

# RIESGO TUMORAL EN LOS SÍNDROMES DE SOBRECRECIMIENTO

Ricardo Gracia Bouthelier, Pablo Lapunzina

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario La Paz, Madrid  
Servicio de Genética Médica, Hospital Universitario La Paz, Madrid

## Resumen

Los Síndromes de Sobrecrecimiento (SSC) comprenden un grupo heterogéneo de patologías cuya principal característica es que la medición de peso, talla o perímetro cefálico está por encima de 2-3 desviaciones estándar para la media de sexo y edad.

Un hecho sobresaliente de los SSC es el riesgo de cáncer. Aunque en los años precedentes ha habido algunas recomendaciones para el screening tumoral en algunos SSC, estas son empíricas y no específicas, por lo tanto no hay protocolos específicos para todos y cada uno de los SSC.

En esta pequeña revisión se abordan algunos de los SSC y los aspectos más importantes relacionados con tumores: frecuencia relativa, localización topográfica y edad de presentación. En algunos de ellos (Perlman, Beckwith Wiedemann, Simpson Golabi Behmel y hemihipertrofia), los tumores aparecen principalmente en el abdomen (más del 94% de los tumores) generalmente antes de los 10 años, y son principalmente embrionarios. Además, en algunos de ellos (ej. en el Síndrome de Perlman) sólo se ha descrito un tipo de tumor (tumor de Wilms). Por el contrario, en otros SSC como el Sotos, los tumores más frecuentes fueron los de tipo linfomatosos, entre el 60-70% son extraabdominales y un gran número aparecen después de los 10 años. Con base en esta revisión de la literatura, se ha propuesto un protocolo específico de screening tumoral para cada uno de la mayoría de estos SSC [1]. Se sugiere un esquema con diferentes intervalos y test específicos para el estudio más racional y coste/beneficio/eficacia para cada uno de los distintos síndromes.

## INTRODUCCIÓN

Los SSC constituyen un grupo heterogéneo de patologías cuya principal característica es que el peso, talla, o perímetro cefálico, y frecuentemente todas estas mediciones conjuntamente, están por encima del percentil 97 o de 2-3 desviaciones estándar por encima de la media para el sexo y la edad.

En los niños menores de 15 años el cáncer es poco frecuente, sólo 14,1 casos por 100.000 niños (1:7100 por debajo de 15 años). La incidencia es levemente superior en la raza blanca (14,4 por 100.000) que en la negra (11,8 por 100.000)

pero, desde el punto de vista estadístico, es una enfermedad poco frecuente. Varios autores han descrito la asociación entre peso elevado al nacimiento y neoplasia (tumor de Wilms, leucemia, neuroblastoma, astrocitoma) [2]

Desde siempre, se ha prestado mucha menor atención a los sobrecrecimientos tanto en su presentación como defecto aislado en individuos por otro lado sanos, como en los casos en que forma parte de algún síndrome con múltiples malformaciones.

Uno de los rasgos relevantes de los SSC es el riesgo de cáncer [3], y los médicos responsables de estos pacientes se enfrentan a la responsabilidad de informar a los mismos o a sus padres de dicho riesgo. Varias publicaciones hacen referencia a esta predisposición al cáncer relacionando, en particular, algunos síndromes de sobrecrecimiento con este riesgo. Existen recomendaciones específicas para el screening de tumores en niños con Síndrome de Beckwith-Wiedemann, Síndrome de Simpson Golabi Behmel, hemihipertrofia y Síndrome de Costello [3-6]. Sin embargo, la mayoría de estas recomendaciones están dirigidas exclusivamente a la región abdominal o a marcadores bioquímicos. No obstante, se ha prestado poca atención al análisis de este hecho, considerando a los SSC como un grupo de patologías haciéndose hincapié en su frecuencia, localización, tipo de tumor y edad de aparición.

Los objetivos de esta Revisión son: a) evaluar el riesgo de tumores en los SSC haciendo una revisión de la literatura de los casos de SSC y tumores; b) describir las frecuencias relativas, localizaciones (regiones topográficas) y edades de aparición de tumores específicos; c) proponer un protocolo de screening tumoral y una guía de seguimiento para niños con cada tipo diferente de SSC.

