

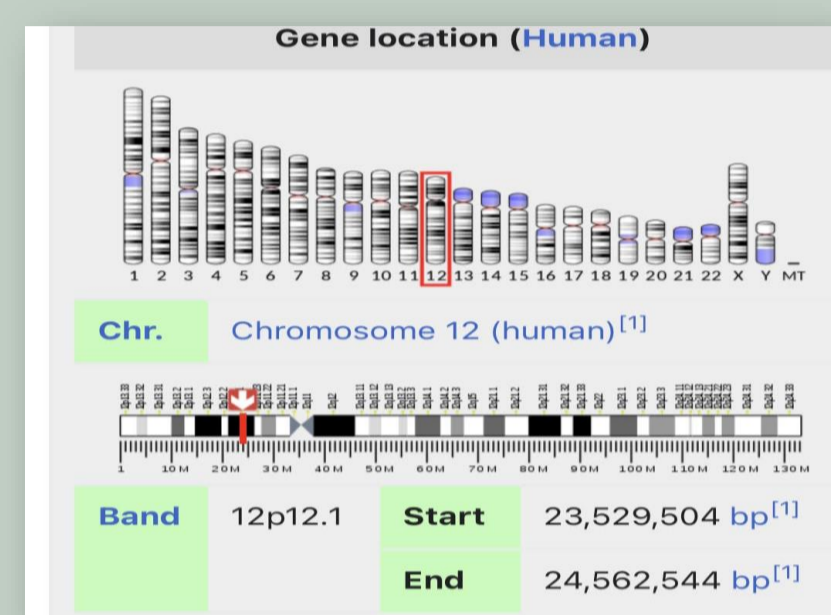
Ángela Sánchez-Algaba Gómez<sup>1</sup>, Mónica Coronado Poggio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatra. Centro de Salud Arroyo de la Vega. Madrid, <sup>2</sup> Médico Nuclear. Hospital Universitario La Paz. Madrid

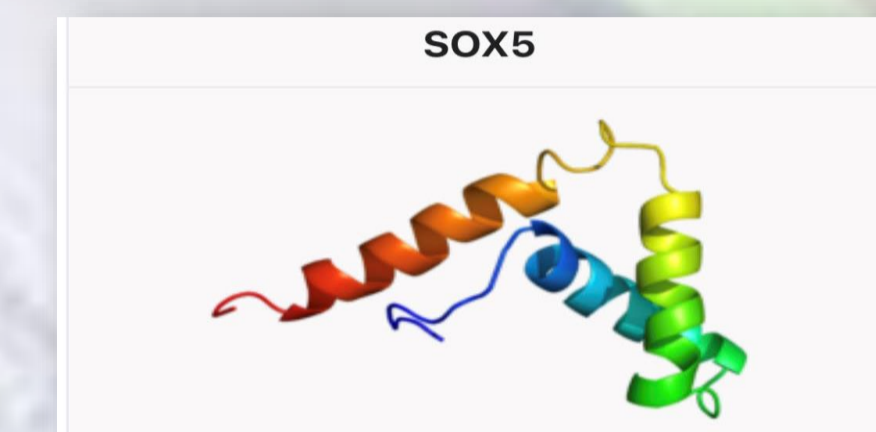
## Introducción:

El síndrome de Lamb-Shaffer (LAMSHF; OMIM #616803; ORPHA #313892; ORPHA #313884), fue descrito por primera vez en 2012, en España el primer caso se diagnosticó en 2014. Es un trastorno del neurodesarrollo causado por alteraciones genéticas en heterocigosis en el gen SOX5 ubicado en el cromosoma 12p12 en humanos (1,2,3), que codifica un factor de transcripción fundamental en la neurogénesis. Es una enfermedad ultra rara con una prevalencia de <1/1000000, de herencia autosómica dominante. Actualmente hay menos de 500 personas diagnosticadas en el mundo (16 en España), con prevalencia en aumento.

LAMSH se manifiesta en edades pediátricas tempranas (antes del año de edad). Se caracteriza fundamentalmente por trastornos del sistema nervioso central con retraso y/o falta de adquisición de habilidades motoras, hipotonía, retraso significativo del lenguaje, déficits cognitivos. Patología visual como estrabismo, atrofia nervio óptico, ambliopía y visión cortical alterada. Ansiedad y trastornos en el comportamiento de tipo autista, con alteraciones fenotípicas leves. Algunos pacientes presentan epilepsia. A nivel osteoarticular presentan escoliosis, fusiones vertebrales y pies planos, entre otros. Las manifestaciones digestivas más relevantes son reflujo gastroesofágico y alteraciones de la alimentación. No existe tratamiento curativo.



