






Síndrome de Sotos: reporte de una nueva variante patogénica en el gen *NSD1* en una adolescente

Nicolle D. Becerra Páez¹ , Dubán S. Hernández Rodríguez¹ , Leidy A. Forero Cisneros² ,
Gustavo A. Contreras García^{2,3} , Víctor C. Mendoza Rojas^{2,4} 

RESUMEN

El síndrome de Sotos es un trastorno genético caracterizado por rasgos faciales distintivos, discapacidad intelectual y crecimiento excesivo. Se asocia con variantes patogénicas en el gen *NSD1*, la mayoría de ellas *de novo*.

Se presenta el caso de una adolescente de 11 años con sobrecrecimiento (talla mayor de 2 desviaciones estándar), dismorfias craneofaciales típicas, retraso global en el neurodesarrollo e inteligencia limítrofe. Se detectó una variante *de novo* tipo *nonsense* en el gen *NSD1* (NM_022455.5:c.1782dup p.(Glu595Ter)), confirmada mediante estudio de segregación familiar, no descrita previamente en la literatura. La paciente, además, presentó hipotonía, hipoglucemia, ictericia neonatal, estrabismo, escoliosis, convulsiones y trastorno de déficit de atención.

Este reporte aporta al conocimiento del espectro fenotípico del síndrome de Sotos en Latinoamérica y resalta la importancia del abordaje multidisciplinario, así como del acceso oportuno a pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento integral de los pacientes.

Palabras clave: *síndrome de Sotos; gen NSD1; trastornos del crecimiento; discapacidad intelectual; facies.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10877>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10877.eng>

Cómo citar: Becerra Páez ND, Hernández Rodríguez DS, Forero Cisneros LA, Contreras García GA, Mendoza Rojas VC. Síndrome de Sotos: reporte de una nueva variante patogénica en el gen *NSD1* en una adolescente. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202510877. Primero en Internet 21-MAY-2026.

¹ Universidad Industrial de Santander, Colombia; ² Pediatría, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ³ Genética, Hospital Universitario de Santander, Colombia; ⁴ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Santander, Colombia.

Correspondencia para Nicolle D. Becerra Páez: becerrapaezn@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-9-2025

Aceptado: 11-2-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sotos (SS) (OMIM #117550) se caracteriza por la presencia de rasgos faciales típicos, discapacidad intelectual y crecimiento excesivo (altura y/o circunferencia de la cabeza ≥ 2 desviaciones estándar (DE) por encima de la media).¹ Los síndromes de sobrecrecimiento (SSC) suelen pasar desapercibidos; el SS es el segundo en frecuencia, con una prevalencia estimada de 1 en 14 000 nacidos vivos.^{1,2} Las alteraciones en el gen *NSD1*, ubicado en el cromosoma 5q35, son responsables del 75 % de los casos; el 95 % ocurren *de novo*, con un patrón de herencia autosómico dominante.¹⁻³ Las deleciones parciales o totales de *NSD1* pueden detectarse mediante distintas pruebas moleculares; las mutaciones puntuales, a través de secuenciación directa.²

El manejo debe estar enfocado en mejorar la calidad de vida del paciente y atender las complicaciones conforme se van presentando.² La prevalencia y características clínicas específicas del SS dentro de la población latinoamericana, y en particular en Colombia, no han sido lo suficientemente estudiadas. Esta situación genera desafíos tanto para los médicos como para las familias que enfrentan un diagnóstico tardío y tratamientos inadecuados. El objetivo de este reporte es presentar el caso de una adolescente con sobrecrecimiento y signos típicos de SS, con una variante no descrita previamente del gen *NSD1*.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 11 años producto de segunda gestación de padres no consanguíneos, embarazo bicorial biamniótico con parto pretérmino a las 32 semanas, antropometría

adecuada al nacer, presentó ictericia neonatal, hipoglucemia de origen desconocido con encefalopatía secundaria, sepsis neonatal y displasia broncopulmonar. Por medio de estudios metabólicos, se descartó un error innato del metabolismo. A los 2 años se realizó herniorrafia inguinal bilateral. A los 4 años presentó síndrome convulsivo inicialmente con manejo anticonvulsivante; ante ausencia de crisis durante más de 2 años y videoelectroencefalograma normal, se suspendió.

