.

Se recomienda el análisis de aCGH en niños con discapacidad intelectual, retraso del desarrollo neurológico, trastornos del espectro autista y hallazgos dismorfológicos con etiología no determinada por el cariotipo convencional. En niños con discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo, el aCGH aporta al menos un 10 % más de diagnóstico que el cariotipo clásico de bandas G. Además, con el análisis de aCGH se identifican pérdidas o ganancias genómicas a gran escala (variantes del número de copias, CNV). El análisis de aCGH desarrollado con este objetivo es un método más sensible que el cariotipo de bandas G para la identificación de deleciones y duplicaciones submicroscópicas. (Cokyaman, 2022)

Actualmente, existen varios estudios que demuestran la superioridad del aCGH como prueba diagnóstica para evaluar variantes genéticas asociadas a discapacidad cognitiva. En el estudio de Lee et al, compararon la tasa de diagnóstico de retraso del desarrollo inexplicado o discapacidad intelectual utilizando array-CGH y estudio cromosómico convencional en pacientes en Taiwán, con una muestra de 177 pacientes con una edad media de 5,2 años. La tasa global diagnosticada de discapacidad intelectual con CNV patógena fue del 27,7% (49/177) utilizando array-CGH en este estudio, mientras que 19 pacientes tenían anomalía cromosómica visible (18,1%). ACGH tuvo una tasa de diagnóstico más alta que el cariotipo convencional en aplicación clínica. Aunque array-CGH no pudo detectar mutaciones puntuales, translocaciones balanceadas, inversiones o mosaicismo de bajo nivel, la tasa de diagnóstico en aplicación clínica fue de hasta el 46,3% y 2,5 veces mayor que la del análisis de cariotipo convencional (18,1%). Este estudio demostró que el aCGH es una poderosa herramienta de diagnóstico y debería ser la primera prueba genética en lugar del análisis de cariotipo convencional para este tipo de pacientes. (Lee, 2019)

Pinheiro et al, estudiaron 215 pacientes pediátricos con discapacidad intelectual y retraso global del desarrollo utilizando aCGH. El 23,3% presentó deleciones o duplicaciones en aCGH, el 56% debido a discapacidad intelectual y el 44% debido a retraso global del desarrollo, siendo los cromosomas 16, 22, 2 y 1 los más involucrados. En conclusión, los autores afirman que su estudio demostró una mayor tasa de detección de anomalías clasificadas como patogénicas que en otros estudios. (Pinheiro, 2020)

Por otro lado, en su estudio, Cokyaman et al, encontraron que la contribución diagnóstica del análisis aCGH fue del 25,1% para pacientes con alteraciones neurocognitivas y hallazgos dismorfológicos. Por lo tanto, concluyeron que si la evaluación clínica inicial no identifica hallazgos fenotípicos de trisomía, u otros síndromes o enfermedades neurocognitivas ampliamente conocidos, para un uso racional del gasto sanitario, el análisis aCGH puede avanzar como primera prueba diagnóstica. (Cokyaman, 2022)

Finalmente, en un estudio más reciente, realizado por Karim et al, evaluaron las variantes genéticas implicadas en el retraso del desarrollo, malformaciones congénitas y discapacidad intelectual en 63 niños saudíes, para lo cual utilizaron el cariotipo array CGH y de bandas G. Se detectaron anomalías cromosómicas en 24 pacientes; se encontraron CNV patogénicas distintivas y/o variantes de significado indeterminado en 19 pacientes, y se encontró aneuploidía en 5 pacientes. Por el contrario, el cariotipo estándar detectó anomalías cromosómicas en diez pacientes. La tasa de diagnóstico del array CGH (28%, 18/63 pacientes) fue aproximadamente dos veces mayor que la del cariotipo convencional (15,87%, 10/63 pacientes). (Karim, 2023)

En los resultados de nuestra prueba genética, se encontró que el paciente era portador de una delección subtelomérica heterocigótica patogénica de 3.05 Mb en la región cromosómica 5q35.2q35.3 con coordenadas genómicas chr5:176517339_179570928. Esta CNV de 3.05 Mb involucra 49 genes codificadores de proteínas, 12 de los cuales están asociados con patología. Se reportan delecciones patogénicas o probablemente patogénicas en pacientes con fenotipos que incluyen: discapacidad intelectual, macrocefalia, anomalía en la forma facial, hipotonía, entre otros (ID de Decipher patients: 328471, 437892). Esta CNV involucra parcialmente la región recurrente 5p35 (incluye NSD1). Este genotipo está asociado con el síndrome de Sotos.

