

Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos). Consideraciones sobre la talla definitiva

A SARRIA CHUECA, J FLETA ZARAGOZANO, G OLIVAN GONZALVO y M BUENO SANCHEZ

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

INTRODUCCION

El término «gigantismo cerebral» fue utilizado por SOTOS y cols. (1) por primera vez en 1964, al referirse a cinco niños que presentaban un síndrome caracterizado por: «crecimiento y maduración somática marcadamente acelerada desde el nacimiento, rasgos acromegálicos y desorden neurológico no progresivo manifestado por retardo mental». Otros hechos clínicos relativamente constantes incluían dolicocefalia con macrocrania, hipertelorismo, paladar arqueado, maduración ósea acelerada, ausencia de disfunción endocrina, dilatación de los ventrículos cerebrales sin lesión obstructiva y convulsiones con electroencefalograma inespecífico.

Desde entonces han aparecido numerosas publicaciones en la literatura médica internacional (2-8) y en la española (9-14) que han permitido establecer la frecuencia de cada una de sus características específicas. Presentamos un nuevo caso compatible con el diagnóstico de gigantismo cerebral.

CASO CLINICO

Varón de trece años y medio que ingresa de urgencia por presentar, mientras dormía, crisis convulsiva generalizada de segundos de duración, acompañada de pérdida de conciencia y relajación de esfínteres. En los últimos treinta días había presentado dos episodios convulsivos de idénticas características.

Antecedentes familiares

Padre y madre sanos, con tallas de 163 y 156 cm, respectivamente. Hermana paterna epiléptica. No antecedentes familiares de deficiencia mental.

Correspondencia:

A Sarria Chueca.
Departamento de Pediatría.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. San Juan Bosco, 15.
50009 Zaragoza.

Recibido: mayo, 1989.

Aceptado: septiembre, 1989.

Antecedentes personales

Embarazo a término, sin patología, y parto por cesárea debido a placenta previa, sin anoxia neonatal. Peso al nacimiento, 3.800 g, desconociéndose la talla de recién nacido. El período neonatal cursó sin incidencias. Inició la dentición al cuarto mes. Discreto retraso psicomotor en primera infancia. Comienzo de la deambulación a los quince meses de edad. Control de esfínteres a los tres años y medio. Enuresis nocturna hasta los diez años. Asiste a centro escolar especializado, no sabiendo todavía leer ni escribir. Eyaculación desde los doce años.

Exploración física (fig. 1)

Macrosomía generalizada. Facies hipopsíquica. Macrocefalia con frente prominente y discreta dolicocefalia. Pabellones auriculares muy despegados, hipertelorismo relativo, hendidura palpebral antimongoloide, cejas muy pobladas con sinefria y escleróticas azuladas. Vello nasolabial, maloclusión dentaria y paladar ojival. Manos grandes y alargadas con discreta clinodactilia e hipoplasia de la eminencia tenar. Pies grandes. No existe hiperlaxitud articular. Retraso psíquico moderado y deficiente coordinación motora fina. Desarrollo sexual: pene de 8 cm de longitud y 11 cm de perímetro, en semierección; testes de 4,5 cm de longitud mayor (macrogenitosomía); vello pubiano en estadio V de Tanner. Auxología: Peso, 57,5 kg (p 97); talla, 173 cm (p > 97); altura sentado, 83 cm; perímetro craneal, 59 cm (p > 98), pliegue del tríceps 8,8 mm.

Exámenes complementarios

Análítica básica de sangre y orina, normal. Metabolismo fosfocálcico, normal. EEG convencional y con privación de sueño, normales. Potenciales evocados auditivos, normales. Estudio oftalmológico y ORL, normal. Edad ósea: catorce años (método TW2). Radiografía de cráneo: macrocefalia, silla turca normal. Rx de tórax, normal. Tomografía axial computerizada cerebral: dilatación triventricular con atrofia subcortical. Cariotipo, normal (no fragilidad del X). Dermatoglifos; surco simiesco bilateral, no encontrándose otras anomalías. Screening metabólico de subnormalidad, negativo. Investigación serológica TORCH negativa. Estudio hormonal (curva de glucemia, HGH, T₃, T₄, TSH, ACTH, LH-FSH, 17-hidroxiesteroides, 17-cetosteroides, testosterona), normal. QI (Wechsler): 38 (oligofrenia severa).