Durante su desarrollo, presentó retraso global en los hitos para su grupo de edad, prueba neuropsicológica con coeficiente intelectual total de 71, con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) de tipo inatento y potenciales evocados auditivos con compromiso leve en oído derecho. Además, estreñimiento crónico y talla alta. Menarquia a los 10 años. A esta edad, se realizó carpograma con leve aumento bilateral del índice metacarpiano del segundo y tercer artejo y estudios endocrinológicos cuyos resultados se presentan en la *Tabla 1*, todos dentro de rangos de normalidad. Ecografía renal y de vías urinarias, abdominal, pélvica y ecocardiograma normales.

Menarquia materna a los 10 años, talla media parental de 165 cm. Hermana mayor con pubertad precoz central tratada (talla actual 166 cm) y trastorno del aprendizaje e inatención. Hermano mellizo sin alteraciones en talla.

Al examen físico, presentó macrocefalia, frente amplia y prominente, retroceso de la línea capilar, cara alargada, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo y mentón largo (*Figura 1*), escoliosis, ambliopía y estrabismo. A nivel neurológico, hipotonía e hiperlaxitud, no abstraía ni hacía analogías para la edad, realizaba

TABLA 1. Estudios endocrinológicos realizados a la paciente

Hormona	Resultado
FSH	2,9 mIU/ml
LH	0,74 mIU/ml
Estradiol	6,06 pg/ml
Dehidroepiandrosterona	93,4 µg/dl
Prolactina	6,69 ng/ml
TSH	1,28 µIU/ml
Tiroxina libre	1,19 ng/dl
IGF-1	204,9 ng/ml

FSH: hormona foliculo estimulante, LH: hormona luteinizante, TSH: hormona estimulante de tiroides, IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1.

FIGURA 1. Adolescente con síndrome de Sotos



Se observa facies característica: frente amplia y prominente, retroceso de la línea capilar, cara alargada y mentón largo y prominente.

cálculos simples. Antropometría: talla 162 cm (percentil 99), peso 55,7 kg (percentil 91), velocidad de crecimiento 2,5 cm/año, Tanner M3-V3.

Con estas características, se decidió realizar estudio molecular para la evaluación de su SSC, panel NGS (*Next Generation Sequencing*) para SSC. Se detectó la variante NM_022455.5(*NSD1*):c.1782dup p.(Glu595Ter) en el gen *NSD1*. Se realizó estudio de segregación familiar, que confirmó variante *de novo*.

Como diagnósticos diferenciales, se consideró talla alta parental, pubertad precoz, gigantismo, hipertiroidismo y síndrome de Beckwith-Wiedemann, descartados por el fenotipo facial, edad de la menarquia y ausencia de edad ósea avanzada, alteraciones hormonales, megalias o tumores.

DISCUSIÓN

El estudio de los trastornos del crecimiento se ha centrado preferentemente en la talla baja; los procesos patológicos detrás de una talla alta son menos atendidos.⁴ Los SSC se pueden asociar con condiciones que amenazan la vida, por eso, los clínicos deben sospechar a tiempo para un abordaje oportuno. Algunos de los hallazgos fenotípicos usados previamente para su diagnóstico se han podido correlacionar con sus bases moleculares; hoy sabemos que el SS es un trastorno constitucional de un solo gen.⁵

El 90 % de los pacientes presenta la tríada diagnóstica: 1) crecimiento excesivo (talla alta, macrocefalia, extremidades largas), 2) rasgos faciales característicos, y 3) discapacidades de aprendizaje e intelectuales.^{2,4} La edad ósea suele ser avanzada; sin embargo, después de los 4 años, el crecimiento veloz se estabiliza y se obtiene una talla final dentro del promedio, aunque adultos con SS confirmado molecularmente son de estatura alta.^{4,6} Parece haber una relación genotipo-fenotipo que indica un sobrecrecimiento más prominente en pacientes con una variante intragénica *NSD1* que en aquellos con una microdelección.⁷

