

5. Kendrick D, Young B, Mason-Jones AJ, Ilyas N, Achana FA, Cooper NJ, et al. Home safety education and provision of safety equipment for injury prevention [review]. *Evid Based Child Health*. 2013;8:761-939.

Nerea Bilbao, Paula Santiago, Beatriz Azkunaga, Santiago Mintegi\* y el Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría

*Servicio de Urgencias de Pediatría, Hospital Universitario Cruces, Universidad del País Vasco, Bilbao, Vizcaya, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [santiago.mintegi@osakidetza.eus](mailto:santiago.mintegi@osakidetza.eus) (S. Mintegi).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.008>

## Síndromes de sobrecrecimiento y desarrollo de tumores embrionarios: revisión de nuestra casuística en los últimos 5 años



### Overgrowth syndromes and development of embryonic tumours: A review of cases in the last 5 years

Sra. Editora:

Los síndromes de sobrecrecimiento (SS) engloban un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la presencia de hipercrecimiento global o localizado, asociado habitualmente a discapacidad intelectual, anomalías craneofaciales particulares o defectos congénitos y riesgo aumentado de desarrollo de tumores embrionarios. La revolución que ha supuesto la introducción de las técnicas de secuenciación de nueva generación en cuanto al descubrimiento de nuevos genes, y la delimitación de nuevos espectros clínicos, nos permite clasificar este grupo de enfermedades en 3 categorías<sup>1</sup>: síndromes monogénicos, debidos a mutaciones germinales en un gen específico (Sotos, Weaver, Simpson-Golabi-Behmel, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Perlman, etc.), síndromes debidos a mutaciones somáticas (macrocefalia-malformación capilar, CLOVE, CLAPO, etc.) y síndromes secundarios a defectos de impronta (síndrome de Beckwith-Wiedemann [SBW], hemihiperplasia aislada [HA], etc.). Por otro lado, numerosas anomalías cromosómicas<sup>2</sup> se han asociado a hipercrecimiento en la infancia (síndrome de Klinefelter, delección 2p23.3q24.3, delección 22q13qter, etc.).

En nuestro medio, el SBW y el síndrome de Sotos son los más frecuentes, con una incidencia estimada de 1/13.700 y 1/15.000-1/20.000, respectivamente. Ambos se han asociado con mayor riesgo de desarrollo de tumores, fundamentalmente de cresta neural, hematológicos y teratomas sacrococcígeos el síndrome de Sotos, y el tumor de Wilms y el hepatoblastoma, el SBW y la HA<sup>1,3</sup>. En la actualidad no existe un protocolo de seguimiento específico para el síndrome de Sotos, pero sí para el SBW y la HA. Aunque existe cierta controversia, se recomienda realizar ecografía abdominal cada 3-6 meses hasta los 7-8 años, y la determinación de los niveles de alfa-fetoproteína cada 3 meses, durante los primeros 4 años<sup>4-6</sup>.

Se describen las indicaciones, estudios moleculares realizados y el desarrollo o no de tumores embrionarios

en 76 pacientes <18 años referidos los últimos 5 años a genética clínica por sospecha de SS. De un total de 76 casos, el 72% fue remitido por sospecha de SBW/HA (38) o síndrome de Sotos (17); las manifestaciones clínicas más frecuentes en el primer grupo fueron macroglosia, onfalocelo, hemihipertrofia e hipercrecimiento, y en el segundo, macrocefalia, hipercrecimiento y retraso psicomotor. Otras indicaciones: sospecha de Costello (9), Weaver (5), macrocefalia-malformación capilar (5), Simpson-Golabi-Behmel (3) y sobrecrecimiento inespecífico (6). Se realizaron los siguientes estudios moleculares (positivos/n.º): cariotipo o *array*CGH 4/45 (9%): un síndrome de Pallister-Killian; un síndrome de Klinefelter; un varón *SRY*-positivo 46,XX; una trisomía 22 en mosaico en paciente con HA (biopsia cutánea); MS-MLPA región 11p15.5 11/43 (25%): 10 SBW/1 HA; MLPA región 5q35 0/35 (0%), secuenciación de gen *NSD1* 1/6 (16%): un síndrome de Sotos; secuenciación de otros genes: *GPC3* 0/3 (0%); *HRAS* 4/8 (50%): 4 síndromes de Costello; *EZH2* 1/4 (25%): un síndrome de Weaver; *PTEN* 2/5 (40%): un síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, un síndrome macrocefalia-autismo. Con todo, en 23 casos hubo confirmación molecular (30%) de un total de 41 casos con diagnóstico específico (54%). Los diagnósticos más frecuentes fueron HA (12) y SBW (10); síndrome de macrocefalia-malformación capilar (6); Costello (4); cromosopatía (3); Sotos (2); Weaver (2); Bannayan-Riley-Ruvalcaba (1), y macrocefalia-autismo (1). El resto fueron catalogados de hipercrecimiento inespecífico de etiología no filiada o defectos aparentemente aislados (onfalocelo, macroglosia, etc.) (tabla 1).