Sobre la región cromosómica 5q35 se han detectado variantes y delecciones asociadas a síndromes genéticos de polimalformación, que se manifiestan con alteraciones del funcionamiento cognitivo, conducta y comportamiento adaptativo, así como crecimiento excesivo, maduración ósea avanzada y afectación neurológica con hiperreflexia e hipotonía. (Siracusano, 2023)

En el estudio realizado por Wu et al, se realizó un análisis fenotípico retrospectivo en 163 niños con trastorno del neurodesarrollo y disfunción cognitiva, a quienes se les realizó una prueba genética para determinar las diferencias fenotípicas entre los grupos con diagnóstico genético y los grupos sin diagnóstico genético. Entre estos 163 pacientes, se identificaron variantes patogénicas en 82 casos (82/163, 50,3%), incluidos 20 casos con CNV. Se identificaron 37 genes con variantes monogénicas en 48 pacientes. En este estudio, se encontró que de los 82 niños diagnosticados genéticamente, 62 (75,6%) pacientes fueron diagnosticados con síndromes mediados por SNV y 20 (24,4%) con síndromes mediados por CNV. Entre los síndromes de SNV, el síndrome de Rett (4/62, 6,5%) fue el más común, seguido del retraso mental autosómico dominante tipo 35 (3/62, 4,8%), el síndrome del neurodesarrollo de Okur-Chung (3/62, 4,8%), el síndrome de Coffin-Lowry (2/62, 3,2%), el síndrome de Floating-Harbor (2/62, 3,2%), el de Sotos (2/62, 3,2%), entre otros. (Sharma, 2023)

El síndrome de Sotos corresponde a una variante en el gen NSD1, ubicado en el cromosoma 5q35.2-q35.3, que sigue un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia completa, y > 95% de los individuos afectados son portadores de una variante patogénica de novo. El diagnóstico genético de este síndrome se puede lograr mediante la identificación de una variante patogénica heterocigótica (o potencialmente patogénica) en NSD1 o una delección que englobe NSD1 que conduzca a una haploinsuficiencia de NSD1. (Ren, 2024)

El síndrome de Sotos es un trastorno neurológico que se caracteriza por un crecimiento excesivo desde la etapa prenatal hasta la niñez, con edad ósea avanzada, cara inusual con cráneo grande, rasgos acromegálicos y mentón puntiagudo, anomalías cerebrales, convulsiones ocasionales y deterioro del desarrollo intelectual. El tratamiento de este síndrome se limita al manejo de las enfermedades asociadas, entre ellas especialmente las endocrinológicas, asociadas a hipotiroidismo, gigantismo, pubertad precoz. Manejo médico por neurología para controlar la epilepsia. Se benefician de cirugías reconstructivas óseas para cirugía maxilofacial, cirugía de columna. Además, terapias para el neurodesarrollo y mejoramiento de las habilidades cognitivo-conductuales en el manejo multidisciplinario.

Además de retraso del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, epilepsia y facies dismórfica, en nuestro paciente se documentaron patologías endocrinológicas como sobrecrecimiento e hipotiroidismo.

Se debe considerar un síndrome de sobrecrecimiento específico en cualquier niño con características dismórficas y una altura y una circunferencia de la cabeza mayores a +2 SDS (puntaje de desviación estándar) del potencial genético previsto, particularmente si está asociado con retrasos en el desarrollo o dificultades con el aprendizaje. (Verma, 2021)

El síndrome de Sotos es un síndrome de sobrecrecimiento que se caracteriza por un crecimiento lineal rápido que ocurre desde los años prenatales hasta la primera infancia, mediciones de altura y/o circunferencia de la cabeza típicamente de más de +2 SDS, aumento de la relación entre la envergadura de los brazos y la altura, una disminución de la relación entre los

segmentos superior e inferior y un aumento de la longitud de la mano. La altura puede normalizarse en la edad adulta, pero persiste la macrocefalia. (Verma, 2021)

