

SÍNDROME ACROCALLOSO ASOCIADO A DIABETES Y BAJA TALLA: A PROPÓSITO DE UN CASO

DR. CHIARPENELLO JAVIER ^{(1) (2)}; DR. FRESCO AGUSTÍN ⁽³⁾

⁽¹⁾ *Jefe del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina.*

⁽²⁾ *Centro de Endocrinología de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina.*

⁽³⁾ *Miembro titular del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina.*

Resumen

Introducción: el síndrome acrocalloso es una patología extremadamente infrecuente producida por una alteración genética. Las principales características son: retraso mental severo, agenesia del cuerpo calloso, polidactilia, hipertelorismo y frente ancha prominente. El distress respiratorio neonatal y las infecciones intercurrentes son la principal causa de mortalidad.

Caso clínico: paciente varón nacido a término de padres no cosanguíneos. Su talla fue de 45 cm y su peso 3,390 kg. A la evaluación clínica presentaba: sindactilia en manos y pies, pie valgo bilateral, frente ancha, cuello corto y criptorquidia bilateral. El screening neonatal fue normal. En su evolución manifestó retraso en la adquisición de pautas del neurodesarrollo. A los 15 meses es hospitalizado a causa de una convulsión febril ocasionada por una bronquitis. Se realizó una resonancia de cráneo que visualizó un marcado adelgazamiento del cuerpo calloso sin alteraciones selares.

El paciente es evaluado por Endocrinología a causa de baja talla y laboratorios con glicemia alterada en ayunas. Ante la sospecha de algún síndrome congénito se solicita interconsulta con el Servicio de Genética Médica que identificó una delección en heterocigosis desde el exón 2 al exón 15 del gen *GLI3* compatible con “síndrome acrocalloso”.

Los ejes hormonales siempre fueron normales a excepción del somatotrófico donde presentó bajo nivel de IGF 1 y una prueba de arginina sin lograr estimulación de la hormona de crecimiento, diagnosticándose así su deficiencia.

Los perfiles glicémicos empeoraron hasta llegar a un diagnóstico de diabetes, por lo cual se decidió no comenzar el tratamiento sustitutivo con somatotrofina recombinante debido a su efecto desensibilizador de insulina.

Conclusión: nuestro paciente tuvo un diagnóstico de síndrome acrocalloso, patología es sumamente infrecuente. Hay algunas características que coinciden con la literatura previa, como lo son la epilepsia, la criptorquidia y el padecimiento de infecciones respiratorias. Lo que difiere es la relación con la consanguinidad de los padres (no están emparentados).

Se diagnosticó diabetes posiblemente en relación con la mutación que presenta en el gen *GLI3* ya que está descrito como elemento regulador del metabolismo glucídico. Además presentó déficit aislado idiopático de hormona de crecimiento, pero aún no comenzó con hormona de crecimiento por su alteración del metabolismo glucídico.

Se considera de importancia profundizar con investigaciones futuras acerca de la relación del síndrome acrocalloso con la diabetes y el déficit de somatotrofina.

Palabras claves: síndrome acrocalloso, baja talla, hormona de crecimiento, diabetes, sindactilia

ACROCALLOSAL SYNDROME ASSOCIATED WITH DIABETES AND SHORT STATURE: PURPOSE OF A CASE

Abstract

Introduction: acrocallosal syndrome is an extremely rare pathology caused by a genetic alteration. The main characteristics are: severe mental retardation, agenesis of the corpus callosum, polydactyly, hypertelorism and a prominent wide forehead. Neonatal respiratory distress and intercurrent infections are the main cause of mortality.

Clinical case: male patient born at term to non-blood-related parents. His height was 45 cm and his weight was 3,390 kg. On clinical evaluation he presented: syndactyly in hands and feet, bilateral foot valgus, wide forehead, short neck and bilateral cryptorchidism. Neonatal screening was normal. During his evolution he showed delay in the acquisition of neurodevelopmental patterns. At 15 months he was hospitalized due to a febrile seizure caused by bronchitis. A cranial MRI was performed, which showed a marked thinning of the corpus callosum without sellar alterations.

