Rev. Chil. Pediatr. 57(2): 171-174, 1986

Gigantismo Cerebral

Dr. Ramón Hidalgo F.¹; Dra. Milena Villarroel C.²

Sotos Syndrome

We describe the clinical features of a 7 year old boy with Sotos syndrome. This condition is characterized by excessively rapid growth, acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder with mental retardation and clumsiness. We discuss and outline the most important aspects reported in the literature about this syndrome and its etiology.

(Key words: Cerebral gigantism. Soto's syndrome. Abnormal growth. Mental retardation).

En 1964 Sotos¹ acuñó el término "gigantismo cerebral" para un síndrome caracterizado por crecimiento excesivo en los primeros años de vida, signos de acromegalia y disfunción neurológica no progresiva caracterizada por retardo mental y coordinación motora deficiente. Los pacientes presentaban talla, peso y edad ósea avanzada respecto a la edad cronológica, fascies característica, macrocefalia y dolicocefalia. La neumoencefalografía revelaba dilatación ventricular sin obstrucción.

Desde la primera descripción de 5 pacientes, se han publicado hasta la fecha aproximadamente 120 casos, no conociéndose aún su etiología ni implicancias pronósticas.

A propósito de un caso, se discuten y se ordenan los aspectos más relevantes del síndrome mencionado.

Caso Clínico

C.A.B. Sexo masculino. Edad 7 10/12 años. Nacido de un embarazo normal, de término, mediante cesárea electiva por cesárea anterior. Peso de nacimiento 4000 g (p. 90 para la edad), talla de nacimiento 59 cm (mayor que el p. 95 para la edad) y perímetro craneano 39 cm (mayor que el p. 95 para la edad). Índice de Apgar de 6 al minuto, 7 a los 5 minutos y 9 a los 10 minutos. En el período de R.N. presentó síndrome de hiperviscosidad sanguínea. Padre y madre de 33 años, sanos, talla normal, sin antecedentes de consanguinidad. Hermanos de 8 y 4 años sanos, de talla normal. Sin antecedentes morbidos familiares. Se sentó sin apoyo sólo a la edad

de 1 año, caminó a los 1 6/12 años e inició empleo del lenguaje a los 3 años.

Talla de 137 cm (p. 50 para la edad: 126 cm), peso 35 Kg. (p. 50 para la edad: 25 Kg) y perímetro craneano de 60 cm (p. 50 para la edad: 51.8 cm). Fascies triangular, prominencia frontal, prognatismo. Manos y pies grandes (Figura 1). Inquieto, se expresaba verbalmente con disartria y dislalia, hipotonía generalizada, fondo de ojo normal, distonías posturales. Realizaba los movimientos alternados y digitales con evidente dificultad. Los reflejos osteotendíneos eran normales y simétricos y tenía respuesta plantar flexora bilateral.

La evaluación psicométrica mostró un nivel intelectual normal bajo (W.I.S.C.) e inmadurez de la función visomotriz (BENDER).

Las pruebas de tolerancia a la glucosa, hormona de crecimiento, T4 y radiografía de silla turca eran normales. Los diámetros craneanos, estimados en las radiografías estándar de cráneo medían 19,7 (valor normal para la edad: 17,7). El rastreo metabólico fue normal, había aumento leve pero generalizado de aminoácidos urinarios y los 17 ketoesteroides estaban dentro de valores normales para la edad cronológica. Edad ósea: 9 años. Electroencefalograma (EEG): ligera desorganización difusa por lentitud de los ritmos basales en relación a la edad. Tomografía axial computada del cerebro (TAC): Pequeña colección de LCR que rodea el hemisferio cerebeloso derecho, corresponde a una prolongación de la cisterna magna. Tercer ventrículo levemente dilatado, ventrículos laterales moderadamente dilatados. No se observaron cambios en el parénquima cerebral. Surcos de la convexidad moderadamente prominentes. Conclusión: Moderada hidrocefalia. Macrocefalia por aumento de volumen cerebral (Figura 2). Cariograma normal. Pronóstico de talla final 190 cm (Bailey-Pinneau).

1. Neurología Infantil, Fundación de Salud el Teniente (FUSAT).
2. Medicina General, FUSAT.

Figura 1: Paciente de 7 10/12 años. Talla y envergadura excesivas, manos grandes y fascies característica.

Figura 2: Tomografía axial computada cerebral. Dilatación moderada del sistema ventricular.

DISCUSION

El diagnóstico de gigantismo cerebral sigue basándose sólo en hallazgos clínicos, pues no se han encontrado alteraciones bioquímicas específicas. Los hallazgos morfológicos en estos pacientes y su frecuencia relativa, han sido señalados básicamente en una revisión de 43 casos

hecha en 1969 por Abraham y Snodgrass² y otra de 80 pacientes hecha por Jaeken y colaboradores³ en 1972, a las que se refiere al lector interesado en la materia.

