

# Alteraciones de crecimiento y talla

Cuando los niños muestran un patrón de crecimiento anormal es indispensable hacer una evaluación diagnóstica adecuada y basada en las evidencias disponibles

Autor: Laurie R. Braun, Rose Marino. *Pediatr Rev.* 2017 Jul;38(7):293-304

## Página 1

### ► Introducción

Los parámetros de crecimiento se valoran en pediatría con el objetivo de identificar a niños con anomalías en la talla y desarrollo.

- La baja talla se define como aquella que está 2 desvíos estándar (DS) por debajo de la media de la población.
- La talla alta se define como una altura mayor a los 2 DS respecto a la normalidad.

Tanto las mediciones de crecimiento como el patrón de crecimiento (velocidad de crecimiento) son útiles para identificar pacientes con alteraciones en la talla.

La velocidad de crecimiento varía a lo largo del desarrollo con un rápido crecimiento desde el nacimiento hasta la primera infancia, para luego enlentecerse durante la segunda infancia (aproximadamente 5 cm/año) y aumentar nuevamente en la pubertad.

El pico de velocidad de crecimiento puberal tiene un rango que varía de 7 a 12 cm/año en varones y 6 a 10.5 cm/año en mujeres representando el rango entre el percentilo 3 y 97. El momento del pico de velocidad de crecimiento varía con el inicio de la pubertad que frecuentemente refleja los patrones de crecimiento y desarrollo puberal de la familia.

⋮ *Más del 80% de las variaciones de talla tendrían origen en la genética*

Cuando los niños muestran un patrón de crecimiento anormal es indispensable hacer una evaluación diagnóstica adecuada que puede incluir derivar al paciente a un especialista en endocrinología.

---

### ► Evaluación del crecimiento:

La identificación de patrones de crecimiento fisiológico y patológico depende de la adecuada toma de medidas de peso y talla. En niños menores a 2 años se prefiere la medición en posición supina, mientras que en niños mayores de 3 años el método de elección es la altura de pie, y para aquellos comprendidos entre los 2 y 3 años los autores aconsejan hacer las dos mediciones y luego compararlas.

La medición de la talla en posición supina se realiza con el paciente sobre una superficie firme y utilizando un pediómetro con una fijación a la altura de la cabeza del paciente y una parte móvil deslizable a la altura de los pies. La medición de altura se realiza con un estadiómetro, con el paciente sin calzado ni gorros. La cabeza, los hombros, los glúteos y talones apoyados contra la pared.

El plano de Frankfurt (la línea anatómica que conecta el canto externo del ojo con el conducto auditivo externo) debe estar perpendicular a la camilla o a la pared para la medición de talla o altura respectivamente.

Las medidas deberían ser tomadas por un profesional bien entrenado del equipo médico, con la mayor exactitud posible, en tres tomas distintas y luego promediarlas.

- El perímetro cefálico debe ser tomado con una cinta métrica alrededor de la frente, encima de las cejas, de las orejas y por la parte más prominente de la zona posterior de la cabeza.
- El peso debe obtenerse sin calzado con la menor cantidad de ropa posible en una balanza calibrada.
- La velocidad de progresión de la estatura puede ser calculada con un intervalo mínimo de 3 meses entre mediciones pero, el intervalo ideal es de un año.
- Las mediciones deben ser registradas en tablas de crecimiento estandarizadas. Las tablas del CDC desarrolladas por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud fueron inicialmente publicadas en 1977 y han sido actualizadas periódicamente, la última en el año 2000.

- El peso, la talla y el perímetro cefálico se registran en las tablas estandarizadas, obteniéndose los percentilos correspondientes y los z scores. Además de las tablas de crecimiento tradicionales existen algunas tablas disponibles para patrones de crecimiento atípicos, como por ejemplo Síndrome de Down, Síndrome de Noonan y Síndrome de Turner.

Si bien el peso y la talla de los niños saludables tienen una enorme variabilidad, las velocidades de crecimiento son relativamente uniformes. Se requiere de una evaluación diagnóstica en aquellos pacientes que estén “cayendo” de sus percentilos de talla o bien crucen dos percentilos entre los dos años y el inicio de la pubertad.

