




Neuropsiquiatría en un caso de síndrome de Sotos

Neuropsychiatry in a case of Sotos syndrome

Enma Taimara Cisnero-Acosta¹, Ana Tamara Cisnero-Acosta^{2,1}, Vivina Claudina Castelló-Benítez¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta”. Las Tunas. ²Hospital Pediátrico Provincial “Mártires de Las Tunas”. Las Tunas. Cuba.

Recibido: 30 de junio de 2023

Aprobado: 29 de agosto de 2023



RESUMEN

El síndrome de Sotos es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante, causado, en la mayoría de los casos, por una haploinsuficiencia del gen NSD1 (nuclear proteína SET dominio de unión a receptor-1), con locus 5q35. Se caracteriza por un sobrecrecimiento acelerado durante la infancia, aspecto facial característico, macrocefalia y discapacidad intelectual variable. Incluye alteraciones conductuales y clínica neuropsiquiátrica, como déficits de atención, inhibición social, retraso y torpeza psicomotoras, impulsividad y agresividad. Se describe el caso de un varón de 9 años, con diagnóstico de síndrome de Sotos, que presentaba conductas oposicionistas, impulsividad y agresividad. Padece asma bronquial, tratado ocasionalmente con salbutamol inhalado, artritis en un dedo de la mano y miopía corregida. Se mostró colaborador en la exploración psicopatológica, sin alteraciones del estado de ánimo, con torpeza psicomotriz, discurso centrado en un conflicto con un compañero de clase y preocupación por el sobrecrecimiento. No se observan alteraciones del pensamiento ni sensorio-perceptivas. Se realizaron intervenciones multidisciplinares, en coordinación con el pediatra, la trabajadora social y el orientador psicopedagógico del centro escolar. Se realizó tratamiento con risperidona, a dosis inicial de 0,5 mg diarios, que permitió alcanzar una importante mejora conductual, tanto en el ámbito escolar como en domicilio. Durante el seguimiento se disminuyó la dosis a 0,25 mg diarios, por presencia de efectos adversos (sialorrea y palpitaciones), conservándose la respuesta clínica estable.

Palabras clave: SÍNDROME DE SOTOS; MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS; AGRESIVIDAD; GIGANTISMO CEREBRAL.

Descriptor: SÍNDROME DE SOTOS; CONDUCCIÓN AGRESIVA; ENFERMEDADES GENÉTICAS CONGÉNITAS.

SUMMARY

Sotos syndrome is a genetic disease with an autosomal dominant inheritance pattern, caused, in most cases, by a haploinsufficiency of the NSD1 gene (nuclear protein SET receptor binding domain-1), with locus 5q35. It is characterized by accelerated overgrowth during childhood, characteristic facial appearance, macrocephaly, and variable intellectual disability. It includes behavioral alterations and neuropsychiatric symptoms, such as attention deficits, social inhibition, psychomotor delay and clumsiness, impulsivity and aggressiveness. The case of a 9-year-old male, diagnosed with Sotos syndrome, who presented oppositional behaviors, impulsiveness and aggressiveness, is described. He suffers from bronchial asthma, occasionally treated with inhaled salbutamol, arthritis in a finger and corrected myopia. He was cooperative in the psychopathological examination, without mood alterations, with psychomotor clumsiness, speech focused on a conflict with a classmate, and concern about overgrowth. No thinking or sensory perceptual alterations are observed. Multidisciplinary interventions were carried out, in coordination with the pediatrician, the social worker and the psychopedagogical counselor of the school. Treatment was carried out with risperidone, at an initial dose of 0.5 mg daily, which allowed significant behavioral improvement to be achieved, both at school and at home. During follow-up, the dose was reduced to 0.25 mg daily due to the presence of adverse effects (sialorrhea and palpitations), maintaining a stable clinical response.

Keywords: SOTOS SYNDROME; NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS; AGGRESSIVENESS; CEREBRAL GIGANTISM.

Descriptors: SOTOS SYNDROME; AGGRESSIVE DRIVING; GENETIC DISEASES, INBORN.