The patient is evaluated by Endocrinology due to short stature and laboratory tests with altered fasting blood glucose. Given the suspicion of a congenital syndrome, consultation was requested with the Medical Genetics Service, which identified a heterozygous deletion from exon 2 to exon 15 of the *GLI3* gene compatible with "acrocallosal syndrome."

The hormonal axes were always normal except for the somatotrophic axis where he presented a low level of IGF 1 and an arginine test stimulation without achieving growth hormone, thus diagnosing its deficiency.

The glycemic profiles worsened until a diagnosis of diabetes was reached, so it was decided not to begin replacement treatment with recombinant somatotropin due to its insulin desensitizing effect.

Conclusion: our patient had a diagnosis of acrocallosal syndrome, a pathology that is extremely rare. There are some characteristics that coincide with previous literature, such as epilepsy, cryptorchidism, and respiratory infections. What differs is the relationship with the consanguinity of the parents (they are not related).

Diabetes was diagnosed possibly in relation to the mutation present in the *GLI3* gene since it is described as a regulatory element of carbohydrate metabolism. In addition, he presented isolated idiopathic growth hormone deficiency, but he had not yet started growth hormone due to his alteration of carbohydrate metabolism.

It is considered important to deepen future research on the relationship of acrocallosal syndrome with diabetes and somatotropin deficiency.

Key words: acrocallosal syndrome, short stature, growth hormone, diabetes, syndactyly

Introducción

El síndrome acrocalloso, descrito por primera vez en 1979 por Albert Schinzel,¹ es una patología extremadamente infrecuente producida por una alteración genética de herencia autosómica recesiva si se localiza en el gen *KIF7* o de herencia dominante debido a mutación en las gametas si se sitúa en el *GLI3*; aunque también se han descrito casos de incidencia esporádica. Ambas proteínas, la *KIF7* y la *GLI3*, son codificadas por sus genes homónimos y participan en el desarrollo celular del cerebro y las extremidades desde el comienzo de la vida embrionaria.²

Las principales características de este síndrome aparecen en el nacimiento y son: retraso mental severo, agenesis del cuerpo calloso, polidactilia, hipertelorismo y frente ancha prominente.³

Solo 37 casos fueron reportados en el mundo desde la publicación original de Schinzel.⁴

El pronóstico de la enfermedad depende principalmente del grado de hipotonía y del inicio temprano de la epilepsia más que de las malformaciones faciales y de las extremidades. El distress respiratorio neonatal y las infecciones intercurrentes son la principal causa de mortalidad, constituyendo un 15 % de los casos.⁵

Caso Clínico

Paciente varón nacido por parto natural eutócico, de 39 semanas de gestación, y que es el primer hijo de padres sanos no consanguíneos. Su talla al nacer fue de 45 cm (pequeño para edad gestacional, score desvío estándar (SDS): - 2,58) y su peso 3,390 kg (acorde para la edad gestacional). A la evaluación clínica presentaba:

sindactilia en manos y pies (imágenes N° 1, 2 y 3), pie valgo bilateral (imagen N° 4), fascie peculiar con frente ancha (imagen N° 5), cuello corto (imagen N° 6), y criptorquidia de ambos testículos. El screening neonatal fue totalmente normal.

En su evolución manifestó retraso global en la adquisición de pautas del desarrollo neurológico. A los

19 días de vida cursó internación en neonatología debido a un síndrome pilórico que requirió resolución quirúrgica y complicó con convulsiones en el postoperatorio. A los 15 meses vuelve a estar hospitalizado a causa de una convulsión febril ocasionada por una bronquitis, siempre con buena respuesta a anticomiciales endovenosos.



Imagen 1. Sindactilia en mano derecha.

Imagen 2. Sindactilia en mano izquierda.

Imagen 3. Sindactilia en pie derecho.

Imagen 4. Pie valgo bilateral.



Imagen 5. Frente ancha.



Imagen 6. Cuello corto.