Si comparamos las indicaciones (72% por sospecha de SBW/HA o síndrome de Sotos) frente los diagnósticos específicos realizados en nuestra población (57%), se pone de manifiesto la complejidad de este tipo de trastornos, por el solapamiento clínico entre ellos, y la importancia de la valoración por parte del genetista clínico para su adecuada caracterización.

Ningún caso de SBW (10) por hipometilación de IC2 en región 11p15 o síndrome de Sotos (2), desarrolló tumor durante el seguimiento. El plazo medio de seguimiento fue de 3 años, lo que puede influir en estos resultados; 1/12 (8,3%) pacientes con HA y defecto molecular desconocido desarrolló neuroblastoma paravertebral a los 16 meses, lo que apoya la recomendación de utilización de protocolo de seguimiento en estos pacientes<sup>4</sup>. Además, cabe destacar que 2 hermanos con hipercrecimiento de etiología no filiada, presentaron tumoración linfática que requirió tratamiento radioterápico y tumor de Wilms, respectivamente, antes de los 3 años de edad. Esto sugiere que a pesar de

**Tabla 1** Diagnóstico clínico específico y confirmación molecular

Diagnóstico clínico	N.º	Confirmación molecular	N.º
HA	12	Hipometilación IC2 región 11p15 (1); Trisomía 22 en mosaico (1)	2
SBW	10	Hipometilación IC2 región 11p15	10
MMC	6	desconocido	0
Síndrome de Costello	4	Mutación c.34G>A; c.37G>T (2); c.35G>C(1) en heterocigosis gen <i>HRAS</i>	4
Cromosomopatía	3	47,XXY; síndrome de Pallister-Killian; varón 46,XX, SRY positivo	3
Síndrome de Sotos	2	Mutación c.3874insA en heterocigosis gen <i>NSD1</i>	1
Síndrome de Weaver	2	Mutación c.1876 G>A en heterocigosis gen <i>EZH2</i>	1
SBRR	1	Mutación c.210-7 del CTTTT en heterocigosis en intrón 3 gen <i>PTEN</i>	1
Síndrome de macrocefalia-autismo	1	Mutación c.202T>C en heterocigosis gen <i>PTEN</i>	1

desconocer el defecto molecular, debemos tener presente la asociación entre estos síndromes y el desarrollo de tumores embrionarios.

Como conclusiones, los SS constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que asocian un riesgo elevado de desarrollo tumoral en la infancia, por lo que su conocimiento por parte del pediatra es fundamental. La caracterización precoz por parte del genetista clínico permite orientar el estudio molecular y ofrecer un asesoramiento genético preciso, así como un seguimiento estrecho de pacientes con SBW y HA, consistente en la realización de ecografía abdominal cada 3-4 meses, hasta los 7-8 años, y la determinación de niveles de alfa-fetoproteína cada 3 meses, hasta los 4 años, independientemente del defecto molecular causal<sup>4,6</sup>.

## Bibliografía

1. Tatto-Brown K, Weksberg R. Molecular mechanisms of childhood overgrowth syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2013;163:71–5.
2. Ko JM. Genetic syndromes associated with overgrowth in childhood. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18:101–5.
3. Dempsey-Robertson M, Wilkes D, Stall A, Bush P. Incidence of abdominal tumors in syndromic and idiopathic hemihypertrophy/isolated hemihyperplasia. *J Pediatr Orthop.* 2012;32:322–6.
4. Clericuzio CL, Martin RA. Diagnostic criteria and tumor screening of individual with isolated hemihyperplasia. *Genet Med.* 2009;11:220–2.
5. Bliet J, Maas S, Alders M, Merks JH, Mannens M. Epigenotype, phenotype, and tumors in patients with isolated hemihyperplasia. *J Pediatr.* 2008;153:95–100.
6. Mussa A, di Candia S, Russo S, Catania S, de Pellegrin M, di Luzio L, et al. Recommendations of the Scientific Committee of the Italian Beckwith-Wiedemann Syndrome Association on the diagnosis, management and follow-up of the syndrome. *Eur J Med Genet.* 2016;59:52–64.

María José Sánchez-Soler<sup>a,\*</sup>, Jair Tenorio<sup>c,d</sup>,  
Sixto García-Miñaur<sup>b,d</sup>, Fernando Santos-Simarro<sup>b,d</sup>  
y Pablo Lapunzina<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup> *Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España*

<sup>b</sup> *Genética Clínica, INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España*

<sup>c</sup> *Laboratorio de Endocrinología, Instituto de Genética Médica y Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España*

<sup>d</sup> *Unidad 753, CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mj.sanchezsoler@gmail.com](mailto:mj.sanchezsoler@gmail.com)  
(M.J. Sánchez-Soler).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.011>