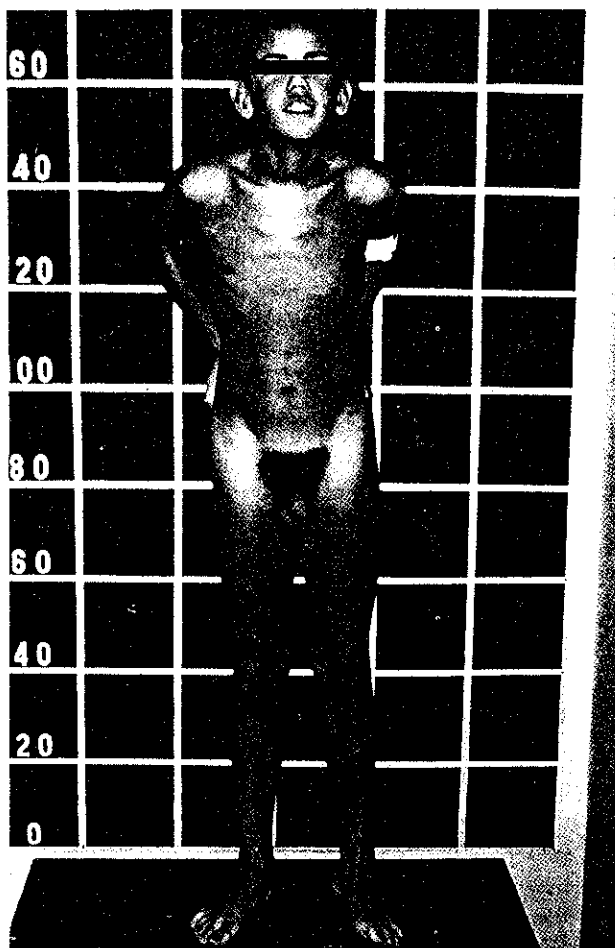


FIG. 1.—Fenotipo del paciente estudiado, en el que destacan la macrocefalia, pies grandes y macrogenitosomia.

DISCUSION

Cuando se considera la posibilidad diagnóstica de gigantismo cerebral deben tenerse en cuenta una serie de rasgos que lo definen, cuales son aceleración del desarrollo y de la maduración, dismorfia craneofacial y trastorno neurológico no progresivo.

En estos pacientes la evolución de la talla y del peso llaman poderosamente la atención. Son grandes desde el nacimiento tanto en peso como en longitud, encontrándose en percentiles iguales o superiores al 75. La velocidad de crecimiento está acelerada en los primeros cuatro años de vida con tallas superiores a +2 DS; presentan gran envergadura, así como manos y pies grandes. Pasado este periodo de crecimiento rápido se produce normalización de la velocidad de crecimiento, aunque durante algunos años continúan con tallas altas (+2 DS). La edad ósea suele estar adelantada respecto a la cronológica y generalmente se corresponde con la estatural. La erupción dentaria, caduca y definitiva, es precoz. La pubertad se inicia en límites de normalidad.

No existe uniformidad acerca de la altura alcanzada

finalmente por estos pacientes. Por ello hemos analizado casos de la literatura en los que se constata la talla final adulta, y en otros se ha determinado la talla final siguiendo el método TW2 para la predicción de la misma (15) (tabla I). Se aprecia que en todos los casos analizados, tanto en varones como en hembras, la talla final se encuentra en percentiles superiores al 97. Estos hechos confirman el concepto previamente establecido de «gigantismo» que se utilizó inicialmente en estos pacientes.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con entidades que cursan con desarrollo excesivo, tales como talla grande constitucional, síndromes de Marfan, adrenogenital congénito, McCunne-Albrigt, Weaver, Wiedemann-Beckwith, gigantismo de Seip, neurofibromatosis de Recklinghausen, hipertiroidismo, tumores virilizantes y adenoma hipofisario hipersecretor. La dismorfia craneofacial, caracterizada por frente prominente, hipertelorismo y hendidura palpebral antimongoloide, tan sólo puede encontrarse en el síndrome de Weaver (16).

Respecto al trastorno neurológico no progresivo, destaca que aproximadamente el 75 por 100 de los pacientes tienen deficiencia mental de grado variable, generalmente moderada, con retraso de la marcha y lenguaje, tropeza e incoordinación motriz fina.