Por otra parte, en la literatura actual se han descrito algunos casos de síndrome de Sotos con hipotiroidismo congénito ya sea por hipoplasia tiroidea con mutación p.R1984X o por hipotiroidismo adquirido primario (no congénito) por enfermedad de Hashimoto en herencia autosómica dominante. Las causas genéticas conocidas de hipotiroidismo congénito se localizan en el cromosoma 14 (factor de transcripción TIF-1), cromosoma 2 (factor de transcripción PAX8 y gen de la peroxidasa tiroidea), cromosoma 19 (defecto del simtransportador de sodio-yodo) o cromosoma 8 (gen de la tiroglobulina). Se ha identificado una forma sindrómica de hipotiroidismo congénito debido a MCT8, mapeada en Xq13.2. Sin embargo, las causas genéticas actualmente conocidas de hipotiroidismo congénito no se han mapeado en el locus del gen NSD1 en el cromosoma 5q35.3. El hipotiroidismo congénito está subreportado como una característica asociada en el síndrome de Sotos. Una detección más frecuente y temprana de la función tiroidea puede ser adecuada en esta población. (Verma, 2021)

La identificación de la variante patogénica causante del síndrome de Sotos, permite incrementar la tasa de diagnóstico en pacientes con presentación clínica sugestiva y sospecha de enfermedad genética, y con ello, mejorar el tratamiento oportuno, orientar el pronóstico y establecer el consejo genético.

El diagnóstico genético ayuda a facilitar la planificación familiar y el proceso de afrontar el curso de la enfermedad, incluyendo menos investigaciones repetidas, la interrupción de pruebas de laboratorio innecesarias y una evaluación más exhaustiva de las condiciones médicas relacionadas. (Hiraide et al., 2021). Además, el asesoramiento genético permite abordar el tratamiento, pronóstico e impacto social de la enfermedad. (Mishra, 2023)

Conclusion

El retraso del desarrollo es una condición común en la población pediátrica, con alta heterogeneidad clínica y genética, asociada a otros trastornos como discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista y fenotipo con dismorfia corporal, lo que permite sospechar la presencia de un síndrome genético como causa.

El síndrome de Sotos es un trastorno genético poco frecuente que se caracteriza por crecimiento excesivo, rasgos faciales típicos y grados variables de discapacidad intelectual. Además, puede presentarse con otras manifestaciones como edad ósea avanzada, convulsiones, problemas de conducta, síntomas relacionados con el trastorno del espectro autista, anomalías vasculares y cardíacas, anomalías genitourinarias y manifestaciones esqueléticas. This syndrome follows an autosomal dominant inheritance pattern with complete penetrance, where the gene involved is NSD1, secondary to a haploinsufficiency generated by a deletion in the 5q35 region.

Por tener un espectro clínico tan amplio y heterogéneo, el diagnóstico clínico definitivo del Síndrome de Sotos representa un reto y requiere un abordaje molecular y genético.

El Array CGH es hasta el momento la prueba genética que ha demostrado superioridad, con una mayor tasa de diagnóstico y detección de variantes en pacientes con sospecha de síndrome genético con rasgos dismorfológicos asociados a disfunción intelectual y/o retraso global del desarrollo.

El diagnóstico y asesoramiento genético permiten la identificación específica de la enfermedad, y con ello facilita el tratamiento, pronóstico e impacto social de la enfermedad, lo que influirá en la mortalidad y morbilidad y reducirá la carga de los pacientes y sus familias, acercándonos a la medicina de precisión