### ► Talla objetivo genética

La altura del adulto está fuertemente relacionada con la altura familiar. El cálculo de la talla objetivo genética puede ser usada para estimar el rango objetivo genético del niño. La advertencia a tener en cuenta cuando estimamos la talla objetivo genética es que los patrones de herencia de altura son complejos como se demuestra en las marcadas variaciones de altura dentro de una misma familia. Ante un niño con alta o baja talla, cuyos padres también tienen una talla alterada, no debe descartarse continuar un mayor estudio, puesto que el niño y sus padres pueden tener la misma mutación genética. La talla objetivo genética se calcula de la siguiente manera (fórmula):

**Niñas:**  $\frac{[\text{altura del padre (cm)} - 13] + [\text{altura materna (cm)}]}{2}$

2

**Niños:**  $\frac{[\text{Altura del padre (cm)} + \text{altura de la madre (cm)} + 13 \text{ cm}]}{2}$

2

### ► Edad Ósea

Es de gran importancia en la evaluación diagnóstica de pacientes con alteraciones en la talla, la comparación de la edad ósea con la edad cronológica.

Una radiografía de mano izquierda puede ser usada para determinar la edad ósea. Esta radiografía se compara con estándares publicados según edad y sexo para determinar la edad ósea del paciente, lo cual debería ser realizado por profesionales con experiencia. Utilizando los estándares de referencia, la edad ósea y la talla del paciente también pueden ser utilizadas para estimar la altura adulta del paciente, sabiendo que hay otras variables (edad de desarrollo puberal y comorbilidades) que pueden afectar la talla final del adulto.

⋮ *La edad ósea no es confiable en niños menores de 5 años.*

### ► Condiciones asociadas a baja talla

Las causas más frecuentes de baja talla son: baja talla familiar o baja talla idiopática, y retraso constitucional del crecimiento; mientras que los trastornos endocrinológicos solo representan un 5% de las causas, sin dejar de mencionar la desnutrición como causa importante de baja talla en todo el mundo.

#### ◆ **Retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCD)**

Es un patrón de crecimiento caracterizado por talla normal al nacimiento y posteriormente un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento entre los 3 y 5 años. Estos individuos mantienen una velocidad de crecimiento prepuberal cuando se espera que inicien su pico de empuje puberal, resultando en un marcado descenso de talla incluso por debajo del percentilo 5, lo que se hace evidente en la adolescencia temprana.

La característica diagnóstica es el retraso en la edad ósea. La historia familiar suele revelar alguno de los padres o parientes con una adolescencia tardía, los llamados maduradores lentos.

Los individuos con RCCD requieren monitoreo estrecho del crecimiento y desarrollo puberal, la preocupación social por la altura es frecuente, principalmente en los hombres, que perciben la diferencia de altura con sus compañeros y puede llevar a mal rendimiento escolar. Estos pacientes se podrían beneficiar con una consulta con un endocrinólogo pediatra para un posible tratamiento hormonal que estimule el inicio de los cambios puberales.

Los individuos con RCCD (con o sin intervención hormonal) adquieren una talla adulta que va acorde a su potencial genético.

#### ◆ **Baja talla familiar (FSS)**

La baja talla familiar es considerada una variante normal, en la que la talla del niño se encuentra a menos de 2 DS para

la edad, pero dentro del rango objetivo genético. Estos niños tienen velocidad de crecimiento en el límite inferior normal, laboratorios sin hallazgos patológicos y una edad ósea acorde con la edad cronológica del paciente.

La baja talla familiar es comúnmente considerada una variante de la baja talla idiopática, es posible que múltiples miembros de la familia porten variantes genéticas responsables para la baja talla.

#### ◆ Pequeño para edad gestacional (SGA)

Los pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional son aquellos con peso de nacimiento/talla de nacimiento 2DS por debajo de la media (pc2.3 o menos), un 15 % de estos pacientes no llegan a tener un *catch-up* (crecimiento compensador completo) para los 2 años de vida y están expuestos a numerosos problemas de salud, incluida la baja talla.