Translated into English by:
Julio César Salazar Ramírez



Citar como: Cisnero-Acosta ET, Cisnero-Acosta AT, Castelló-Benítez VC. Neuropsiquiatría en un caso de síndrome de Sotos. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2023; 48: e3488. Disponible en: <https://revzoiломarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/3488>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sotos fue descrito en 1964 por Juan Sotos y definido en 1994 como una patología. En 2002 se descubrió que la causa de este síndrome es una haploinsuficiencia del gen NSD1 (nuclear proteína SET dominio de unión a receptor-1), responsable de la codificación de una histona-metiltransferasa implicada en la regulación de la cromatina. Esta insuficiencia puede ser debida a una microdelección a nivel del cromosoma 5 (5q35) presente en más del 90 % de los pacientes con este síndrome y considerada, desde el año 2004 por Tatton-Brown y Rahman, como un marcador diagnóstico del síndrome. ^(1,2)

Hoy se define como una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante, caracterizada por un sobrecrecimiento acelerado durante la infancia, aspecto facial característico, macrocefalia y discapacidad intelectual variable. Incluye alteraciones conductuales y clínica neuropsiquiátrica, como déficits de atención, inhibición social, retraso y torpeza psicomotoras, impulsividad y agresividad. ^(3,4,5)

Estudios recientes han permitido establecer protocolos de diagnóstico y manejo según el espectro molecular, objetivándose, p.ej., que una delección a nivel de 5q35 conlleva una menor capacidad de aprendizaje y un crecimiento menos acelerado. ⁽⁶⁾ Al nacimiento estos niños suelen presentar talla elevada, macrocefalia y una facies típica caracterizada por una frente prominente, hipertelorismo, orejas grandes, paladar elevado y estrecho, fisuras palpebrales de orientación inferior y mentón puntiagudo. Pueden padecer anomalías cardíacas, renales, tumor de Wilms, hepatocarcinoma, linfoma, escoliosis y crisis epilépticas. ⁽⁷⁾

Se han descrito retrasos en el desarrollo motor y lingüístico y dificultades de aprendizaje. En cuanto al nivel intelectual, Varley y Crnic refieren que en un estudio con 11 pacientes, 55 % presentaban un retraso mental leve, el 18 % presentaban un retraso severo y el 27 % restante se catalogó como un nivel medio-bajo o borderline. Morrow describe el caso de un niño con síndrome de Sotos con inteligencia dentro de los límites de la normalidad y trastorno del espectro autista. Patterson resume las características cognitivas de los niños con síndrome de Sotos, refiriendo que, aunque presentan un desarrollo intelectual variable, suelen ser frecuentes los problemas para expresarse debido a la dificultad en encontrar las palabras, en procesar un pensamiento concreto o un razonamiento aritmético, además de un enlentecimiento psicomotor. Mauceri describe una serie de niños con Sotos que presentaban dificultades para el aprendizaje, con desarrollo intelectual disminuido, hiperactividad e inatención y poca adaptación social. Milunsky describe el caso de una niña de 11 años con Sotos con síntomas depresivos de intensidad leve, ansiedad, déficit de atención, miedo al fracaso y preocupación por su imagen corporal. ⁽⁸⁾

A pesar del importante número de artículos publicados que incluyen descripciones acerca de la genética, las características físicas, las patologías médicas y las capacidades cognitivas del síndrome de Sotos, hay pocos estudios acerca de las características neuropsiquiátricas en niños.

A continuación describimos el caso de un niño diagnosticado de síndrome de Sotos que desarrolla alteraciones emocionales y de conducta en la niñez.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de 9 años, con diagnóstico de síndrome de Sotos, remitido a la consulta de Psiquiatría del Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas", en Las Tunas, en octubre de 2022, por empeoramiento de su clínica habitual y alteraciones del comportamiento, referidas por los padres como inquietud, oposicionismo en casa y en la escuela y agresividad.