Debido a estos cuadros neurológicos y ante la sospecha de un síndrome genético, se realizó un cariotipo que fue normal con 46 XY y una AngioRMI de cráneo que visualizó un sistema ventricular supratentorial de mayor amplitud a predominio de las astas frontales

(imagen N° 7), y un marcado adelgazamiento del cuerpo calloso a predominio de segmento posterior (imagen N° 8). No se evidenciaron anomalías en la región selar ni procesos expansivos intra o extra axiales.

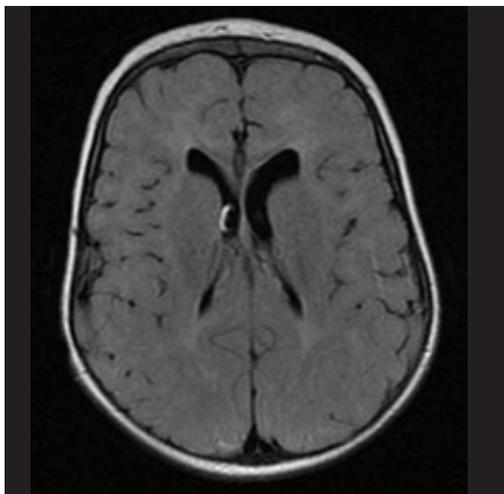


Imagen 7. AngioRMI de cráneo donde se visualiza un sistema ventricular de mayor amplitud a nivel frontal.



Imagen 8. AngioRMI de cráneo donde se visualiza marcado adelgazamiento del cuerpo calloso.

Con el hallazgo de esta alteración a nivel del SNC, el paciente es derivado al Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición para control de los ejes hormonales.

En la primera consulta transitaba la edad de 2 años y 7 meses, con un peso de 12 kg (percentilo 25) y una talla de 77,2 cm (percentilo < 3 con SDS: - 4,46). Se encontraba bajo tratamiento anticonvulsivante con ácido valproico y su laboratorio era el siguiente (ver Tabla 1).

También se solicitó un examen parasitológico directo seriado de materia fecal y un coprocultivo resultando ambas determinaciones negativas.

Uno de los pocos índices que se encontró alterado fue el de la glicemia con un valor entre 100 y 125 mg/dL, diagnosticándose así “*Glicemia Alterada en Ayunas (GAA)*”. Se visualizaron todos los laboratorios previos del paciente, pero ninguno tuvo valor debido a que fueron realizados en las interurrencias neurológicas o infecciosas. Se repitió entonces otra medición a los 2 años y 9 meses que resultó con una glicemia de 111 mg/dL, una hemoglobina glicosilada de 4,9 % y una insulinemia de 5,8 μ U/mL, por lo cual fue igual al anterior: GAA sin presentar valores correspondientes a diabetes mellitus.

Por el hallazgo de la IGF 1 baja en relación a los valores de referencia para su edad (ver Tabla N 1), se

le solicitó una radiografía de carpo izquierdo (frente) donde se diagnostica un atraso de edad ósea para su edad: radiológicamente tiene 1 año y 4 meses (según atlas disociado de Greulich y Pyle) para una edad cronológica de 2 años y 7 meses (ver imagen N° 9).



Imagen 9. Radiografía de carpo izquierdo para evaluar edad ósea.

Tabla 1. Valores de laboratorio hallados con rango de referencia.