Estableciendo pautas específicas para cada patología (examen físico, ecografía, marcadores bioquímicos, examen de orina, Rx, etc.), esta guía podría optimizar el costo-eficacia de la vigilancia masiva de los SSC y, al mismo tiempo evitaría preocupaciones innecesarias a los padres en el seguimiento de sus hijos.

## **DEFINICION Y CLASIFICACIÓN DE LOS SSC**

Al nacimiento, la definición de SSC no es fácil ya que existen diversos términos cuyo uso está muy extendido, como son “macrosomía”, “bebé macrosómico”, “gigante”, “grande para la edad gestacional”, etc. [7]. La mayoría de los SSC resultan de la hiperplasia, hipertrofia, incremento en el intersticio, o alguna combinación de estos tres factores [8]. De este modo, un SSC puede definirse como aquella condición en la que hay excesivo crecimiento o desarrollo, localizado o generalizado para la edad y sexo del individuo. Los SSC generalizados podrían incluir los síndromes clásicos (o verdaderos) sobrecrecimientos en los que todos los parámetros de crecimiento y desarrollo físico están por encima de 2-3 desviaciones estándar de la media para la edad y sexo [8]. Los sobrecrecimientos parciales, localizados o regionales incluyen aquellas patologías en las que el crecimiento excesivo está confinado a una o unas pocas regiones del cuerpo.

### **Síndrome de Beckwith Wiedemann (SBW)**

Los pacientes con este síndrome se pueden identificar al nacimiento por la presencia de onfalocele o hernia umbilical, macrosomía y macroglosia. Algunos de

estos niños pueden tener además todos o algunos de los siguientes rasgos: asimetría (hemihipertrofia) de miembros o cara, hipoglucemia, organomegalia y apéndices auriculares o crestas. La frecuencia del SBW es aproximadamente 1:14000 nacimientos. La alteración mapea en el cromosoma 11p15.5, y varios genes reguladores de crecimiento con imprinting genómico están implicados en la etiología del SBW. Recientemente se ha demostrado que el SBW se asocia a alteraciones en dos dominios de imprinting en 11p15: un dominio telomérico que contiene los genes H19 y IGF2 y un dominio centromérico que incluye KCNQ1OT1 y CDKN1C. Los tipos de tumores que observaron en estos niños con SBW y defectos teloméricos, (principalmente tumores de Wilms) eran diferentes a los que aparecían en los casos con defectos limitados a los dominios centroméricos (rabdiosarcomas y gonadoblastomas). Estos hallazgos sugieren que la predisposición a diferentes tumores depende, de alguna manera, de cual sea el dominio de imprinting alterado. La proporción de tumores con dominios teloméricos alterados tenía mayor riesgo que aquellos con dominio centromérico anormal.

Los tumores frecuentemente asociados con SBW son tumores embrionarios: tumor de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma adrenocortical, rabdiosarcoma y neuroblastoma. No obstante, también se han descrito otros tumores malignos de forma ocasional y algunos tumores benignos en pacientes con SBW.

En una revisión del registro de Síndrome de Beckwith–Wiedemann, DeBaun y Tucker [9] comunicaron 13 casos con tumores (antes de los 4 años de edad) en una cohorte de 183 niños con este síndrome, una frecuencia de aparición de tumores cercana al 7,5%. En este extenso estudio, había 6 tumores de Wilms, 5 hepatoblastomas y 2 neuroblastomas; el riesgo relativo (RR) para dichos tumores era de 816, 2280 y 197 respectivamente. Los 13 casos de tumores fueron detectados antes de los 21 meses, con una media de edad de 1,2 años.

El riesgo global de tumores en SBW ha sido calculado por varios autores y sería de aproximadamente 5 – 10%, siendo el tumor de Wilms el observado con más frecuencia (60%). Aún más, la revisión de 388 pacientes con SBW descrita por Wiedemann [10] y de 183 pacientes del registro de datos de DeBaun y Tucker [9], comunican una incidencia de neoplasia de un 7 %, y son probablemente los cálculos más exactos.

Se describe una asociación entre la presencia de asimetría de miembros y el incremento de riesgo de cáncer en niños con SBW.