Anamnesis

Los padres refieren que desde mayo de 2022 lo perciben como un niño cambiado ("no asume la responsabilidad, no recoge sus cosas, está más inquieto") con conductas oposicionistas en el ámbito escolar y familiar. En el contexto escolar el menor se niega a realizar tareas escolares, se ríe e interrumpe las clases. Tiene dificultades para el control de impulsos, no percibe los riesgos y presenta conductas heteroagresivas en su mayoría precipitadas por el incumplimiento de sus demandas.

Antecedentes personales e historia del desarrollo

Se desconocen alergias medicamentosas o alimentarias. Amigdalectomía a los 6 años. Padece asma que requiere ocasionalmente uso de salbutamol inhalado, artritis en un dedo de la mano y miopía corregida. Diagnóstico genético de síndrome de Sotos a los 5 meses de nacido, con discreto retraso psicomotor. Actualmente a seguimiento por genética médica y con el pediatra del grupo de trabajo de la atención primaria. Tiene reconocida discapacidad del 37 %. La familia refiere embarazo por fecundación *in vitro*, parto normal, al nacimiento peso 2530 gr y talla 48 cm. Inicia la deambulación a los 15 meses. El inicio del lenguaje viene marcado por problemas de articulación de las palabras debido al poco desarrollo de los músculos deglutorios y fonatorios, por lo que realizó tratamiento logopédico desde los 7 meses hasta la actualidad. Dice las primeras palabras a los 18 meses, comprende los mensajes de sus padres a los 2 años y verbaliza frases con más de 3 palabras a los 3 años de edad. Presentó sueño inquieto hasta los 4 años, en probable relación con apnea del sueño secundaria a hipertrofia amigdalina de causa infecciosa, que remitió tras la amigdalectomía. Necesitó usar pañales hasta los 3 años, presentando episodios ocasionales de enuresis relacionados con períodos conflictivos en el colegio.

Comenzó la educación a los 3 años y repitió el tercer año por decisión de la madre, ante sus miedos para

adaptarse a la educación primaria. Cursa 4º de primaria con apoyo en varias asignaturas, alcanzando los objetivos curriculares.

Situación familiar, escolar y antecedentes familiares

Vive con sus padres y tiene un hermano de 30 años por parte del padre. La madre tuvo dislipemia y trabaja. El padre padece diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipotiroidismo. No trabaja desde un accidente laboral en el año 2007 y tiene reconocida una incapacidad para su actividad laboral habitual. Ninguno de los progenitores presentaba alteraciones en el estudio genético. En el colegio, el paciente presentó desde un inicio problemas de adaptación a los cambios de profesores, incluso con problemas de enuresis en el cambio de a primaria. Los cambios se facilitaron mediante profesores de apoyo y orientadores.

Exploración física

En la exploración física, tiene una talla de 143 cm (percentil 95), peso de 44 kg (percentil 99) e índice de masa corporal de 21,5 kg/m² (percentil 95). Destacaba la macrosomía, prognatismo, orejas grandes, hipertelorismo, torpeza psicomotriz y lenguaje pobre, característicos del síndrome de Sotos.

Exploración psicopatológica

En la exploración se mostró colaborador, sin alteraciones del estado de ánimo. Se reconoció torpeza psicomotriz, referencia a que sufría pesadillas y su apetito era bueno. Su discurso se centraba en un conflicto con un compañero de clase y estaba preocupado por el sobrecrecimiento. No se observan alteraciones del pensamiento ni sensorio-perceptivas.

Personalidad previa

Descrito como un niño inquieto desde siempre, con intereses restringidos, rituales y obsesiones variables a lo largo del tiempo. Se refieren dificultades para adaptarse y respetar las normas.

Actitud y tratamiento

Fue derivado desde la consulta de pediatría de la atención primaria. Se llevaron a cabo varias entrevistas con el menor y sus padres, siendo las intervenciones multidisciplinarias, en coordinación con el pediatra, la trabajadora social de nuestro centro y el orientador psicopedagógico del centro escolar. Se recomendó tratamiento con risperidona a dosis inicial de 0,5 mg diarios, que permitió alcanzar una importante mejoría conductual, tanto en ámbito escolar como en domicilio. Durante el seguimiento se disminuyó la dosis a 0,25 mg diarios, por efectos adversos (sialorrea y palpitaciones) conservando la respuesta clínica estable.