Determinación	Rango de referencia	Valor hallado
Hb	11 - 16 g/dL	11,5 g/dL
Hto	35 - 50 %	35 %
GB	5.000 - 10.000/mm ³	8.800/mm ³
TSH	0,28 - 4,3 µU/mL	2,23 µU/mL
T4 libre	0,93 - 1,70 ng/dL	1,13 ng/dL
Gl	70 - 100 mg/dL	116 mg/dL
Cr	0,7 - 1,2 mg/dL	0,32 mg/dL
GOT	10 - 38 U/l	19 U/l
GPT	10 - 41 U/l	12 U/l
FAL	35 - 500 U/l	324 U/l
GGT	5 - 55 U/l	15 U/l
CPK	0 - 170 U/l	106 U/l
Ca total	8,4 - 10,2 mg/dL	9,5 mg/dL
P	2,7 - 5 mg/dL	4,7 mg/dL
Mg	1,5 - 2,5 mg/dL	2 mg/dL
Col. total	50 - 200 mg/dL	168 mg/dL
LDL	20 - 160 mg/dL	109 mg/dL
HDL	40 - 100 mg/dL	42 mg/dL
TAG	50 - 150 mg/dL	109 mg/dL
FSH	1,6 - 12,5 mU/mL	1,62 mU/mL
LH	1,7 - 8,6 mU/mL	0,33 mU/mL
Testost. total	2,4 - 8,36 ng/mL	0,07 ng/mL
PRL	4 - 15 ng/mL	27,2 ng/mL
ACTH	0 - 46 pg/mL	35,3 pg/mL
Cortisol basal	6,20 - 19,4 µg/dL	18,4 µg/dL
Vitamina D	> 30 ng/dL	47 ng/dL
Alfa feto prot.	0,7 - 7,10 ng/mL	6,77 ng/mL
Sub beta GCH	< 5 mU/mL	< 1 mU/mL
Insulinemia	2,6 - 25 µU/mL	3 µU/mL
Fructosamina	205 - 285 µM/l	182 µM/l
Hb1Ac	4,8 - 5,9 %	5,1 %
IGF 1	34 - 172 ng/mL	19 ng/mL
Ig A total	110 -195 mg/dL	96 mg/dL
Ac. antitransg.	0 - 10 U/mL	0 U/mL
Ac. antiendom.	IFI negativo	Negativo
Albúmina	3,4 - 5,4 g/dL	3,8 g/dL

Referencias: Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; GB: glóbulos blancos; TSH: tirotrófina; T4 libre: tiroxina libre; Gl: glicemia; Cr: creatinina; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica; FAL: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; CPK: creatinina fosfocinasa; Ca total: calcio total; P: fósforo; Mg: magnesio; Col. total: colesterol total; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; TAG: triacilglicéridos; FSH: hormona folículo estimulante; LH: hormona luteinizante; Testot. total: testosterona total; PRL: prolactina; ACTH: adenocorticotrofina; Alfa feto prot.: alfa feto proteína; Sub beta GCH: sub beta de gonadotropina coriónica humana; HB1Ac: hemoglobina glicosilada; IGF 1: factor de crecimiento insulinoide 1; Ig A total: inmunoglobulina A total; Ac. antitransg.: anticuerpo antitransglutaminasa; Ac. antiendom.: anticuerpo antiendomiso.

Se realizó también una ecografía abdominal donde no se evidenció ninguna alteración hepática ni renal. Por presentar al examen físico ausencia de testículos en bolsas escrotales se solicita una ecografía que informa criptorquidia bilateral con ambas gónadas en trayecto inguinal pero sin lesiones parenquimatosas. Consecuentemente se deriva al Servicio de Urología y se decide la corrección quirúrgica.

Teniendo en cuenta las características fenotípicas mencionadas en el nacimiento, la presencia de un retraso madurativo y una RMI que evidencia hidrocefalia y adelgazamiento del cuerpo calloso, se solicita interconsulta con el Servicio de Genética Médica para estudiar un posible síndrome genético. En dicha área se le realiza un análisis molecular de exoma clínico con diseño solo dirigido a regiones codificantes de splicing (+/-10 pb) y screening de variantes de número de copias en genes candidatos asociados a anomalías del cuerpo calloso y epilepsias infantiles utilizando *software DECoN*; siendo consideradas variantes los cambios con un número de lecturas mayor a 20 y con una frecuencia de alelo alterno superior al 20%. Mediante esta tecnología se identificó una delección en heterocigosis que incluiría desde el exón 2 al exón 15 del gen *GLI3* con cambio nucleosídico *c.(?_I-1)_(*I_?)del*, y sería compatible con “*síndrome arocalloso*”.