El mecanismo alterado en el crecimiento de estos niños no es bien conocido, una evaluación del eje hormonal (hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento insulino similar (IGF I)) en las etapas tempranas de la vida no pronostica la capacidad de *catchup*.

A pesar de las diferentes causas, el pobre crecimiento intrauterino y extrauterino de estos chicos se beneficiaría con terapia con hormona de crecimiento. (GH)

#### ◆ Hipotiroidismo

La falla progresiva en el crecimiento puede ser el único síntoma en el hipotiroidismo adquirido de larga evolución en la población pediátrica. La causa más común de hipotiroidismo adquirido, en niños y adultos, es autoinmune (tiroiditis de Hashimoto) con una prevalencia de 1 a 2 % y una relación mujer/varón 4:1.

Los niños con hipotiroidismo adquirido pueden no presentar muchos de los síntomas clásicos presentes en la población adulta como: cansancio, intolerancia al frío y constipación; el bocio no siempre está presente o incluso no es examinado en el examen físico. Un tercio de los niños con hipotiroidismo adquirido son diagnosticados en ausencia de síntomas clínicos.

La falla en el diagnóstico y tratamiento puede comprometer marcadamente la altura adulta. Todo niño con alteración del crecimiento sin otra causa, con o sin síntomas acompañantes, debe ser evaluado solicitando un dosaje de TSH y t4 libre.

El hipotiroidismo congénito es diagnosticado en el periodo neonatal gracias a los *screening* neonatales que se realizan en los 50 estados de USA y en la mayoría de los países desarrollados.

#### ◆ Exceso de corticoides

La exposición crónica y excesiva a corticoides tiene un profundo efecto en el crecimiento lineal del paciente, con alteración del mismo y la consiguiente ganancia de peso. El Síndrome de Cushing en niños suele ser resultado de la administración de corticoides exógenos para tratamiento de otra patología subyacente.

El Síndrome de Cushing endógeno es poco frecuente y puede ser el resultado de hipersecreción hipofisaria de ACTH (Enfermedad de Cushing), un tumor adrenal primario o más raramente una fuente de ACTH ectópica o de hormona liberadora de corticotrofina.

Las características clínicas del exceso de corticoides incluyen:

- alteración del crecimiento
- obesidad central con extremidades delgadas
- facies redonda
- giba dorsal
- disminución de la masa muscular
- pubertad retrasada
- estrías
- intolerancia a la glucosa
- osteoporosis.

Los niños pequeños pueden no mostrar todos los signos clínicos.

Frente a la sospecha clínica se debe solicitar la determinación del cortisol libre en orina de 24 hs. para medir cortisol libre urinario, cortisol salival a medianoche, o un test de supresión con bajas dosis de dexametasona y ser referido al endocrinólogo.

En pacientes que reciben terapia con corticoides para condiciones médicas de base, el crecimiento debe estar estrechamente monitoreado y los corticoides deberían mantenerse con la mínima dosis para alcanzar el efecto deseado

sobre la patología en tratamiento.

La información actual respecto a los **corticoides inhalados** en el crecimiento continua siendo controversial, hay estudios que citan una altura de 1.2 cm más baja para aquellos pacientes tratados con dosis mínimas de budesonide durante 4.3 años. Si bien puede haber una disminución de la talla final del paciente esto debe ser evaluado en comparación con los beneficios que la terapia de corticoides inhalados tiene en la prevención de las exacerbaciones severas del asma. Aún hay falta de información definitiva respecto al efecto del uso crónico de corticoides inhalados en la talla del adulto.

#### ◆ Déficit de hormona de crecimiento

Debe ser sospechado en niños con una velocidad de crecimiento por debajo de la media, que cruzan percentilos de talla y tienen la edad ósea retrasada.

El déficit de hormona de crecimiento tiene una incidencia de 1 en 3500 niños. El origen de la misma es indeterminado en la mayoría de los casos con un 41% de los mismos informados como idiopáticos. Entre las causas conocidas el 35 % de los casos se atribuye a lesiones intracraneales o tratamiento con radioterapia, 20 % de causa congénita y el 4 % asociada a otros síndromes.