Recientemente DeBaun y Tucker [9] encuentran que dicha asimetría incrementa al menos 4 veces el riesgo de cáncer (RR=4.6; 95% CI =1.514.2). Además hemos querido hacer una revisión de todos los tipos de tumor publicados en el SBW. Ha habido publicaciones de diferentes Grupos para Estudio de Tumores (como el Grupo Nacional para estudio del tumor de Wilms) que han publicado varios niños con SBW y tumor de Wilms. Puesto que estos estudios tienen un sesgo, revisamos no sólo las publicaciones de casos aislados de SBW y cáncer, sino también las series más amplias de SBW (Tabla 2). Aunque estas últimas también tiene un sesgo probable, hemos encontrado más de 100 comunicaciones de tumores malignos en este síndrome. En el 49% de los casos fue tumor de Wilms, 16% hepatoblastomas, 10% tumores adrenocorticales, 7% de rabdiosarcomas y 6% de neuroblastomas. El 12% restante estaba constituido por pancreatoblastomas, glioma del nervio óptico, ganglioneuroma, tumor del saco vitelino, teratoma gástrico, carcinoma de células renales y linfomas. Noventa y nueve de 107 tumores malignos (93%) en pacientes con SBW se localizaron en la cavidad abdominal, siendo extraabdominales sólo el 7% restante.

Se ha enfatizado la utilidad del screening tumoral con ecografía abdominal 4 veces al año. El screening médico para el SBW, al menos tres veces al año, ha demostrado ser útil para reducir el hallazgo de tumores de Wilms en estadios avanzados.

Aunque aún son preliminares, los datos moleculares aportados por Weksberg y col. [11] en los niños con SBW y tumores, pueden servir como guía a los clínicos para prestar atención a determinados tipos de tumores dependiendo de cual es sean los genes y/ o regiones de imprinting alterados.

También se propone la utilidad de la palpación abdominal por parte de los padres para la detección de tumor de Wilms, y otros autores concluyen que el screening regular con ecografía abdominal no tiene una utilidad demostrada. Estos últimos autores también recomiendan la enseñanza a los padres de la palpación abdominal y aconsejan que consulten ante la aparición de síntomas no esperados. Nosotros pensamos que la exploración física completa y la palpación abdominal deben llevarse a cabo por médicos entrenados de una forma reglada, de esta forma se evitaría a los padres la preocupación sobre este particular y separaría la responsabilidad médica de los padres en el seguimiento de sus hijos.

Por lo tanto nuestra recomendación sería el screening del área abdominal y otros tests de una forma regular y reglada para los niños con SBW siguiendo el siguiente esquema:

- examen físico, orina completa y ecografía abdominal cada 3 meses, alfafetoproteína, beta hCG y catecolaminas urinarias cada 4 meses y hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 4 años;

- examen físico, orina completa y ecografía abdominal cada 4 meses, alfafetoproteína, beta hCG y catecolaminas urinarias cada 6 meses y hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 7 años;

- examen físico 2 veces al año, orina completa, ecografía abdominal, alfafetoproteína, beta hCG y catecolaminas urinarias, hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 10 años.

### **Síndrome de Sotos**

El Síndrome de Sotos (SS) o gigantismo cerebral se caracteriza por crecimiento acelerado, macrodolicocefalia una *gestalt* facial característica, línea de implantación del cabello alta, pelo ralo, abombamiento frontal, manos y pies grandes, apetito "voraz", retraso de desarrollo y alteraciones del comportamiento. El gen NSD1 responsable de este síndrome ha sido identificado recientemente por Kurotaki y col. [16]. Es imposible saber con exactitud el número total de casos de SS ya que, todo genetista o endocrinólogo experimentado debe haber atendido a varios de estos pacientes, de los que no hay datos publicados.

De igual forma que para otros SSC, en el Síndrome de Sotos hay un mayor riesgo de malignidad. Inicialmente se calculó que era de un 6-7% pero esta cifra incluía tanto lesiones benignas como malignas. Datos más recientes sugieren que dicho riesgo es cercano al 2-3%. Inicialmente los tumores más frecuentes eran los embrionarios: tumor de Wilms, neuroblastoma y carcinoma hepatocelular pero, a medida que se han ido describiendo nuevos casos de neoplasia en el SS, se ha puesto de manifiesto la presencia de tumores igualmente son frecuentes. Con los datos de que disponemos, se conocen unos 20 casos de tumores malignos y algunos otros benignos en pacientes con SS publicados hasta la fecha. El rango de edad en el momento del diagnóstico va desde los 15 meses hasta la edad adulta,

excepto para los 2 casos de teratoma sacrococcígeo congénitos. Es notable el hecho de que la mayoría de los tumores se presenta después de los 5 años de edad, además un buen número lo hacen después de los 10 años, edades en que el riesgo disminuye para la mayoría de los otros SSC. Es interesante destacar que los datos recientes muestran que alrededor del 30% de los tumores son neoplasias hematológicas (linfoma o leucemia), siendo estas más frecuentes que el tumor de Wilms o el neuroblastoma. Además las neoplasias extraabdominales parecen ser más frecuentes (60-70%) que las intraabdominales (30-40%).