La demostración de un patrón alterado de dermatoglifos específico para estos pacientes, permitiría pensar en un factor que opera durante el período intrauterino, ya que la embriogénesis del patrón de dermatoglifos se completa aproximadamente en la décimo-octava semana de gestación y no sufre cambios posteriores.^{4,5} En los dos primeros casos evaluados con el método⁶ se describieron salida tenar de la línea A, aumento de la distancia a-b y recuento a-b alto. Posteriormente Abraham y Snodgrass² no confirmaron en sus dos pacientes estos hallazgos, excepto por el aumento de la distancia a-b y en el ancho promedio de las crestas de la mano, lo cual consideraron relacionado con el gigantismo, destacando, sin embargo, que este aumento era mayor que el esperado para el exceso de talla de los pacientes, sugiriendo que las manos eran desproporcionadamente grandes.

En 1970 Salmont et al⁷ demostraron aumento de la frecuencia de ciertos patrones en 13 pacientes con gigantismo cerebral:

Vestigios tenares simples (líneas digitales que no conforman patrones conocidos): se encontraron en 20 (77%) de 26 manos examinadas. La frecuencia estimada para la población general es de 2,6% (Cummins y Midlo⁸ en una serie de 2.562 manos) y de 14%⁹ en pacientes con retardo mental idiopático.

Índice Verticilo/presilla (Whorl/Loop Index) (V/P x 100): En la población normal la distribución habitual de patrones digitales es de un 75% de presillas, 20% de verticilos y de un 5% de arcos, lo cual da un índice V/P aproximadamente de 30. En los 13 casos citados el índice promedio era de 268.

Presillas en el 2º, 3º y 4º espacios interdigitales: en la población normal⁶ no se encuentran presillas en el 2º espacio interdigital, pero en aproximadamente el 50% de los sujetos normales se encuentran en el 3º y 4º espacios interdigitales. Todos los pacientes de este estudio tenían una o más presillas interdigitales, es decir, dos veces la frecuencia esperada, e incluso en dos de ellos se encontraron presillas en el 2º espacio interdigital.

Algunos autores han sugerido que el trastorno podría ser hereditario de tipo autosómico dominante, pues se han publicado dos casos de familias en que estaban afectados la madre y el hijo, otro en que el trastorno ocurría en el padre y la hija, y una familia con gigantismo cerebral en hombres y mujeres por 3 generaciones.⁴ Se ha citado también la ocurrencia del síndrome en

primos hermanos¹⁰ y gemelos monocigotos.¹¹

En otros pacientes existía evidencia, aunque menos categórica, de herencia autosómica recesiva. Nevo¹² publicó el caso de dos medio hermanos y un primo en segundo grado en una familia consanguínea. Todos los pacientes tenían hipotonía, y dos edema generalizado y contracturas en flexión de los pies, hallazgos no descritos previamente en el síndrome.

El análisis cromosómico ha sido generalmente descrito como normal, excepto en un caso en que la madre de un paciente tenía un cromosoma extra del grupo E.⁶ En otro estudio⁹ se describieron tres pacientes con alteraciones cromosómicas: un niño con pareo desigual del cromosoma 16, hecho también constatado en el cariotipo de la madre; un paciente con 47 cromosomas en el 40% de las células examinadas. El cromosoma extra era un pequeño fragmento acéntrico. Los padres tenían cariotipos normales, pero los cromosomas de la madre mostraban numerosos quiebres. En el tercer niño había traslocación balanceada entre uno de los cromosomas de los grupos D y F. Ambos padres tenían cariotipos normales. Cabe destacar que estos hallazgos son de dudoso significado y no demuestran anomalías cromosómicas categóricas en el gigantismo cerebral.

Otra línea de investigación ha sido la búsqueda de alteraciones en la concentración de aminoácidos plasmáticos: Un estudio¹³ demostró, en dos pacientes, concentraciones considerablemente altas de péptidos formados por aminoácidos esenciales, y proporciones marcadamente diferentes de ciertos aminoácidos esenciales en relación con los no esenciales en el plasma (por ej.: la proporción glicina/valina era 4 veces mayor) respecto de los sujetos control.

En otro estudio¹¹ se encontraban disminuidas las concentraciones plasmáticas de cistina y aumentadas las de ácido glutámico en dos casos. Otras publicaciones no han demostrado alteraciones en los aminoácidos plasmáticos de 4 pacientes³ y en la aminoaciduria de 1 caso⁵.

Se sabe que la herencia influye en la estatura, sin embargo, en estos casos ni los padres, ni los hermanos han compartido este patrón desusado de crecimiento y sería difícil atribuir el crecimiento excesivo sólo a factores genéticos.¹

El predominio de las anomalías neurológicas en estos pacientes debe hacernos buscar alteraciones que influyan tanto en el crecimiento como en las funciones del Sistema Nervioso Central (SNC).