Los factores de riesgo para el déficit de hormona de crecimiento incluyen historia de lesiones cerebrales, radiación del SNC, o infección del mismo. Los neonatos con déficit de hormona de crecimiento son de talla normal al nacimiento aunque pueden tener signos de déficit hormonales combinados de causa central como micropene, alteraciones en línea media, ictericia prolongada, o hipoglucemia. Los bajos niveles de hormona de crecimiento en el momento de la hipoglucemia son diagnósticos.

Según los autores, la aproximación inicial para evaluar el déficit de hormona de crecimiento incluye el dosaje de IGF I y IGF I BP3. La secreción de la hormona de crecimiento es pulsátil, por lo que las mediciones aisladas no son diagnósticas. Si los valores de IGF-I son bajos para la edad y el estado puberal, o si existe alto índice de sospecha clínica, debe solicitarse prueba de estimulación de hormona de crecimiento.

#### ◆ Baja talla idiopática (ISS)

Es un diagnóstico de exclusión, por definición es la estatura que se encuentra 2 DS debajo del promedio, con talla adecuada para la edad gestacional, con estado nutricional normal, sin enfermedades crónicas ni déficit endocrinológicos y sin alteraciones cromosómicas.

La edad ósea es variable y puede ser concordante con la edad cronológica o ligeramente atrasada o adelantada.

Es indicación referir al paciente a un endocrinólogo pediatra para considerar otras condiciones patológicas y evaluar terapia con GH.

Vale la pena mencionar que con los avances en el análisis genómico, la clasificación de baja talla idiopática está evolucionando, la distribución de la talla es *gaussiana*, a través del análisis genético y genómico de esta curva han sido identificadas tanto las variantes mono y poligénicas asociadas con baja estatura han sido identificadas.

Estos niños previamente clasificados como con baja talla idiopática pueden albergar mutaciones de un único gen que afecte el crecimiento incluyendo mutaciones y deleciones en Short Stature Homeobox (SHOX), *agrecan*, y receptor B del péptido natriurético, entre otros.

En contraste con las alteraciones de un único gen, estudios ampliados del genoma mostraron combinaciones de polimorfismos de un solo nucleótido asociado con baja estatura.

Mientras los estudios de laboratorio sobre la base genética de las enfermedades continúen progresando es concebible que niños antes clasificados como ISS puedan tener un claro origen mono o poligénico de su estatura.

En la medida que el costo de las técnicas de secuenciación de nueva generación continúen descendiendo, es muy posible que dichas técnicas genómicas sean sumadas a la evaluación diagnóstica de los niños con baja estatura.

#### ◆ Enfermedades crónicas

Muchas enfermedades sistémicas crónicas de la infancia afectan la estatura. Algunos desórdenes llevan a una falla de crecimiento secundaria a la malnutrición; mientras que en otros casos la afectación del crecimiento puede ser consecuencia del tratamiento.

La enfermedad celíaca -con una prevalencia del 1%- puede tener un inicio insidioso en los niños llevando a la baja estatura. El 8 % de de una cohorte finlandesa de 530 niños con diagnóstico de celiaquía por biopsia , tuvieron baja talla como único síntoma y el 34 % presentó falla en el crecimiento.

El 30 % de los niños con enfermedad de Crohn tiene alteraciones en el crecimiento que con el tratamiento adecuado de

su enfermedad de base logran revertir.

Los niños con enfermedad renal crónica también pueden tener afectación del crecimiento como manifestación inicial, la terapia con GH es beneficiosa para la optimización de talla en estos pacientes.

Las enfermedades malignas de la infancia, las patologías pulmonares e inmunológicas están asociadas con alteraciones en el crecimiento y los tratamientos como la radiación, la quimioterapia y los corticoides pueden contribuir a desacelerar el crecimiento.

#### ◆ Síndromes genéticos

Son numerosos los síndromes genéticos que se han descrito con asociaciones a la baja talla incluyendo alteraciones cromosómicas, displasias esqueléticas y otros desordenes monogénicos.