El gen SOX5 codifica un factor de transcripción SOX implicado en la regulación de la condrogénesis y del desarrollo del sistema nervioso. La proteína codificada puede actuar como un regulador transcripcional en la neurogénesis, condrogénesis y migración neuronal. En la actualidad hay varios proyectos de investigación biomédica de terapia génica en ratones como los que realizan Veronique Lefevre (The Children Hospital of Philadelphia. CHOP. USA) y Aixa V. Morales (Instituto Cajal. C.S.I.C.Madrid). El grupo ha descubierto que las proteínas SOX5 y SOX6 se encuentran mayoritariamente en las células madre neurales del hipocampo, encargado de la memoria y el aprendizaje (4,5).



Estructura tridimensional de la proteína SOX5

## Objetivos:

Aumentar el conocimiento del LAMSHF, su espectro clínico, radiológico y genético, y fomentar la difusión del síndrome a la comunidad médica y científica para la búsqueda de posibles tratamientos, con el fin de mejorar la evolución y pronóstico de los pacientes así como la calidad de vida de las familias Lamb-Shaffer.

## Metodología:

En la actualidad hay un total de 16 pacientes diagnosticados de LAMSHF en España. Se han recogido los datos clínicos, genéticos y de diagnóstico por imagen de 11 pacientes. Los datos clínicos han agrupado 36 variables en los apartados: retraso madurativo, alteraciones de la alimentación y digestivas, alteraciones neurológicas y de la conducta, alteraciones del lenguaje, alteraciones de la visión, alteraciones del sistema locomotor y otras. Asimismo, se han recogido datos relativos al fenotipo, las alteraciones genéticas y los resultados de las distintas pruebas de imagen realizadas.

## Resultados:

El grupo estudiado comprende 11 pacientes con edad media de 10 años (rango: 2-31). El 100% de los pacientes han presentado trastorno del neurodesarrollo (con comienzo de la marcha libre entre 18 meses-3 años, primeras palabras entre los 15 meses-6 años). El 100% presentan alteraciones neurológicas y del lenguaje; el 91% presenta alteraciones visuales y de la conducta, seguidos en frecuencia de trastornos digestivos ó de la alimentación. Las alteraciones fenotípicas más frecuentes son estrabismo, apiñamiento dentario y maxilar prominente. El diagnóstico genético se obtuvo a una edad media de 8 años. En el 100% se trató de una alteración de novo (80% mutación, 20% delección). En 6 pacientes se han recogido pruebas de imagen, encontrando alguna alteración en la RM cerebral en el 67% (4/6); el hallazgo más frecuente es el adelgazamiento de los nervios ópticos.

ID	FENOTIPO				PRUEBAS DE IMAGEN	
	Maxilar prominente	Sinofridia	Dientes apiñados	RM cerebral	Hallazgos	
1	si	no	no	si	normal	
2	si	si	si	si	normal	
3	no	no		NS		
4	no	no		si	adelgazamiento del grosor de ambos nervios ópticos	
5	no	no	no	si	espacios perivasculares dilatados. Desproporción cráneo-facial en relación a microcefalia. Fosa posterior de pequeño tamaño, discreto afilamiento de amígdalas cerebelosas.	
6	si	no	si	NS		
7				NS		
8	no	si	no	NS		
9	no	no	no	NS		
10	no	no	si	si	discreta dilatación ventricular	
11	no	no	no	si	adelgazamiento del grosor de ambos nervios ópticos	