Es notable que el SS es claramente una excepción a la regla dentro de los SSC: los tumores de origen embriogénico no son los más frecuentes, la localización es intraabdominal en menos de un tercio de los casos y, al menos, una cuarta parte de los pacientes son mayores de 10 años. La variabilidad en el tipo de tumores, localización de los mismos, y edades de aparición, hace difícil que la realización del screening tumoral sea útil.

A pesar de lo expuesto, a la luz de las publicaciones más recientes, sugerimos un protocolo para la monitorización de pacientes con SS:

- examen físico cada 3 meses, hemograma cada 4 meses y ecografía abdominal, alfafetoproteína, beta hCG cada 6 meses, y orina completa, catecolaminas urinarias y radiografía de tórax anualmente hasta los 4 años;

- examen físico y hemograma cada 4 meses, ecografía abdominal, alfafetoproteína, beta hCG cada 6 meses, y orina completa, catecolaminas urinarias y radiografía de tórax anualmente hasta los 10 años.

### **Síndrome de Weaver**

El síndrome de Weaver (SW) se caracteriza por el incremento pre y postnatal del peso, crecimiento acelerado, edad ósea avanzada, camptodactilia, rasgos faciales característicos y retraso del desarrollo. No se han encontrado anomalías en los cromosomas ni en los genes de ninguno de los pacientes con SW. Se conoce un total de unos 57 casos.

Hasta lo que nosotros conocemos, se han publicado los siguientes casos de SW asociados a tumores: 2 niños con neuroblastoma, un neonato con teratoma sacrococcígeo y un caso probable de una forma moderada de SW (la madre de un niño con SW) asociada a un cáncer de ovario derecho (tumor de seno endodérmico). Por lo tanto, existe algún riesgo de malignidad en el SW, calculándose un teórico riesgo de tumor de un 8.7%, pero éste es difícil de calcular de una forma exacta dado que el número de casos de SW es muy bajo, y la publicación sólo de casos asociados a neoplasia puede haber introducido un sesgo que sobrevalore el riesgo tumoral.

Sin embargo, y hasta que se conozcan más casos, debería realizarse un screening mínimo y un seguimiento clínico estrecho. Además deberían publicarse todos los casos o registrarse en una base de datos, lo que facilitaría la posibilidad de un estudio amplio que permitiría un cálculo más exacto del riesgo de tumores para este síndrome.

### **Síndrome de Costello**

El Síndrome de Costello es una patología infrecuente cuyo diagnóstico se basa principalmente en los hallazgos clínicos, debido a que no se conoce la causa subyacente de esta enfermedad. Los pacientes suelen nacer con alto peso y desarrollan luego progresivamente dificultades en la alimentación, talla baja, retraso

mental, presentando además un riesgo mayor de desarrollar tumores sólidos. Al día de hoy aproximadamente unos 20 tumores han sido comunicados en pacientes con Síndrome de Costello, de los cuales casi el 50% de ellos corresponden a rhabdomiomas, y otros tales como carcinoma transicional de vejiga, neuroblastoma, schwannoma y epiteloma. Se ha propuesto como seguimiento y despistaje de tumores en estos niños el siguiente esquema: ecografías abdominales y de la pelvis cada 3-6 meses hasta los 8-10 años, catecolaminas urinarias cada 6 meses hasta los 5 años y estudio de sedimento de orina para descartar hematuria comenzando a los 10 años.

### **Macrocefalia Cutis marmorata telangiectasia (MCMT)**

La macrocefalia cutis marmorata telangiectasia es una enfermedad autosómica dominante descrita de forma independiente por dos grupos en 1997. Consiste en macrocefalia, cutis marmorata, telangiectasia congénita y otras anomalías asociadas como sobrecrecimiento, hemihipertrofia, hemangioma de labio y/o filtrum, sindactilia, anomalías del tejido conectivo y retraso del desarrollo. Hasta el momento actual, no se han descrito anomalías cromosómicas ni alteraciones en los genes.