---

#### ► Evaluación de la baja talla

En niños con baja talla es esencial obtener una historia clínica completa prestando especial atención a las características mencionadas previamente.

La historia del embarazo y del nacimiento tiene que ser registrada para los pacientes pequeños para la edad gestacional, así como las complicaciones neonatales como la hipoglucemia y la ictericia prolongada (asociada con déficit de hormona de crecimiento), íleo meconial (asociado con enfermedad Fibroquística), la hipotonía y las dificultades de alimentación (síndromes genéticos).

Los antecedentes de la historia clínica pueden revelar un traumatismo de cráneo o meningitis (llevando a insuficiencia hipofisiaria), dolor abdominal crónico o diarrea (malabsorción) o infecciones pulmonares crónicas (fibrosis quística).

La historia médica familiar debe ser tenida en cuenta: medidas de talla, edad de desarrollo puberal tanto de los padres como de la familia extendida así como las enfermedades crónicas y autoinmunes.

Hay que prestar especial atención a las medicaciones que puedan afectar el crecimiento y el apetito (corticoides), así como a las medicaciones estimulantes para el tratamiento del déficit de atención y la hiperactividad.

Los pediatras deben solicitar un registro dietario detallado, pesquisar dificultades en el colegio y en el aprendizaje.

El estudio del paciente debe incluir *screening* para detectar enfermedades crónicas no diagnosticadas como por ejemplo: cefaleas crónicas, alteraciones visuales, nivel de energía, intolerancia al frío, tos crónica, diarrea o constipación, dolor abdominal crónico, hematomas con facilidad, sangrados, y desarrollo puberal.

En el examen físico hay que prestar atención a las proporciones corporales, estigmas de síndromes genéticos y estadio puberal.

En niños con alteración del crecimiento, se deben pedir determinaciones de laboratorio que incluyan:

- hemograma completo
- panel metabólico
- TSH y T4 libre
- ESD
- PCR
- Screening de celiaquía (anticuerpos anti transglutaminasa/ inmunoglobulina A/ Dosaje total de inmunoglobulina A)
- IGF -I, IGF-BP3
- Análisis de orina (para identificar acidosis tubular renal)

Para evaluar la edad ósea se debe pedir una radiografía de mano izquierda. Los otros estudios deberán ser solicitados de acuerdo a los síntomas y signos según la sospecha clínica.

---

#### ► Tratamiento de baja talla

Cuando sea posible el tratamiento de la baja talla debe estar orientado a la causa etiológica (hipotiroidismo, exceso de glucocorticoides, enfermedades crónicas), puede considerarse en algunos casos iniciar terapia con hormona de crecimiento, de acuerdo a la indicación de un endocrinólogo pediátrico.

En pacientes con diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento el tratamiento con GH exógena puede ser efectivo y permitir a muchos niños alcanzar la talla adulta dentro de su rango genético. La terapia hormonal en otras indicaciones como baja talla idiopática parecería tener un pequeño efecto positivo aunque la indicación es variable.

#### ◆ Condiciones asociadas con talla alta

La talla alta es comúnmente atribuida a talla alta constitucional o por sobre-nutrición; si bien la talla alta puede tener alguna condición patológica subyacente, relativamente muy pocos niños van a tener una causa patológica identificada.

#### ◆ Talla alta constitucional

Talla alta constitucional: los recién nacidos son de talla adecuada para la edad gestacional, luego comienzan a tener una aceleración de la velocidad de crecimiento generando que crucen los percentilos de talla y peso por arriba del pc 97 hasta la edad de 4 años donde encuentran su carril de crecimiento que va paralelo y sobre la curva.

Los hallazgos del examen físico son normales con proporciones de extremidades adecuadas. La edad ósea es típicamente congruente con la edad cronológica. La historia familiar suele revelar el mismo patrón de crecimiento en uno de los padres y la talla alta en la familia. La causa subyacente de la alta talla constitucional es heterogénea. La hormona de crecimiento ha sido implicada en algunos subgrupos. Los niveles del factor similar insulina 2 son más altos, lo que podría jugar un importante rol.