DISCUSIÓN

Las alteraciones en el comportamiento con aumento de la impulsividad e importante agresividad desde la

infancia, pueden traducirse en trastornos mentales en la edad adulta en pacientes con síndrome de Sotos. En 2004 se publica el caso de un varón de 20 años con comportamientos estereotipados y marcada impulsividad los 4 años de edad que precisa ingreso hospitalario por impulsividad, agresividad y alucinaciones auditivas. El paciente mejoró tras el inicio del tratamiento con olanzapina 10 mg diarios.⁽⁹⁾

Kessler y Kraft publican en el año 2008 el caso de una paciente de 29 años con timidez, retraimiento social en la infancia y que empieza con alteraciones del comportamiento en el ámbito laboral. Desarrolló obsesiones, compulsiones, agresividad e impulsividad, llegando incluso a realizar actos violentos y presentar alucinaciones auditivas. La paciente mejoró tras iniciarse tratamiento con risperidona.⁽¹⁰⁾

Los pacientes con síndrome de Sotos desarrollan un amplio espectro de dificultades cognitivas, conductuales y emocionales. Se objetivan algunas características de aparición frecuente, como las limitaciones cognitivas, las alteraciones conductuales con agresividad, timidez y retraimiento social, hiperactividad y dificultades para respetar normas y para la atención. Resulta difícil predecir el déficit cognitivo o poder identificar un patrón conductual patognomónico. La mayoría se sitúa en un nivel intelectual medio-bajo, por lo que es muy posible que requiera apoyo educativo.^(11, 12)


Tal y como observaba Sarimski, el sobrecrecimiento y su aspecto físico hacen que su comportamiento se vea como poco apropiado para su edad.⁽¹³⁾ Las sobreexigencias por parte de padres y educadores derivadas de sus características físicas, pueden llegar a condicionar una mayor frustración y ansiedad ante la dificultad para cumplir las expectativas. No se puede establecer una clara asociación entre las alteraciones psiquiátricas que pueda presentar un paciente con síndrome de Sotos y la fisiopatología del síndrome. Ansiedad y síntomas psicóticos se relacionan más con factores ambientales que con la propia enfermedad.^(14,15) Dada la escasa literatura que hay al respecto puede resultar útil recoger todos los episodios similares al que presentamos para valorar una posible relación entre los trastornos mentales comórbidos y la genética en el síndrome de Sotos y, de forma más general, en todos los síndromes genéticos relativamente raros, como Prader-Willi o DiGeorge entre otros.

El abordaje diagnóstico de los niños con síndrome de Soto se guía en primer lugar por la historia familiar, personal y la exploración clínica. Sin embargo se hace imperativo, otros estudios que refieran las características comportamentales de los mismos, con el propósito de crear estrategias de salud a fines, que permitan su abordaje y tratamiento.


REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:


1. Rolvien T, Schmidt T, Schmidt FN, Kroge, S, Busse B, Amling M, et al. Recovery of bone mineralization and quality during asfotase alfa treatment in an adult patient with infantile-onset hypophosphatasia. *Bone* [revista en internet]. 2019 [citado 20 de julio 2023]; 127: 67-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.05.036>.
2. Heinks K, Boekhoff S, Hoffmann A, Warmuth Metz M, Eveslage M, Peng J et al. Quality of life and growth after childhood craniopharyngioma: results of the multinational trial KRANIOPHARYNGEOM 2007. *Endocrine* [revista en internet]. 2018 [citado 20 de julio 2023]; 59: 364-372. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1489-9>.
3. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age. Revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *The Journal of Pediatrics* [revista en internet]. 1956 [citado 20 de julio 2023]; 40(4): 423-441. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(52\)80205-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(52)80205-7).
4. Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Annales d'Endocrinologie* [revista en internet]. 2018 [citado 20 de julio 2023]; 79(3): 125-131. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.010>.
5. Redondo Meza YC, Lopez Garcia TJ, Molina Toro JC, Gordillo Gonzalez G. Síndrome de sotos: una mirada al gigantismo cerebral. Reporte de caso. *Pediatría* [revista en internet]. 2022 [citado 25 de agosto 2023]; 55(1): 46-9. Disponible en: <https://doi.org/10.14295/rp.v55i1.278>.
6. Loeza Sierra HA, López-Santos HA, Castro Coyotl DM. "Fenotipo clínico mixto de delección y duplicación de la región del síndrome de Sotos: microdelección 5q35. 2-q35. 3 detectada por microarreglo de hibridación genómica comparativa." *Boletín médico del Hospital Infantil de México* [revista en internet]. 2021 [citado 20 de julio 2023]; 78(5): 489-494. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/bmhim.20000325>.
7. Coutant R, Donzeau A, Decrequey A, Louvigné M, Bouhours Nouet, N. How to investigate a child with excessive growth? *Ann. Endocrinol.* [revista en internet]. 2017 [citado 25 de agosto 2023]; 78(2): 98-103. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.04.006>.
8. Escobar O, Gurtunca N, Viswanathan P, Witchel SF. Crecimiento Y Desarrollo Normales. Zitelli Y Davis. *Atlas de Diagnóstico Físico*. En: *Pediatría*, 342. España: Elsevier; 2023 [citado 20 de julio 2023]. Disponible en: <https://books.google.com/cu/books>.
9. Redondo Meza YC, Lopez Garcia TJ, Molina Toro JC, Gordillo Gonzalez G. Síndrome de sotos: una mirada al gigantismo cerebral. Reporte de caso. *Pediatría* [revista en internet]. 2022 [citado 20 de julio 2023]; 55(1): 46-9. Disponible en: <https://doi.org/10.14295/rp.v55i1.278>.
10. Saldarriaga W, Molina-Barrerab LC, Ramírez-Cheyne J. Síndrome de Sotos diagnosticado por hibridación genómica comparativa. *Revista Chilena de Pediatría* [revista en internet]. 2016 [citado 20 de julio 2023]; 87(4): 288-292. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-chilena-pediatria-219-articulo-sindrome-sotos-diagnosticado-por-hibridacion-S037041061500265X>.
11. Sanz De la Garza C L, Benito Bono C, Irimia A. Neuropsiquiatría en el Síndrome de Sotos: revisión y actualización a propósito de un caso. *Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil* [revista en internet]. 2014 [citado 20 de julio 2023]; 31(4): 43-46. Disponible en: <https://www.aepnya.eu/index.php/revistaepnya/article/view/135>.
12. Tatton-Brown K, Cole TRP, Rahman N. Sotos Syndrome. [en línea]. *University of Washington: GeneReviews*; 2004 [citado 20 de julio 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1479/>.
13. Bouvattier C, Lambert AS. Conducta práctica ante una anomalía del crecimiento. *EMC-Tratado de Medicina* [revista en internet]. 2022 [citado 20 de julio 2023]; 26(4): 1-12. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(22\)47178-9](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(22)47178-9).
14. Sanz De la Garza CL, Benito Bono C, Irimia A. Neuropsiquiatría en el Síndrome de Sotos: revisión y actualización a propósito de un caso. *Rev. Psiquiatr. Infanto-Juv.* [revista en internet]. 2014 [citado 20 de julio 2023]; 31(4): 43-6. Disponible en: <https://aepnya.eu/index.php/revistaepnya/article/view/135>.
15. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clin. Endocrinol. (Oxf)* [revista en internet]. 2005 [citado 20 de julio 2023]; 63(2): 121-130. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02289.x>.

Contribución de los autores

Enma Taimara Cisnero-Acosta |  <https://orcid.org/0000-0001-9235-660X>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; investigación; validación; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición.



Ana Tamara Cisnero-Acosta |  <https://orcid.org/0009-0003-7241-7390>. Participó en: conceptualización e ideas; metodología; investigación; validación; redacción, revisión y edición.

Vivina Claudina Castelló-Benítez |  <https://orcid.org/0009-0002-7920-7268>. Participó en: redacción, revisión y edición.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existen conflictos de intereses.

Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.