Entre las características faciales, se destaca una frente prominente con dolicocefalia, cabello frontotemporal escaso, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, enrojecimiento malar, cara alargada por estrechamiento bitemporal, mentón prominente, erupción temprana de los dientes deciduos y paladar arqueado.^{2,4} Por otro lado, la mayoría de los pacientes tiene discapacidad intelectual leve o inteligencia limítrofe; dificultad para el procesamiento verbal, el razonamiento abstracto y la escritura; retraso en el desarrollo de las habilidades motoras y dificultad en el desarrollo del lenguaje verbal.^{2,8}

Se presenta el caso de una paciente con la tríada clásica: talla alta, facies típica y discapacidad intelectual (retraso temprano en los hitos del desarrollo y prueba neuropsicológica con inteligencia limítrofe).^{2,8} Los problemas

del comportamiento más comunes son el trastorno del espectro autista, el TDAH, ansiedad y agresión/rabietas.⁹ El 15-50 % de los pacientes exhiben un síndrome convulsivo; la mitad de los casos son febriles.¹⁰ En un estudio multicéntrico, el 64 % de los pacientes con SS y convulsiones febriles desarrollaron epilepsia; el 47 % de las convulsiones fueron tónico-clónicas generalizadas y el 40 % correspondieron a crisis del lóbulo temporal. La mayoría de los pacientes respondieron a la monoterapia con anticonvulsivantes.

Aproximadamente, el 70 % de los pacientes presentan hipotonía, la que contribuye a retrasos en los hitos del desarrollo motor, expresados desde la etapa neonatal, como dificultad para la lactancia y más adelante en el inicio de la marcha.⁴ Estos problemas tienden a mejorar con la edad, aunque es frecuente la aparición de otros con el lenguaje expresivo.⁴ Otras complicaciones frecuentes incluyen hipoglucemia, ictericia neonatal (75 %), cardiopatías congénitas (20 %), preeclampsia materna (17 %), malformaciones urogenitales (19 %), anomalías renales (15 %), laxitud articular y escoliosis (15-30 %), cuatro de ellas documentadas en la paciente. En gemelos monocigóticos con una variante en el gen, pueden existir diferencias fenotípicas significativas debido a cambios posconceptuales, epigenéticos y/o factores ambientales.¹¹ Dado que el SS generalmente resulta de variantes *de novo*, es menos probable que ambos gemelos dicigóticos se vean afectados.

El diagnóstico se basa en una historia clínica detallada y la realización de pruebas genéticas que permitan confirmar o considerar diagnósticos diferenciales.^{1,4} La variabilidad de presentación es amplia; los pacientes que presenten hallazgos clínicos distintivos serán diagnosticados por medio de pruebas dirigidas a genes, mientras que los pacientes con hallazgos atípicos, con pruebas genómicas integrales. En la casuística colombiana, se encontraron 2 reportes de caso: en uno se identificó una variante heterocigota tipo *missense* en el gen *NSD1*¹² y en el otro, una delección en la región 5q35.2q35.3 de 2.028 MB que abarca el gen *NSD1*.⁶ La mayoría de las variantes que causan el SS son puntuales.⁴

En este caso, el estudio molecular confirmó una variante *de novo* tipo *nonsense* dada por una duplicación de timina en la posición 1782 que generó un codón de parada, cumpliendo los criterios de clasificación de variante según ACMG: PVS1, PM2 y PS2, lo que permite

establecerla como una variante patogénica asociada a SS. Este cambio no se encuentra reportado en las bases de datos ClinVar y *Genome Aggregation Database* (gnomAD), ni ha sido descrito previamente en la literatura hasta la fecha.^{13,14}