Se han descrito más de 75 casos con esta alteración [12]. Nosotros hemos observado un paciente que desarrolló tumor de Wilms. Por lo que 4 pacientes de 75 (5 %) desarrollaron neoplasia (leucemia aguda, meningioma, retinoblastoma y tumor de Wilms).

Aunque el número de casos publicados hasta el momento es bajo, el riesgo presuntivo de tumores de un 5% justifica su screening. Se sugiere un esquema mínimo de vigilancia: examen físico cada 3 meses en los 4 primeros años de vida y dos veces al año hasta los 10 años junto con sedimento urinario, ecografía abdominal, alfafetoproteína y beta hCG, catecolaminas urinarias, hemograma y radiografía de tórax en forma anual.

### **Síndrome de Simpson Golabi Behmel**

El síndrome de Simpson Golabi Behmel (SSGB) es una condición ligada al cromosoma X, caracterizada por sobrecrecimiento pre y postnatal, organomegalia, múltiples malformaciones de línea media, cara tosca, macroglosia y retraso mental variable. La alteración se localiza en el brazo largo del cromosoma X. El gen implicado es el glipican 3 (delecciones y mutaciones puntuales). Hasta ahora se habían publicado cerca de 100 pacientes con SSGB en la literatura.

Se conocen, al menos, 8 casos de SSGB asociados a neoplasia; en todos los casos la localización del tumor fue abdominal: 4 tumores de Wilms, 1 neuroblastoma adrenal, 1 gonadoblastoma, 1 carcinoma hepatocelular y 1 hepatoblastoma [14]. Nosotros hemos asistido a un niño más con hepatoblastoma por lo que el número aumenta a 9. Inicialmente se publicó una predisposición tumoral elevada, de un 15% [14], pero tras el artículo de Lin y col. [15] en el que se revisó a más de 100 pacientes, la proporción de casos con neoplasia es probablemente menor (aproximadamente de un 10%).

El screening en SSGB debe incluir obviamente ecografía abdominal, análisis de orina y marcadores de tumores embrionarios. Sugerimos el siguiente esquema:

-examen físico, orina completa y ecografía abdominal cada 3 meses, alfafetoproteína, beta hCG y catecolaminas urinarias cada 4 meses y hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 4 años;

-examen físico, orina completa y ecografía abdominal cada 4 meses, alfafetoproteína, beta hCG y catecolaminas urinarias cada 6 meses y hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 7 años;

-examen físico 2 veces al año, orina completa, ecografía abdominal, alfafetoproteína, beta hCG y catecolaminas urinarias, hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 10 años.

### **Síndrome de Bannayan Riley Ruvalcava (SBRR)**

Los pacientes con fenotipo de SBRR, pueden desarrollar tumores, sin embargo, la mayoría de ellos son hamartomas benignos (lipomas en el 75% de los casos, angioliomas, hemangiomioliomas etc) y pólipos hamartomatosos (45 %)[2]. Sólo hay tres publicaciones de tumores malignos en pacientes con SBRR: carcinoma de tiroides, cáncer de mama y ganglioneuroma [2].

### **Síndrome de Perlman**

El Síndrome de Perlman (SP) es un SSC que se hereda de forma autosómica recesiva, caracterizado por gigantismo fetal, visceromegalia, facies inusual, hamartomas renales bilaterales con nefroblastomatosis y tumor de Wilms. No se han descrito alteraciones en genes ni cromosomas hasta este momento. Un caso con alteraciones en el cromosoma 11, probablemente corresponde a un ejemplo más de SBW. El solapamiento entre SP y SBW ha sido ampliamente discutido en otras publicaciones, sin embargo, su correlación molecular no está clara y ambos síndromes tienen diferentes mecanismos de herencia.

Hasta la actualidad hay descritos unos 25 casos de SP [13]. El tumor de Wilms es el único tumor maligno reportado en niños con SP. Esta predisposición específica puede reflejar tanto una elevada incidencia de nefroblastomatosis y restos nefrogénicos (un conocido precursor de tumor de Wilms) o una mayor predisposición genética involucrando el "gen de Wilms". La proporción de niños con tumores en el SP (10/25) podría ser tan alta como un 40%.

En este síndrome es obligatorio realizar screening tumoral y debe centrarse principalmente en la realización de ecografías abdominales seriadas y análisis de orina.