El paso siguiente ya con el diagnóstico genético realizado y ante el hallazgo de la IGF 1 disminuida, baja talla y edad ósea retrasada, fue estudiar la presencia o no de un déficit de hormona de crecimiento (o *Growth Hormone, GH*) concomitante a su síndrome. Para ello se solicitó un test de estimulación de arginina con dosaje de somatotrofina basal y a los 30 - 60 - 90 - 120 minutos, arrojando el siguiente resultado: 0,73 - 1,92 - 0,76 - 0,34 - 2,28 ng/mL respectivamente; confirmando así la deficiencia hormonal.

Se consideró en un principio comenzar tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento recombinante por la baja talla, pero lamentablemente las glicemias en ayunas y la hemoglobina glicosilada del paciente fueron aumentando progresivamente hasta llegar a un diagnóstico de diabetes (126 mg/dL y 6,9 % respectivamente), por lo cual se mantiene actualmente conducta expectante respecto al uso de GH debido al riesgo de empeorar su cuadro metabólico mediante el efecto desensibilizador de la insulina propio de la somatotrofina.

Discusión

Nuestro paciente presenta todos los criterios clínicos (4/4) para el diagnóstico del síndrome acrocalloso, que

son: agenesia o hipoplasia de cuerpo calloso, anormalidades en las extremidades a nivel distal, dismorfia craneofacial y retraso madurativo neurológico.⁶ Además su evolución incluyó dos fenómenos muy frecuentes en esta patología que son las convulsiones⁷ y las infecciones respiratorias graves debido a estenosis o malformaciones en las vías aéreas.⁸

La criptorquidea bilateral fue también reportada previamente en otros casos de este síndrome,⁹ de hecho curiosamente el primer caso publicado por Albert Schinzel en 1979 presentaba testículos no descendidos, micropene e hipoplasia de escroto.¹⁰

La glicemia alterada en ayunas al comienzo y luego la diabetes fueron unas de las pocas alteraciones analíticas de jerarquía que presentó el laboratorio. Estos hallazgos posiblemente estén relacionados con la mutación que tiene en el gen *GLI3*, ya que además de regular el desarrollo facial embrionario, también participa como promotor en la proliferación de las células beta del páncreas y en la expresión de los genes de insulina. De hecho hay un reporte en la revista *American Journal of Medical Genetics* de siete casos de neonatos con mutaciones en el gen *GLI3* que presentaron diabetes y alteraciones craneofaciales (puente nasal deprimido, fontanela anterior prominente y surco nasolabial prolongado).¹¹

La leve hiperprolactinemia no se consideró un dato de relevancia debido a que no presentaba lesiones selares en la RMI y es además un efecto adverso reportado de la medicación anticonvulsivante con la que se encontraba bajo tratamiento que era el ácido valproico.¹²

Con respecto al déficit de somatotrofina hay un solo caso reportado en la literatura mundial de baja talla en síndrome acrocalloso, el cual fue descrito en la India con un niño varón de 8 años que presentaba una edad ósea de 5 - 6 años y una estatura de 101,5 cm (percentilo < 3 con SDS - 4,51), pero no especifican si se debía o no a un déficit de hormona de crecimiento.¹³

Nuestro paciente es hijo de padres no cosanguíneos, lo que difiere de la bibliografía previa donde se asocia frecuentemente al síndrome acrocalloso con la cosanguinidad.¹⁴ Hay múltiples casos de padres emparentados publicados: uno en Turquía,¹⁵ uno en Bélgica,¹⁶ uno en Argentina,¹⁷ dos en Arabia Saudita¹⁸ y cuatro en Israel.¹⁹

Conclusión

Nuestro paciente tuvo un diagnóstico de síndrome acrocalloso tanto clínico por cumplir todos los criterios, como genético mediante un estudio molecular. Dicha patología es sumamente infrecuente.

Hay algunas características que coinciden con la literatura previa, como lo son la epilepsia, la criptorquidia y el padecimiento de infecciones respiratorias. Lo que difiere de los preexistentes es la relación con la consanguinidad de los padres, debido a que sus progenitores no estaban emparentados.

Se diagnosticó diabetes posiblemente en relación con la mutación que presenta en el gen *GLI3* ya que está descrito como elemento regulador del metabolismo glucídico.