Otras características que aparecen con menor frecuencia son dilatación de ventrículos cerebrales (más de los dos tercios de los casos), en ocasiones con reducción del parénquima cerebral, convulsiones con EEG inespecífico o normal (un tercio de los casos), sindactilia, dermatoglifos anormales, megacolon funcional, megauréteres primarios, vértebras planas, cifoescoliosis, extremidades inferiores asimétricas, disostosis periféricas, *genu varum*, pies planos, hipertrofia muscular, macrogenitosomia, alta implantación del pelo y prognatismo (1, 2, 7, 10-14). Nuestro paciente presenta dilatación triventricular con atrofia subcortical sin signos de hipertensión intracraneal, convulsiones con EEG normal y macrogenitosomia.

En raras ocasiones el síndrome se ha asociado a tumor de Wilms, hepatoma primario, degeneración y atrofia retiniana, hipotiroidismo primario con hipertrofia muscular (síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne), hipotiroidismo congénito primario y tireotoxicosis (1, 7, 17, 18).

En el momento actual la etiopatogenia permanece desconocida, aunque se barajan distintas hipótesis. No se han confirmado posibles alteraciones hormonales (HGH, somatomedina, insulina, hormonas adrenales, gonadales y tiroideas) que explicaran el excesivo crecimiento (2, 6, 7, 9-14). No son constantes las alteraciones observadas en la concentración de aminoácidos sanguíneos (12, 18). Tampoco se han encontrado anomalías en los exámenes *postmortem* de la estructura cerebral. Algunos autores sugieren disfunción de los factores liberadores en el eje hipotálamo-hipofisario, debido probablemente a la dilatación del tercer ventrículo (4). Otros creen que existe alteración en la sensibilidad de los receptores periféricos de la hormona del creci-

TABLA I: TALLA FINAL ADULTA Y PRONOSTICO DE TALLA (METODO TW2) EN ALGUNOS CASOS DE SINDROME DE SOTOS

	Edad	Talla (T.) (cm)	DS	Edad ósea	T. padre (cm)	T. madre (cm)	Pronóstico T. final (cm)	T. final (cm)
<i>Varones:</i>								
SOTOS (1):								
— Caso 1	10 a. 2 m.	156	+ 2,93	13 a. 6 m.	178	157	191,3	
— Caso 2	11 a. 6 m.	175	+ 4,60	12 a. 5 m.	162	162	200	
FAUCHIER (4)	6 a.	142	+ 5,33	6 a.	?	?	211	
WILSON (17):								
— Caso 2	13 a. 11 m.	182,9	+ 4,76	14 a.	185	161	202,1	
ZONANA (20):								
— Familia B	35 a.	—	—	—	—	—	—	190,5
Nuestro	13 a. 6 m.	173	+ 2,63	14 a.	163	156	191	
<i>Mujeres:</i>								
SOTOS (1):								
— Caso 3	7 a. 10 m.	144	+ 3,51	10 a.	170	158	177	
HANSEN (19).....	11 a.	174	+ 5,42	?	?	?	—	193
ZONANA (20):								
— Familia A	44 a.	—	—	—	—	—	—	173
— Familia B	5 a. 9 m.	129	+ 3,40	10 a.	190,5	155	174	
— Familia C	35 a.	—	—	—	—	—	—	173

miento y también se especula sobre la producción en exceso de factores reguladores del crecimiento no hormonales, desconocidos hoy en día (7). Basándose en las alteraciones de los dermatoglifos, cuya embriogénesis se completa alrededor de la decimoctava semana de gestación, algunos autores sugieren un origen prenatal (2, 3, 5, 12, 14).

En ocasiones existen antecedentes familiares suficientes para pensar en una base hereditaria, sin embargo, sobre este punto aún no existe acuerdo unánime, dado que se encuentran casos con herencia autosómica recesiva (11) o dominante (7, 19, 20), junto a otros esporádicos más frecuentemente. Esto sugiere una heterogeneidad genética del síndrome. En casos en que se ha demostrado herencia dominante el síndrome cuando está presente en padres se ha detectado tras investigación de los hijos afectados. El paciente que presentamos es un caso esporádico. Del conjunto de las hipótesis etiopatogénicas y genéticas comentadas se sugiere que el síndrome de Sotos es una afección cerebral, de origen prenatal, esporádica o hereditaria, que por factores humorales desconocidos o por acción directa del sistema nervioso (neurotransmisores), condiciona una sensibilidad exagerada de los receptores celulares a los factores auxógenos que origina la macrosomía.

El tratamiento de estos pacientes se debe orientar hacia el retraso mental y a las anomalías concomitantes (convulsiones, alteraciones ortopédicas, etc.). En hembras a las que se pronostica una talla final muy elevada se puede administrar estrógenos con el fin de acelerar precozmente el cierre del cartilago de crecimiento (7).