### **Hemihiperplasia aislada**

La hemihiperplasia/hemihipertrofia aislada, idiopática o congénita (HHI), es una patología definida por crecimiento unilateral del cuerpo incluyendo estructuras del tronco, los miembros o la cabeza de causa desconocida. Algunos síndromes como SBW, SKTW, neurofibromatosis y otros bien definidos asociados a hemihipertrofia deben excluirse de esta denominación. La HHI es frecuente en la práctica de clínica genética. De manera similar a lo que ocurre con el SKTW, no hay forma de saber el número de casos diagnosticados en el mundo. La etiología de la HHI es desconocida y los cromosomas usualmente son normales.

Tras el seguimiento de 168 pacientes con HHI, Hoyme y col. [18] calcularon el riesgo de tumores para esta patología cercano al 6%. También encontraron 6/10

tumores de Wilms, 2/10 carcinomas adrenales, 1/10 hepatoblastomas y 1/10 leiomyosarcomas de intestino delgado. En una extensa búsqueda en la literatura encontramos 134 pacientes con HHI con tumores malignos y 9 con tumores benignos. Considerando conjuntamente todos los casos, no encontramos asociación estadística del género ni el lado de la hemihipertrofia con mayor predisposición al desarrollo de tumores. No obstante, en los casos revisados, se hallaron más mujeres que varones(1,72:1) y el lado derecho estaba más frecuentemente afectado que el lado izquierdo (1,29:1). Esta tendencia concuerda con los datos de Hoyme y col., [18] quienes hallaron datos similares analizando una serie grande de pacientes (F:M 1,88:1 y derecho:izquierdo 1,36:1). La edad promedio para desarrollar tumores fue de 36 meses (Tumor de Wilms 37 meses, carcinoma adrenocortical 42 meses, hepatoblastoma 10 meses). Es muy interesante notar que todos excepto 6 tumores (>95%) fueron abdominales. Este hecho parece simplificar el screening de pacientes con hemihipertrofia aislada debido a que parece razonable recomendar un examen físico rutinario focalizado al abdomen y ecografías abdominales en estos pacientes. Los tumores extraabdominales (6/134) se observaron en el cerebro, testículos, pulmones, útero y médula ósea.

### **Síndrome de Proteus**

El Síndrome de Proteus es un síndrome de sobrecrecimiento hamartomatoso comunicado hace 20 años. Consiste en gigantismo parcial de manos y pies, asimetría de los miembros, sobrecrecimiento óseo, nevos epidérmicos y lineares verrugosos, hemangiomas, lipomas, linfangiomas, macrocefalia e hiperostosis craneal. Los cromosomas son normales en todos los pacientes estudiados hasta ahora y no se han observado genes alterados en pacientes con Síndrome de Proteus. La etiología de esta enfermedad es compleja y es probable que exista algún grado de mosaicismo (letal en el estado no mosaico).

Algunos tipos poco frecuentes de neoplasias han sido asociadas con el Síndrome de Proteus: tumores de ovario, testículo, meníngeos y de la glándula parotídea. Algunos de estos tumores son extremadamente raros en la población de menos de 20 años (por ejemplo el cistadenoma bilateral de ovarios, el adenoma monomórfico de parótida, etc) de forma tal que constituyen un dato casi patognomónico del Síndrome. Al día de hoy, 27 pacientes con tumores han sido descritos y algunos de ellos desarrollaron más de un tumor. El riesgo de tumores en esta patología puede ser del 75%; de estos tumores el 19% son malignos y el 81 % benignos. Muchas neoplasias aparecen antes de los 20 años de edad. El SNC y las gónadas son el sitio primario más frecuente de aparición de los mismos. Así, el screening debería ser enfocado en éstas áreas específicas junto con un exhaustivo examen físico de estas regiones. En contraste con otros SSC, debe realizarse una prueba de una imagen del SNC en forma rutinaria debido al riesgo potencial de desarrollar tumores del SNC.

### **COMENTARIOS**

En la tabla 1 se clasifican varias de estas patologías en alto riesgo y riesgo intermedio de tumores. Es ampliamente conocido que los pacientes afectos de un SSC deberían ser evaluados frecuentemente para el despistaje de tumores [1,2, 12]. La alta incidencia de cáncer en algunos SSC, más específicamente tumores

embrionarios en muchos de ellos, es una razón suficiente para realizar un seguimiento en estos pacientes.