Los polimorfismos genéticos en el receptor de Ghrelina (un secretagogo de GH) y los genes IGF I y IGF B3 y haplotipos en el gen GH1 fueron implicados en la talla alta constitucional.

#### ◆ Hipertiroidismo

El hipertiroidismo causa aceleración del crecimiento lineal y pérdida de peso como consecuencia del estado hipermetabólico. La causa más común de hipertiroidismo es autoinmune, la enfermedad de Graves; otras posibles etiologías son tiroiditis subaguda, nódulo secretante de hormona tiroidea o nódulo caliente, y la fase hipertiroidea de la tiroiditis linfocítica crónica.

Los pacientes pueden presentar bocio, taquicardia, hipertensión, exoftalmos, intolerancia al calor, ansiedad, problemas para dormir, sumados a la alteración en el crecimiento.

El diagnóstico de hipertiroidismo requiere del dosaje de TSH, T4 Libre, T3 total e inmonoglobulinas estimulantes de T3, se pueden solicitar también otros estudios utilizando radioisótopos, como una curva de captación tiroidea con <sup>123</sup>I o centellografía con <sup>99m</sup>Tc. Los hallazgos típicos del laboratorio son TSH suprimida con aumento de los valores de T4 y T3.

#### ◆ Pubertad Precoz

Los estrógenos son responsables del pico de crecimiento puberal y de la fusión de las epífisis en niños y niñas. Los niveles de estradiol son bajos al inicio de la pubertad con un aumento posterior que conlleva el incremento de velocidad de crecimiento.

En la **pubertad precoz** de origen central el eje hipotálamo hipófiso gonadal se activa prematuramente generando un exceso de producción de estrógenos y testosterona en niñas y niños respectivamente. Esto de lugar a los signos de desarrollo mamario en la mujer y agrandamiento testicular en el varón.

La aceleración del crecimiento está causada por un aumento en la producción de estrógenos en la mujer y por la aromatización de testosterona a estrógenos y por los pequeños efectos directos de la testosterona sobre la placa de crecimiento en niños.

El efecto del nivel de estrógenos en el crecimiento es variable y depende de la sensibilidad individual tanto en el eje hipotálamo GH como en la placa de crecimiento ya que los esteroides sexuales tienen un importante rol aumentado la secreción de GH en la pubertad.

Las causas periféricas de **pubertad precoz** incluyen:

- hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío
- síndrome de McCune Albright
- pubertad precoz familiar en hombres

La edad ósea esta marcadamente avanzada. Los valores matutinos de LH, FSH y estradiol en las niñas o testosterona en los niños pueden estar aumentados consistentemente con la pubertad precoz central. Frecuentemente es necesario un test de estimulación con GnRH para el diagnóstico diferencial de la pubertad precoz central y periférica: la RMN de hipófisis se solicita en pacientes con sospecha de pubertad precoz central.

Si existen signos clínicos de adrenarca (vello púbico o axilar) con edad ósea avanzada se realiza un test de estimulación de ACTH para evaluar si la etiología es adrenal.

Si la pubertad precoz no recibe tratamiento los cartílagos epifisarios se cierran precozmente llevando a menor talla de la esperada en la adultez.

#### ◆ Exceso de hormona de crecimiento

La talla alta por exceso de hormona de crecimiento es una causa muy poco frecuente en pediatría. Puede ser ocasionada por un adenoma secretor, por el síndrome de McCune Albright, MEN I o por el complejo de Carney.

El aumento de la hormona de crecimiento causa un aceleramiento del crecimiento lineal mientras los cartílagos de crecimiento se encuentran aún abiertos. Los pacientes frecuentemente presentan manos, pies y mandíbulas agrandados. En niños con exceso de hormona de crecimiento los niveles de IGF I van a estar incrementados para la edad y estadio puberal del paciente, la prolactina también puede estar incrementada ya que los adenomas co-secretantes son frecuentes.

El test de supresión de hormona de crecimiento con una carga oral de glucosa se solicita para confirmación de diagnóstico. La RMN de hipófisis se solicita siempre posterior a la confirmación de un exceso de hormona de crecimiento y otros estudios según sospecha clínica de los síndromes antes mencionados.