References

- [1]. C. Cokyaman, M. Erdogan, M. K. Ceylan, and A. Yildiz, "Diagnostic utility of array comparative genomic hybridization in children with neurological diseases," *Fetal Pediatr. Pathol.*, vol. 41, no. 1, pp. 68–76, 2022, doi: 10.1080/15513815.2020.1764683.
- [2]. G. Conteduca et al., "Identification of alternative transcripts of NSD1 gene in Sotos Syndrome patients and healthy subjects," *Gene*, vol. 851, p. 146970, 2023, doi: 10.1016/j.gene.2022.146970.
- [3]. N. Gupta, "Deciphering intellectual disability," *Indian J. Pediatr.*, vol. 90, no. 2, pp. 160–167, 2023.
- [4]. T. Hiraide et al., "Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with developmental delay or intellectual disability using whole-exome sequencing," *Clin. Genet.*, vol. 100, no. 1, pp. 40–50, 2021, doi: 10.1111/cge.13951.
- [5]. K. Hung et al., "Genetic diagnosis in children with developmental delay," *Children*, vol. 11, no. 6, p. 669, 2024, doi: 10.3390/children11060669.
- [6]. M. Juneja et al., "Diagnosis and management of global development delay: Consensus guidelines of growth, development and behavioral pediatrics chapter, neurology chapter and neurodevelopment pediatrics chapter of the Indian Academy of Pediatrics," *Indian Pediatr.*, vol. 401, 2022.
- [7]. S. Karim et al., "Identification of extremely rare pathogenic CNVs by array CGH in Saudi children with developmental delay, congenital malformations, and intellectual disability," *Children*, vol. 10, no. 4, p. 40662, 2023, doi: 10.3390/children10040662.
- [8]. C. Lee et al., "Array-CGH increased the diagnostic rate of developmental delay or intellectual disability in Taiwan," *Pediatr. Neonatol.*, vol. 60, no. 4, pp. 453–460, 2019, doi: 10.1016/j.pedneo.2018.11.006.
- [9]. S. Lesinskiene et al., "Neuropsychiatric aspects of Sotos Syndrome: Explorative review building multidisciplinary bridges in clinical practice," *J. Clin. Med.*, vol. 13, no. 8, 2024, doi: 10.3390/jcm13082204.
- [10]. V. Lourdes et al., "Beyond the known phenotype of Sotos Syndrome: A 31-individual cohort study," *Front. Pediatr.*, vol. 11, 2023, doi: 10.3389/fped.2023.1184529.
- [11]. E. Lundberg et al., "Hyperinsulinemia in Sotos Syndrome with a de novo NSD1 deletion," *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2024, doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2024.2023-5-15.
- [12]. K. Manickam et al., "Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)," *Genet. Med.*, vol. 23, no. 11, pp. 2029–2037, 2021, doi: 10.1038/s41436-021-01242-6.
- [13]. A. Masri, "Global developmental delay and intellectual disability in the era of genomics: Diagnosis and challenges in resource-limited areas," *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2023.
- [14]. R. Mishra, "Genetic counseling for global developmental delay/intellectual disability (GDD/ID) - Changing landscapes and persisting challenges," *Indian Pediatr.*, vol. 60, no. 1, pp. 142–145, 2023.
- [15]. N. Nouri, "Clinical and genetic profile of children with unexplained intellectual disability/developmental delay and epilepsy," *Epilepsy Res.*, vol. 177, p. 106782, 2021, doi: 10.1016/j.epilepsyres.2021.106782.
- [16]. M. Pinheiro et al., "Array-CGH: Importance in the study of developmental delays in pediatrics," *Rev. Neurol.*, vol. 71, no. 5, pp. 171–176, 2020.
- [17]. Z. Ren et al., "Identification of novel NSD1 variations in four pediatric cases with Sotos Syndrome," *BMC Med. Genomics*, vol. 17, no. 1, 2024, doi: 10.1186/s12920-024-01889-5.
- [18]. A. Sharma et al., "The etiological profile of global developmental delay at a tertiary care hospital in India: An observational study," *Cureus*, 2023, doi: 10.7759/cureus.41066.

- [19]. M. Siracusano et al., “Cognitive, adaptive and behavioral profile in Sotos Syndrome children with 5q35 microdeletion or intragenic variants,” *Am. J. Med. Genet. A*, vol. 191, no. 7, pp. 1836–1848, 2023.
- [20]. B. Testa et al., “Molecular analysis and reclassification of NSD1 gene variants in a cohort of patients with clinical suspicion of Sotos Syndrome,” *Genes*, vol. 14, no. 2, 2023, doi: 10.3390/genes14020295.
- [21]. UCSC Genome Browser on Human (GRCh38/hg38), "HgTracks: Human Genome GRCh38/hg38," [Online]. Available: <https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg38>. [Accessed: Oct. 2023].
- [22]. A. Verma et al., “Sotos Syndrome with a novel mutation in the NSD1 gene associated with congenital hypothyroidism,” *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 8, no. 3, pp. 191–194, 2021, doi: 10.1016/j.ijpam.2020.06.001.