En esta revisión, hemos considerado algunos aspectos de la predisposición tumoral (número de casos comunicados, frecuencia, tipos de tumores, localización, edad de aparición, screening específico, etc) tanto en los SSC parciales como en los generalizados. Los mecanismos moleculares y la fisiopatología de los SSC no se abordan en este capítulo sino en otro de este libro.

La detección temprana de tumores (ej. Tumor de Wilms, hepatocarcinoma) a través de un programa de despistaje de cáncer ha probado ser efectivo en disminuir el tiempo medio de diagnóstico, detectar estadios más tempranos del tumor, resultando en un incremento de la supervivencia y una morbilidad menor. El intervalo de screening debería idealmente estar basado en algunos factores tales como la frecuencia de crecimiento del tumor, y la tecnología para detectarlo. Así, en el protocolo de seguimiento propuesto en esta revisión, el intervalo óptimo de estudios para cada SSC, se fijó de acuerdo al tipo de tumor. También proponemos que este screening no sea masivo sino selectivo para cada patología en particular. Las recomendaciones de nuestra guía están basadas en nuestra experiencia y en evidencias publicadas. Un componente importante de esta guía es que se discrimina cada patología por separado.

Aunque el número de tumores publicados en algunos SSC es bajo (SW, MCMT, etc) y estrictamente no puede realizarse ninguna conclusión epidemiológica, pensamos que esta propuesta puede ser el punto inicial para futuros estudios prospectivos.

De Baun [17] se pregunta cuando debe ser interrumpido un screening de tumores una vez comenzado. Este punto es difícil de contestar, pero requiere de un análisis profundo de los costes, beneficios y efectividad del programa.

En algunos SSC específicos, la incidencia de tumores es extremadamente alta; 1:10 en Simpson Golabi Behmel, 1:20 en hemihipertrofia aislada, 1:25 en pacientes con Síndrome de Beckwith Wiedemann y 1:40 en Síndrome de Sotos. En el Síndrome de Perlman, el de Weaver y en la Macrocefalia Cutis Marmorata telangiectática congénita es difícil de calcular debido a que se han comunicado menos de 100 casos en cada patología. Sin embargo, en el Síndrome de Perlman, ha habido 10/25 niños con cáncer, 4/60 en la Macrocefalia Cutis Marmorata telangiectática congénita y 4/61 en el Síndrome de Weaver. Estos datos preliminares sugieren una incidencia mayor que en la población general.

Los niños con Síndromes de Simpson Golabi Behmel, hemihipertrofia aislada, Síndrome de Beckwith Wiedemann y Síndrome de Perlman, necesitan ser evaluados regularmente para descartar tumores intrabdominales [8]. Así, esta revisión demuestra que tal recomendación es apropiada debido a que en estas 4 patologías la localización abdominal de los tumores es en más del 94% de los tumores comunicados. Además, los niños con Síndrome de Beckwith Wiedemann y asimetrías clínicamente observables tienen al menos 4 veces más riesgo de desarrollar tumores que aquellos sin asimetrías, y esta subpoblación de niños junto con aquellos con alteraciones de la metilación de H19 deben ser seguidos más cuidadosamente [17].

Los pacientes con el resto de los SSC revisados aquí (Sotos, Proteus, Weaver, etc) deberían ser evaluados no sólo para tumores intrabdominales sino con similar importancia en otras localizaciones, ya que en el Síndrome de Sotos y en el de Proteus, los tumores extraabdominales acontecen en el 60-70% de los casos.

Podemos concluir que:

- 1) La monitorización seriada del cáncer en los SSC es imprescindible debido al riesgo conocido de la mayoría de los SSC;
- 2) Es importante de llegar a un diagnóstico en los pacientes con SSC, no sólo para el consejo del paciente y/o su familia sino para el adecuado seguimiento en la primera década de la vida. Un diagnóstico adecuado y seguimiento correcto asegurará un buen cumplimiento del paciente y su familia;
- 3) La localización y la edad de aparición de algunos tumores son en algunos casos, específicos del síndrome lo que simplificaría la monitorización de estas patologías;
- 4) Dado la relativa rareza de los SSC, un estudio mayor, prospectivo, controlado e internacional sería necesario para determinar si los beneficios de este programa de seguimiento son acordes y costo-efectivos. Los datos relacionados a los hallazgos de la biología molecular también ayudarán a los genetistas, pediatras, oncólogos y endocrinólogos a un mejor control y screening de los SSC.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Lapunzina P. 2005. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes. *Am J Med Genet (C)* en prensa.
- 2- Cohen MM Jr, Neri G, Weksberg R. 2002. (Editors) *Overgrowth syndromes*. First Edition. Oxford Monographs on Medical Genetics. Oxford University Press.
- 3- Cohen MM Jr. 1989. A comprehensive and critical assesment of overgrowth and overgrowth syndromes. In Harris H, Hirschhorn K (eds): "Advances in Human Genetics" Vol 18. New York, Plenum Press, p 181-303; and 373-376.
- 4- Clericuzio CL. 1999. Recognition and management of childhood cancer syndromes. A systems approach. *Am J Med Genet* 89:81-90.
- 5- Li M, Shuman C, Fei Y, Cutiongco E, Bender HA, Stevens C et al. 2001. GPC3 mutation analysis in a spectrum of patients with overgrowth expands the phenotype of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet* 102:161-8.
- 6- DeBaun MR, Ess J, Saunders S. 2001. Simpson Golabi Behmel syndrome: progress toward understanding the molecular basis for overgrowth, malformation, and cancer predisposition. *Mol Genet Metab* 72:279-86.
- 7- Lapunzina P, López-Camelo JS, Rittler M, Castilla EE. 2002. Risk of malformations in large for gestational age infants. *J Pediatr* 140:200-204.
- 8- Weaver DD. 1994. Overgrowth syndromes and disorders: definition, classification and discussion. *Growth Gen Horm* 10:1-4.
- 9- De Baun MR, Tucker MA. 1998. Risk of cancer during the first 4 years of life in children from the Beckwith Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 132:398-400.
- 10-Wiedemann HR. 1983. Tumours and hemihypertrophy associated with Wiedemann-Beckwith syndrome (Letter) *Europ J Pediatr* 141:129.
- 11-Weksberg R, Nishikawa J, Caluseriu O, Fei YL, Shuman C, Wei C, et al. 2001. Tumor development in the Beckwith-Widemann syndrome is associated with a variety of constitutional molecular 11p15 alterations including imprinting defects of KCNQ1OT1. *Hum Mol Genet* 10:2989-3000.
- 12-Lapunzina P, Gairi A, Delicado A, Mori MA, Torres ML, Goma A, Navia M, Pajares IL. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: Report of six new patients and a review. *Am J Med Genet* 2004;130A:45.
- 13-Lapunzina P, Echegaray A, Gracia-Bouthelier R, García-Alix, Oviedo M. 2001. Síndrome de Perlman. Presentación de cuatro pacientes y revisión de la literatura. *Rev Hosp Niños Bs As* 43:155-160.
- 14-Lapunzina P, Badia I, Galoppo C, De Matteo E, Silberman P, Tello A et al. 1998. A patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and hepatocellular carcinoma. *J Med Genet* 35:153-156.
- 15-Lin AE, Neri G, Hughes-Benzie R, Weksberg R. 1999. Cardiac anomalies in the Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet* 83:378-381.

16-Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, Masuno M, Kondoh T, Nagai T, Ohashi H, Naritomi K, Tsukahara M, Makita Y, Sugimoto T, Sonoda T, Hasegawa T, Chinen Y, Tomita Ha HA, Kinoshita A, Mizuguchi T, Yoshiura Ki K, Ohta T, Kishino T, Fukushima Y, Niikawa N, Matsumoto N. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet.* 2002;4:365-6.

17-De Baun MR. 2002. Screening for cancer in children with Costello syndrome. *Am J Med Genet* 108:88-90.

18-Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL. 1998. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet* 79:274-278.

**Tabla 1. Clasificación de los Síndromes de Sobrecrecimiento de acuerdo al riesgo tumoral (Modificada de [1]).**

**Alto riesgo tumoral**

**Tumores malignos**

Perlman

Simpson-Golabi-Behmel

Beckwith-Wiedemann

Hemihipertrofia aislada

**Tumores benignos**

Proteus

Bannayan-Riley-Ruvalcaba

**Riesgo tumoral intermedio**

**Tumores malignos**

Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Sotos

Weaver

Costello

Proteus

Macrocefalia-Cutis Marmorata

**Tumores benignos**

Hemihipertrofia aislada

Beckwith- Wiedemann