#### ◆ Deficiencia familiar de glucocorticoides

La Deficiencia familiar de glucocorticoides es un estado de resistencia a la ACTH que va asociada a alta talla. Una historia clínica y examen físico detallado nos van a permitir valorar las características de un déficit adrenal: náuseas, pérdida de peso, cansancio, hiperpigmentación cutánea, oscurecimiento de los pliegues palmares y mucosa oral.

Se han postulado al aumento en los niveles de ACTH así como a las mutaciones en el receptor como causas del exceso de crecimiento pero aun el mecanismo no ha sido aclarado.

En pacientes con insuficiencia adrenal primaria el cortisol matinal es bajo con un aumento en los valores de ACTH; si los valores de cortisol matinal y dosaje de ACTH no son concluyentes se requiere realizar un test de estimulación de ACTH. La eosinofilia y valores bajos de SDHEA suelen estar presentes.

#### ◆ Síndromes de duplicación cromosómica

El síndrome de Klinefelter (47, XXY) ocurre en 1/600 recién nacidos hombres con presentaciones fenotípicas variables. Las primeras descripciones de este síndrome lo caracterizan por: talla alta, habito eunucoide, y ginecomastia. Sin embargo la presentación clínica en la infancia puede ser sutil. La talla alta se explica por un aumento del número de copias del gen SHOX en el cromosoma X.

Si bien la descripción inicial del síndrome incluye la talla alta como una característica, un estudio retrospectivo de varones con este síndrome demostró que solo el 25 % de los niños menores de 11 años y el 32 % de los que tenían entre 11 y 19 años tenían talla alta (definida como una talla por encima del percentilo 90).

La triplicación del gen SHOX también fue reconocida en casos de pacientes con talla alta, extremidades largas y disgenesia gonadal.

Los niños con un cromosoma Y extra (47XYY) presentan talla alta desde los 6 años. Otras características de este desorden incluyen: clinodactilia, hipertelorismo, macro orquidismo, y temblores. La inteligencia es normal pero existe una incidencia incrementada de TEA, déficit de atención, hiperactividad, tics motores y otros problemas de comportamiento.

La duplicación de 15q que contiene el receptor para IGF I también asociada a la talla alta.

#### ◆ Señalización parácrina anormal

El péptido natriurético C a través de la unión con su receptor NPR<sub>2</sub> constituye una vía de señalización paracrina que ha sido implicada en el crecimiento esquelético. Las mutaciones en el receptor NPR<sub>2</sub> se heredan de forma autosómica dominante y causan talla alta en varios miembros de una misma familia.

#### ◆ Síndromes genéticos

El síndrome de Sotos, o gigantismo cerebral, se describe como alta talla prenatal y en la infancia. Está asociado con edad ósea avanzada, macrocefalia, anomalías cardíacas y genito-urinarias, tumores benignos y malignos, malformaciones cerebrales, retraso en el desarrollo y facies dismórfica.

El Síndrome de Weaver que es causado por mutaciones en histona lisina n- metiltransferasa se manifiesta con talla alta, alteraciones faciales, compromiso intelectual, clinodactilia, escoliosis y pérdida de audición. El crecimiento está acelerado en el periodo pre y post natal y la edad ósea está avanzada.

El Síndrome de Marfan es un desorden autosómico dominante del gen de la fibrilina 1, se caracteriza por estatura alta, ectopía del cristalino y aneurisma aórtico.

Mientras la homocistinuria puede tener una presentación similar al Síndrome de Marfan es un desorden autosómico

recesivo, tiene predisposición a eventos trombóticos, desordenes psiquiátricos y alteraciones del aprendizaje.

### ◆ **Sobrenutrición**

La sobre-nutrición que lleva a la obesidad puede incrementar el crecimiento lineal en la infancia aunque la altura final no es mayor a la esperada. Estos pacientes pueden presentar pubertad temprana y edad ósea avanzada. No está bien comprendido el mecanismo que regula este tipo de crecimiento. Los niveles de hormona de crecimiento son bajos pero los niveles de IGF I son normales. La Ghrelina, la Leptina, el receptor de hormona de crecimiento y un estado hiperinsulinico tendrían un rol importante en este tipo de crecimiento.