Es posible evidenciar que las necesidades de estos pacientes son amplias; se requiere tanto la delimitación de la extensión de la enfermedad como el trabajo interdisciplinario para sus opciones terapéuticas. Para ello, se recomiendan las siguientes evaluaciones: ecocardiograma, ecografía renal, cistouretrografía retrógrada, evaluaciones audiológicas y, por supuesto, la evaluación y seguimiento por genética clínica y pediatría.¹ Las intervenciones que se deben realizar con el fin de mejorar el retraso del desarrollo y la discapacidad intelectual comprenden acceder de manera oportuna a terapia ocupacional, fonoaudiología, fisioterapia y terapia de análisis de conducta aplicado. Con esta última, se busca mejorar ámbitos de la conducta social y del comportamiento.¹ ■

REFERENCIAS

- Ocansey S, Cole TRP, Rahman N, Tatton-Brown K. Sotos Syndrome. 2004 Dec 17 [Actualizado 2022 Dec 1]. En: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1479/>
- Baujat G, Cormier-Daire V. Sotos syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:36. doi: 10.1186/1750-1172-2-36.
- Donnelly DE, Turnpenny P, McConnell VPM. Phenotypic variability in a three-generation Northern Irish family with Sotos syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2011;20(4):175-81. doi:10.1097/MCD.0b013e328349182d.
- Manor J, Lalani SR. Overgrowth Syndromes-Evaluation, Diagnosis, and Management. *Front Pediatr.* 2020;8:574857. doi: 10.3389/fped.2020.574857. Erratum in: *Front Pediatr.* 2020;8:624141. doi:10.3389/fped.2020.624141.
- Choufani S, Cytrynbaum C, Chung BH, Turinsky AL, Grafodatskaya D, Chen YA, et al. NSD1 mutations generate a genome-wide DNA methylation signature. *Nat Commun.* 2015;6:10207. doi:10.1038/ncomms10207.
- Masunaga Y, Ono H, Fujisawa Y, Taniguchi K, Saito H, Ogata T. Sotos syndrome with marked overgrowth in three Japanese patients with heterozygous likely pathogenic NSD1 variants: case reports with review of literature. *Endocr J.* 2024;71(1):75-81. doi:10.1507/endocrj.EJ23-0502.
- Choi N, Kim HY, Ko JM. Deciphering Growth Patterns in Korean Children With Sotos Syndrome Through the Development of a Disease-Specific Growth Chart. *Mol Genet Genomic Med.* 2024;12(11):e70028. doi:10.1002/mgg3.70028.
- Saldarriaga W, Molina-Barrera LC, Ramírez-Cheyne J. Síndrome de Sotos diagnosticado por hibridación genómica comparativa. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(4):288-92. doi:10.1016/j.rchipe.2015.10.010.
- Lane C, Milne E, Freeth M. Cognition and Behaviour in Sotos Syndrome: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149189. doi:10.1371/journal.pone.0149189.

10. Nicita F, Ruggieri M, Polizzi A, Mauceri L, Salpietro V, Briuglia S, et al. Seizures and epilepsy in Sotos syndrome: analysis of 19 Caucasian patients with long-term follow-up. *Epilepsia*. 2012;53(6):e102-5. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03418.x.
11. Han JY, Lee IG, Jang W, Shin S, Park J, Kim M. Identification of a novel de novo nonsense mutation of the NSD1 gene in monozygotic twins discordant for Sotos syndrome. *Clin Chim Acta*. 2017;470:31-5. doi:10.1016/j.cca.2017.04.025.
12. Redondo Meza YC, Lopez Garcia TJ, Molina Toro JC, Gordillo Gonzalez G. Síndrome de sotos: una mirada al gigantismo cerebral. Reporte de caso. *Pediatrics*. 2022;55(1):46-9. doi:10.14295/rp.v55i1.278.
13. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown GR, Chao C, Chitipiralla S et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D1062-7. doi:10.1093/nar/gkx1153.
14. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, Cummings BB, Alföldi J, Wang Q et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020;581(7809):434-43. doi:10.1038/s41586-020-2308-7. Erratum in: *Nature*. 2021;590(7846):E53. doi:10.1038/s41586-020-03174-8. Erratum in: *Nature*. 2021;597(7874):E3-4. doi:10.1038/s41586-021-03758-y.