Creemos que nuestro caso reúne todos los criterios para poder incluirlo dentro del síndrome de Sotos, puesto que presenta las alteraciones auxológicas, morfológicas y neurológicas coincidentes con las descritas por diferentes autores.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al profesor J F SOTOS su inestimable valoración del caso presentado.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

- SOTOS, J F; DODGE, P R; MUIRHEAD, D; CRAWFORD, J D, y TALBOT, N B: «Cerebral gigantism in childhood. A syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a non progressive neurologic disorder». *N Engl J Med.* 1964, 271: 109-116.
- MILUNSKY, A; COVWIE, V A, y DONOGHUE, E C: «Cerebral gigantism in childhood. A report of two cases and review of the literature». *Pediatrics.* 1967, 40: 395-402.
- ABRAHAM, J M, y SNODGRASS, G J A I: «Sotos syndrome of cerebral gigantism». *Arch Dis Child.* 1969, 44: 203-210.
- FAUCHIER, C L; REGY, J M; LAMAGNERE, J P, y COMBE, P: «Gigantisme cérébral». *Ann Pediat.* 1970, 17: 870-875.
- SCHNEIDER, H, y VASSELA, F: «Zerebraler gigantismus». *Helv Paediatr Acta.* 1971, 1: 2-13.
- JAEKEN, J; VANDER, SCHUEREN-LODEWEYCKX, M, y EECKELS, R: «Cerebral gigantism syndrome: a report of four cases and review of the literature». *Z für Kinderheilk.* 1972, 112: 332-346.
- SOTOS, J F; CUTLER, E A, y DODGE, P: «Cerebral gigantism». *Am J Dis Child.* 1977, 131: 625-627.
- DODGE, P R; HOLMES, S J, y SOTOS, J F: «Cerebral gigantism». *Dev Med Child Neurol.* 1983, 25: 248-252.
- VALTUENA, O: «El gigantismo cerebral». *Bol S Ped Madrid.* 1973, 20: 103.
- LEANDRO, S V; NARBONA, J; PUIG, M; PEREZ, F, y VILLA, E: «Gigantismo cerebral. A propósito de dos observaciones». *Bol S Vasco-Nav Ped.* 1979, 14: 203-210.
- MALAGA, S; RIVAS, M F; SUAREZ, J I, y VAZQUEZ, J A: «Gigantismo cerebral (síndrome de Sotos): A propósito de tres observaciones». *Bol Soc Cas Ast Leon Pediatr.* 1979, 20: 175-183.
- NIETO, J A; MUÑOZ, M; CEÑAL, M J; GARCIA, J P, y LESTACHE, R G: «Gigantismo cerebral: estudio clínico y hormonal, a propósito de tres casos». *Pediátrika.* 1982, 2: 23-29.
- LOPEZ, M; LOPEZ, F; BRAVO, M; FUSTER, M; POMBO, M, y CASTRO, M: «Gigantismo cerebral. Aportación de tres nuevos casos». *Acta Pediatr Esp.* 1984, 42: 158-162.

14. CASANOVA, M; PAVON, R; RICO, S; FERNANDEZ, J R, y CAÑIZARES, J C: «Síndrome de Sotos. A propósito de una observación». *Pediatrka*. 1986, 6: 61-64.
15. «Valoración de la maduración esquelética y predicción de la talla adulta (método TW2)». Tanner, Whitehouse, Cameron, Marshall, Healy, Goldstein, 2.^a ed. Barcelona. Ancora, S. A., 1988.
16. JONES, K L J: «Weaver syndrome». En Fourth (ed.): *Smith's recognizable patterns of human malformation*. W B Saunders Co. 1988, pp. 130-133.
17. WILSON, T A; NEUFELD, M R; ROBINOW, M, y JOHANSON, A J: «Cerebral gigantism and thyrotoxicosis». *J Pediatr*. 1980, 96: 685-687.
18. HULSE, J A: «Two children with cerebral gigantism and congenital primary hypotiroidism». *Dev Med Child Neurol*. 1981, 23: 242-246.
19. HANSEN, F J, y FRIIS, B: «Familial occurrence of cerebral gigantism. Sotos syndrome». *Acta Paediatr Scand*. 1976, 65: 387-389.
20. ZONANA, J; SOTOS, J F; ROMSHE, C A; FISHER, D A; ELDERS, M J, y RIMOIN, D L: «Dominant inheritance of cerebral gigantism». *J Pediatr*. 1977, 91: 251-256.