#### ► **Evaluación de la talla alta**

La evaluación de la talla alta comienza con la historia clínica y el examen físico detallado. Para evaluar los diagnósticos diferenciales son importantes: la edad del paciente, el estado puberal, y el momento de aceleración del crecimiento.

La historia clínica debe incluir una historia familiar detallada, incluyendo la altura de los miembros de la familia, síntomas y otras condiciones clínicas.

El examen físico debe incluir una evaluación cuidadosa de dismorfismos y desproporciones

Una evaluación diagnóstica de rutina podría incluir el dosaje de IGF I, y la valoración radiológica para diagnóstico de la edad ósea; el resto de los estudios deberían solicitarse de acuerdo a la historia clínica y al examen físico del paciente según la sospecha diagnóstica.

#### ► **Tratamiento de la talla alta**

El principal manejo de un paciente con alta talla se basa en el tratamiento de la causa subyacente.

- El hipertiroidismo es tratado con medicación antitiroidea.
- La pubertad precoz central con agonistas GnRH.
- La hiperplasia adrenal congénita y la insuficiencia adrenal con terapia de reemplazo con corticoides.
- El exceso de hormona de crecimiento se trata medicamente, quirúrgicamente o con radioterapia.

El tratamiento de la talla alta con esteroides sexuales es controversial. La terapia de testosterona con una dosis de 500 a 1000 mg mensuales por 6 meses a un año ha demostrado una reducción del 50 % del crecimiento. Dosis menores y por menos cantidad de tiempo tendrían una efectividad similar aunque no existen estudios prospectivos que comparen ambos tratamientos.

Los efectos colaterales de las altas dosis de testosterona incluyen: acné, edema y ginecomastia. A largo plazo no se han registrado efectos en la fertilidad ni en la función gonadal, pero para mujeres tratadas con altas dosis de estrógenos sí se identificaron problemas de fertilidad relacionados con la insuficiencia ovárica primaria. Las altas dosis de estrógenos también causan: ganancia de peso, náuseas, patología mamaria benigna, secreción vaginal excesiva, quistes ováricos, y trombosis.

El inicio de tratamiento debe ser considerado cuidadosamente y evaluado de acuerdo a los riesgos potenciales, con el asesoramiento por un especialista.

Resumen y comentario objetivo: Dra. María Julia Lamborizio

## Referencias bibliográficas

1. Tanner JM Normal growth and techniques of growth assessment. Clin Endocrinol Metab 1986;15(3):411-451
2. Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. MMWR Recomm Rep.2010;59(RR-9):1-15
3. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standard and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr. 1994;125(1):29-35
4. Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, Stoppani C, Compton PG, Underwood LE. Academic achievement and psychological adjustment in short children. The National Cooperative Growth Study. J Dev Behav Pediatr. 1994;15(1):1-6
5. Kelly MM, King EM, Rider CF, et al. Corticosteroid-induced gene expression in allergen-challenged asthmatic subjects taking inhaled budesonide. Br J Pharmacol. 2012;165(6):1737-1747
6. Skoner DP. The tall and the short: repainting the landscape about the growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids. Allergy Asthma Proc. 2016;37(3):180-191
7. Thomas M, Massa G, Craen M, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001.

8. Cohen P, Rogol AD, Deal CI, et al; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4210-4217
9. Wood AR, Esko T, Yang J, et al; Electronic Medical Records and Genomics (eMEMERGE) Consortium; MIGen Consortium; PAGEGE Consortium; LifeLines Cohort Study. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet.* 2014;46(11):1173-1186
10. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3080-3092
11. Nurminen S, Kivelä L, Taavela J, et al. Factors associated with growth disturbance at celiac disease diagnosis in children: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:125
12. Nahata L, Rosoklija I, Yu RN, Cohen LE. Klinefelter syndrome: are we missing opportunities for early detection? *Clin Pediatr (phila).* 2013;52(10):936-941