ID	Edad (años)	Sexo	GENÉTICA	RETRASO MADURATIVO			LENGUAJE		CONDUCTA				NEUROLÓGICO					VISIÓN		AUDICIÓN	ALT CRECIMIENTO	LOCOMOTOR		DIGESTIVO		CARDIO	UROI.	END.	NEUM.			
				Variante SOX5	Retraso madurativo	Edad marcha libre (m/a)	Retraso lenguaje	Edad primeras palabras (años)	Habilidad lenguaje	Alt. conducta	Esteriotipias	Rasgos autistas	Auto agresiones	Epilepsia	Alt. marcha	Tono muscular	Alt. sueño	Hiper sensibilidad (sonidos, luces, olores, etc)	Alt. percepción del dolor	Incontinencia y enuresis	Estrabismo	Ambliopía	Palidez nervio óptico	Alt. percepción del relieve	Alt. audición	Escoliosis	Alt. óseas	RGE	Alt. digestivas	Alt. alimentación	Alt. cardíacas	Alt. urinarias
1	9	V	NS	si	20 m	si	2-2.5	limitada	si	no	no	no	si	no	hipotonía	no	no	si	no	si	si	si	no	no	si	no	si	no	no	no	si	no
2	31	V	mutación	si	18 m	si	4	limitada	si	si	si	si	no	si	hipotonía	no	si	si	no	si	no	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si
3	2	M	delección	si	NS	si	NS	limitada	si	NS	NS	no	no	NS	hipotonía	no	si	si	NS	si	NS	no	si	no	no	si	si	si	no	si	NS	no
4	6	V	mutación	si	3 a	si	3.5	limitada	si	si	si	no	no	si	hipotonía	si	si	si	no	si	no	si	si	no	no	no	no	no	no	no	no	no
5	14	M	mutación	si	3 a	si	6	limitada	si	si	si	si	si	si	hipertonía	si	si	si	si	si	si	si	no	si	no	no	no	no	no	si	no	no
6	9	V	delección	si	22 m	si	3	limitada	si	si	no	no	no	no	hipotonía	no	si	si	si	no	no	si	si	no	no	si	si	si	no	no	no	no
7	9	M	mutación	si	2 a	si	3	limitada	si	si	si	no	no	NS	hipotonía	no	si	NS	NS	si	no	NS	NS	si	si	si	si	si	si	no	no	no
8	5	M	mutación	si	22 m	si	1.2	limitada	no	no	no	no	no	si	no	no	si	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
9	8	V	mutación	si	18 m	si	2	limitada	si	si	no	no	no	no	hipotonía	si	si	no	no	si	no	NS	no	no	no	no	no	no	no	no	si	no
10	8	V	mutación	si	3 a	si	2	limitada	si	si	si	no	no	si	hipotonía	no	no	si	no	si	no	no	no	no	si	no	si	si	no	no	no	no
11	12	V	mutación	si	18 m	si	2-2.5	limitada	si	no	si	no	si	no	hipotonía	no	si	si	no	si	no	si	no	si	no	no	no	no	no	no	no	no

## Conclusiones:

El LAMSHF debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los trastornos del neurodesarrollo. Realizamos este estudio para fomentar su conocimiento para pediatras de Atención Primaria, neuropediatras y genetistas. El diagnóstico genético precoz con la secuenciación del exoma completo (WES) en los trastornos del neurodesarrollo permitiría iniciar precozmente programas de Atención Temprana (psicomotricidad, logopedia, fisioterapia...) para favorecer el desarrollo neurológico de los pacientes. Recomendamos que el estudio del gen SOX5 se incluya en los paneles genéticos de trastornos del neurodesarrollo y discapacidad intelectual. Existe gran discordancia entre clínica y pruebas de imagen.

## Bibliografía:

- (1) Lamb AN, Rosenfeld JA, Neill NJ, et al. Haploinsufficiency of SOX5 at 12p12.1 is associated with developmental delays with prominent language delay, behavior problems, and mild dysmorphic features. Hum Mutat. 2012;33:728-740.
- (2) Zawerton A, Mignot C, Sigafoos A, Blackburn PR, Haseeb A, McWalter K, et al. Widening of the genetic and clinical spectrum of Lamb-Shaffer syndrome, a neurodevelopmental disorder due to SOX5 haploinsufficiency. Genet Med. 2020 Mar;22(3):524-537.
- (3) Angelozzi M, Lefebvre V. SOXopathies: growing family of developmental disorders due to SOX mutations. Trends Genet. 2019;35:658-671.
- (4) Morales AV, Perez-Alcala S, Barbas JA. Dynamic Sox5 protein expression during cranial ganglia development. Dev Dyn. 2007 Sep;236(9):2702-7.
- (5) Li L, Medina-Menéndez C, García-Corzo L, Córdoba-Beldad CM, Quiroga AC, Calleja Barca E, Zinchuk V, Muñoz-López S, Rodríguez-Martín P, Ciorraga M, Colmena I, Fernández S, Vicario C, Nicolis SK, Lefebvre V, Mira H, Morales AV. Sox5 genes are required for adult neural stem cell activation. Cell Rep. 2022 Feb 1;38(5):110313.