Generalmente el retardo mental se asocia con mayor frecuencia con talla baja que alta.^{14,15} Incluso en la población normal la probabilidad de crecimiento acelerado es menor del 2%. Un

estudio⁹ en poblaciones neuropsiquiátricas seleccionó 90 de 1.146 niños cuyo peso y talla estaban sobre el percentil 90 (7% de la población; 3% estaba sobre el percentil 95), de ellos 13 niños cumplían con los criterios morfológicos establecidos para diagnosticar síndrome de Sotos.

Un aspecto fundamental de este tipo de crecimiento excesivo es que su velocidad está acelerada en los primeros 2 a 3 años de vida, para continuar luego a un ritmo normal. Es sabido, que los niños normales crecen más rápidamente en los primeros 2 ó 3 años de vida que en el resto de su infancia. Esto ha centrado la atención en factores cerebrales e hipotalámicos de regulación del crecimiento. Sotos⁴ citó casos de pacientes con atrofia o disfunción parietal y extremidades pequeñas, y un caso de gigantismo cerebral con falla autonómica e hiperpirexia de origen central.

El hipotálamo constituye un nexo entre los locus centrales y las glándulas endocrinas, y ha sido propuesto como el sitio primariamente afectado. Las lesiones de esta región se asocian con incremento temprano en la estatura y aumento de tamaño de las extremidades en por lo menos otras tres condiciones: El síndrome diencefálico de emaciación¹⁶, que inicialmente muestra este patrón, pero que no lo mantiene por crecimiento del tumor hacia el hipotálamo anterior. La lipodistrofia generalizada¹⁷, aunque en ella lo más destacado es la ausencia total de grasa corporal. El síndrome de exomfalos con macroglosia¹⁸ que comparte con el síndrome de Sotos edad ósea avanzada, prognatismo y paladar ojival.

A pesar de estas consideraciones las investigaciones neurológicas sólo han demostrado agrandamiento inespecífico del tercer ventrículo.^{1,2,3,9} El único estudio postmortem practicado en estos pacientes¹⁹ no mostró anomalías.

Se ha investigado una alteración endocrina en estos pacientes. Hasta el momento sólo se ha detectado una alta incidencia (14%)⁴ de intolerancia a la glucosa. De los casos publicados 19% de las familias tenían antecedentes de Diabetes Mellitus. El estudio de la secreción de hormona del crecimiento (GH) ha resultado normal, excepto en un caso¹⁰ que tuvo un alza paradójica en respuesta a la hiperglicemia, lo que podría sugerir una falla en la regulación hipotalámica. En todos los pacientes⁴ se ha comprobado una sensibilidad periférica normal a GH. La somatomedina²⁰ no se ha encontrado alterada^{11,21} como tampoco se han demostrado otros factores de crecimiento con actividad insulino-símil no supresibles.

Se han descrito anomalías tiroideas en 3 casos publicados: un lactante de 8 1/2 meses⁴ con hipotiroidismo primario y sin tejido tiroideo

presente en la cintigrafía; y dos casos de asociación de hipotiroidismo congénito y síndrome de Sotos,²² uno de ellos era completamente atireótico. Los pesos y tallas de nacimiento de estos niños estaban por debajo de los valores promedio esperados para el gigantismo cerebral, por lo que puede haber alguna restricción al crecimiento intrauterino como efecto del hipotiroidismo. Una vez tratados con terapia de reemplazo, y excluyendo el sobretratamiento como causa del rápido crecimiento, estos niños mostraron una velocidad de crecimiento anormal durante los primeros 3 a 4 años de vida. Esta asociación de gigantismo hipotiroideo congénito ha llevado a plantear la existencia de un nuevo síndrome diencefálico.

En lo restante, la función pituitaria se ha demostrado como normal. El aumento de la excreción urinaria de 11 quetoesteroides y de 17 hidroxisteroides refleja la edad biológica, ósea, estatural y: estatural y maduración sexual, aunque son valores altos para la edad cronológica.⁵ Esto no implica anormalidad endocrina. La función gonadal es normal, como lo demuestra el hecho que estos pacientes son fértiles.⁴ La edad ósea adelantada con respecto a la edad cronológica ocurre en estos pacientes a expensas de una mayor maduración falángica que de los huesos del carpo.²⁴

Los problemas más importantes son el retardo mental y la talla excesiva. Estos pacientes llegan a la edad adulta y se observa tendencia a la transmisión autosómica dominante. La incidencia de condiciones asociadas no ha sido aún bien establecida, se ha publicado el caso de un paciente que desarrolló un hepatoma² y de otro que desarrolló un tumor de Wilms.⁴

El manejo del retardo mental no difiere del de otras etiologías. Se recomienda en niños con una talla final pronóstica mayor de 178 cm. terapia estrogénica frenadora.⁵

RESUMEN

Presentamos el caso clínico de un niño de 7 años con síndrome de Sotos. La enfermedad se caracteriza por crecimiento excesivo, signos de acromegalia y disfunción neurológica no progresiva con retardo mental y coordinación motora deficiente. Se discuten y se ordenan los aspectos más relevantes publicados en la literatura sobre este síndrome y su etiología.