El diagnóstico de baja talla por déficit de somatotrofina se basó en bajo percentilo de talla, bajo escore de desvío,

concentraciones inferiores de IGF 1 para grupo etario, y la ausencia de elevación en los niveles de GH en una prueba de estímulo. No comenzó aún con tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento a causa de los valores de glucemia y hemoglobina glicosilada que presenta.

Debido a la poca incidencia de la enfermedad, se considera de importancia conocer las características clínicas mencionadas para llegar a un diagnóstico adecuado y profundizar con investigaciones futuras acerca de su relación con la alteración en el metabolismo hidrocarbonado y el déficit de hormona de crecimiento.

Bibliografía

1. Ramteke VV, Darole PA, Shaikh ZF, et al. *Acrocallosal syndrome in a young hypertensive male*. Case Reports bcr1220103648; 2011.
2. Patil SS, Jivanani K. *The Acrocallosal syndrome: classical imaging findings: a case report*. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 3(47):11466-11472, 2014.
3. Hodgson BD, Davies L, Gonzalez CD. *Acrocallosal syndrome: a case report and literature survey*. Journal of Dentistry for Children 76(2):170-177, 2009.
4. Putoux A, Nampoothiri S, Laurent N, et al. *Novel KIF7 mutations extend the phenotypic spectrum of acrocallosal syndrome*. Journal of medical genetics, 49(11):713, 2012.
5. Swain P, Thaplial A. *Acrocallosal Syndrome: a case report with review of the literature*. The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology. 8(1):1-5, 2007.
6. Palmer EE, Mowat D. *Agenesis of the corpus callosum: a clinical approach to diagnosis*. In American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics 166(2): 184-197, 2014.
7. Thapa LI, Pokharel BR, Paudel R, et al. *Association of seizure, facial dysmorphism, congenital umbilical hernia and undescended testes*. Kathmandu University Medical Journal 10(1):85-87, 2012.
8. Hosdurg B, Nair AP, Simha J, et al. *Anaesthetising an infant with acrocallosal syndrome: An unusual case*. Indian Journal of Anaesthesia 62(5):389, 2018.
9. Thapa LI, Pokharel BR, Paudel R. *Association of seizure, facial dysmorphism, congenital umbilical hernia and undescended testes*. Kathmandu University Medical Journal 10(1):85-87, 2012.
10. Temtamy SA, Meguid NA. *Hypogenitalism in the acrocallosal syndrome*. American journal of medical genetics 32(3):301-305, 1989.
11. Dimitri P, De Franco E, Habeb A, et al. *An emerging, recognizable facial phenotype in association with mutations in GLI-similar 3 (GLIS3)*. American Journal of Medical Genetics Part A 170(7):1918-1923, 2016.
12. Jerrell JM, Bacon J, Burgis JT, et al. *Hyperprolactinemia-related adverse events associated with antipsychotic treatment in children and adolescents*. Journal of Adolescent Health 45(1):70-76, 2009.
13. Shilpa BJ, Ashok L, Sattur PA. *Acrocallosal syndrome*. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry 24(1):15-49, 2006.
14. Bijarnia S, Baijal A, Verma, IC. *Genetic counseling in acrocallosal syndrome*. The Indian Journal of Pediatrics 70:169-171, 2003.
15. Yüksel M, Caliskan M, Oğur G, et al. *The acrocallosal syndrome in a Turkish boy*. Journal of medical genetics 27(1):48, 1990.
16. Courtens W, Vamos E, Christophe C, et al. *Acrocallosal syndrome in Algerian boy born to consanguineous parents: Review of the literature and further delineation of the syndrome*. American journal of medical genetics 69(1):17-22, 1997.
17. Salgado LJ, Ali CA, Castilla EE. *Acrocallosal syndrome in a girl born to consanguineous parents*. American journal of medical genetics 32(3):298-300, 1989.
18. Barakeh D, Faqieh E, Anazi S, et al. *The many faces of KIF7*. Human Genome Variation 2(1):1-3, 2015.
19. Gelman-Kohan Z, Antonelli J, Ankori-Cohen H. *Further delineation of the acrocallosal syndrome*. European journal of pediatrics 150:797-799, 1991.