REFERENCIAS

1. Sotos J., Dodge P., Muirhead D., Crawford J., Talbot N.: Cerebral Gigantism in Childhood. New Engl. J. Med. 271: 109, 1964.
2. Abraham J., Snodgrass G.: Soto's Syndrome of Cerebral Gigantism. Arch. Dis. Child. 44: 203,

- 1969.
3. Jaeken J., van der Schueren-Lodewyckx M., Eeckels R.: Cerebral Gigantism Syndrome: A report of four cases and review of the literature. Z. Kinderheilk 112: 332, 1972.
4. Sotos J., Cutler E.: Cerebral Gigantism Am. J. Dis. Child. 131: 625, 1977.
5. Funez F., Talesnik E., Muzzo S.: Gigantismo Cerebral o Síndrome de Sotos. Rev. Child. Pediatr. 50: 578, 1979.
6. Milunsky A., Cowie V.A., Donoghue E.C.: Cerebral Gigantism in Childhood. Pediatrics 40: 395, 1967.
7. Salmon M., Bernstein L.H., Taylor D.: Cerebral Dysfunction and Physical Growth: The Overgrown Child. Proc. Roy. Soc. Med. 64: 915, Sept. 1971.
8. Cummins H., Middle C.: Fingerprints, Palms and Soles. New York, 1143.
9. Alter M.: Dermatoglyphics in Idiopathic Mental Retardation. Amer. J. Dis. Child. 113: 702, 1967.
10. Hook E.B., Reynolds J.W.: Cerebral Gigantism: Endocrinological and clinical observations of six patients including a congenital giant, concurring monoclototic twins and a child who achieved adult gigantic size. J. pediatr. 70: 900, 1967.
11. Lecornu M., Fontupt J., Jezequel C. et al.: Gigantisme Cérébral chez des jumeaux. Arch. Fr. Pediatr. 33: 277, 1976.
12. Nevo S., Zeltzer M., Benderly A. et al.: Evidence for autosomal recessive inheritance in cerebral gigantism. J. Med. Genet. 11: 158, 1974.
13. Bejar R.L., Smith G.F., Park S. et al.: Cerebral Gigantism: Concentration of aminoacids in plasma and muscles. J. Pediatr. 76: 105, 1970.
14. Mosier H.D.: Growth and brain defects. In Mechanisms of Regulation of Growth: Report of the 40th Ross Conference on Pediatrics Research. Edited by G.M. Owen, Ohio: Ross Laboratories, 1962. Pp. 56.
15. Wilkins L.: Influence of endocrine glands upon growth and development. In Textbook of Endocrinology. Third Edition. Edited by R.H. Williams, Saunders, 1962. Pp. 908.
16. Russell A.: A diencephalic syndrome of emaciation in infancy and Childhood. Arch. Dis. Child. 26: 274, 1951.
17. Bernardinelli W.: An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: Report of two cases. J. Clin. Endocr. 14: 193, 1954.
18. Irving I.M.: Exomphalos with macroglossia: A study of eleven cases. J. Pediatr. Surg. 2: 499, 1967.
19. Sugarman G., Heuser E., Reed W.: A case of Cerebral Gigantism and Hepatocarcinoma. Am. J. Dis. Child. 131: 631, 1977.
20. Kohler P.: Diseases of the hypothalamus and anterior pituitary. In Harrison's Principles of Internal Medicine. Editors Isselbacher, Adams, Braunwald, Petersdorf, Wilson. McGraw-Hill Book Company. Ninth Edition, 1980.
21. Lecornu M.: Le facteur sérique de sulfation (somatomédine) dans les retards de croissance, le gigantisme cérébral et l'acromégalie. Arch. Fr. Pediatr. 30: 595, 1973.
22. Hulse J.A.: Two Children with Cerebral Gigantism and Congenital Primary Hypothyroidism. Div. Med. Child. Neurol. 23: 242, 1981.
23. Addy D.P.: Congenital hypothyroid gigantism: a new diencephalic syndrome? British Medical Journal 2: 1192, 1977.
24. Poznanski A., Stephenson J.: Radiographic findings in hypothalamic acceleration of growth associated with cerebral atrophy and mental retardation (cerebral gigantism). Radiology, 88: 446, 1967.