



CAPÍTULO

6

HIPERCRECIMIENTOS

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

José Manuel Rial Rodríguez

*Coordinador del capítulo: **Jesús M^a Garagorri Otero***



INTRODUCCIÓN. CONCEPTO

El crecimiento, como fenómeno dinámico y continuo de hiperplasia e hipertrofia celular, requiere una interacción adecuada entre los factores determinantes (genéticos), los reguladores (hormonas y metabolitos) y los permisivos (ambiente y nutriente), para que realicen su función específica sobre los factores realizadores (cartílago de crecimiento y aparato locomotor), que asimismo deberán ser normales (1). De esta manera, el nuevo ser evoluciona en diferentes períodos cronológicos, con cambios específicos en sus fases pre y postnatales, hasta alcanzar la talla adulta. Este proceso biológico se cumple en todos los seres vivos, expresándose según las características de cada especie, utilizando los materiales plásticos y energéticos para alcanzar su tamaño óptimo, es cual generalmente es acorde con el genético-familiar.

Es muy probable que el aumento general de la estatura en las distintas poblaciones, y más particularmente en algunas, también denominado "incremento secular", se relacione con la eliminación de diversas noxas que limitan el crecimiento.

En general, el estudio de los factores causales y de las posibilidades terapéuticas de las tallas bajas ha suscitado más interés que las tallas altas. No obstante, en las últimas décadas el estudio de las tallas altas se ha incrementado considerablemente (2). En este sentido, el mejor conocimiento sobre el exceso de crecimiento ha permitido la descripción detallada de diversos cuadros de hipercrecimiento, ampliando sustancialmente su catálogo diagnóstico. Así, si en el pasado el síndrome de Klinefelter era la única talla alta relacionada con un trastorno cromosómico, en la actualidad se sabe que muchos de los hipercrecimientos tienen un origen genético. En algunos de ellos se han filiado las mutaciones de los genes responsables e, incluso, sus alteraciones moleculares. En otros se desconoce la causa, aunque es muy probable que estén relacionados con anomalías génicas que alteran los mencionados factores del crecimiento.

Conceptualmente, el hipercrecimiento se define como una estatura de más de dos desviaciones estándar (DE) para la media correspondiente a cada edad cronológica y sexo, o bien por la existencia de una velocidad de crecimiento excesiva (superior al percentil 75). Este exceso de velocidad de crecimiento puede ser prolongado o temporal, como así ocurre durante un período en una pubertad precoz. Así mismo, esta manifestación de hipercrecimiento incluye el crecimiento excesivo de una parte de cuerpo o gigantismo parcial, como la macrocefalia, hemihipertrofia, entre otros; o bien, de un sistema, como la maduración esquelética acelerada o la obesidad.

En este sentido conceptual, y dado que la talla varía entre los diferentes países, conviene recordar que en 1988 la talla media definitiva de los varones españoles era de 175,6 cm. y la de las mujeres 161,3 cm., y el percentil 97 (+ 1.8 DE) era de 186,9 y 172,0 cm., respectivamente (3). En la actualidad, año 2005, y antes de llegar a un consenso de tallas nacionales, se pueden emplear las distintas gráficas de crecimiento regionales.

FACTORES ETIOLÓGICOS. CLASIFICACIÓN

Para la sistemática diagnóstica del hipercrecimiento resulta práctico el valorar si éste se manifestó ya en el período neonatal o en el postnatal (4).

En principio, el hipercrecimiento de **comienzo prenatal** debe considerarse siempre patológico. Sus posibles causas dependerán de algunos condicionantes anómalos del medio intrauterino o bien de ciertas alteraciones genéticas.

Cuando el hipercrecimiento es una manifestación de **comienzo postnatal**, deberemos considerar el origen poligénico de la talla definitiva. En este sentido, la influencia genética de una talla paterna elevada puede estar compensada por la otra mitad de genes, que generalmente determinan una menor estatura. Ello queda evidenciado por los distintos coeficientes de correlación, próximos a 0.5 entre la talla de los padres e hijos (padre-hijo: 0.54; padre-hija: 0.52; madre-hijo: 0.53 y madre-hija: 0.47) (5). Esto indica que en la mayoría de las familias no hay predominio de los genes de los padres. No obstante, cuando ambos progenitores tienen talla alta, su efecto aditivo puede originar unos descendientes excepcionalmente altos. Así mismo, la maduración parece tener una regulación genética. Por ello, una maduración acelerada que se manifiesta y predice una talla superior a la prevista para la familia, habitualmente finaliza con una talla adulta dentro del rango familiar. Estas situaciones se corresponden con las denominadas talla alta familiar y maduración acelerada, que se interpretan como las variantes o límites fisiológicos del espectro general del crecimiento y maduración. Para dicha interpretación diagnóstica deberán excluirse aquellas patologías con que se manifiestan otros hipercrecimientos evolutivos o transitorios.

La Tabla I muestra la clasificación de los hipercrecimientos según su cronología de presentación (6).

Actualmente, el conocimiento de las bases genéticas y moleculares de los hipercrecimientos se ha incrementado considerablemente. Así, en su actual interpretación, Sotos y Argente indican que un hipercrecimiento puede originarse por:

1.- Exceso de secreción de hormona de crecimiento, como se produce en el gigantismo hipofisario, en el síndrome de McCune-Albright y en el síndrome MEN-1.

2.- Exceso de ciertos factores de crecimiento:

2.1.- Exceso de insulina e IGF-I en la obesidad; exceso de insulina en el hijo de madre diabética, en los lactantes gigantes y en la lipodistrofia.

2.2.- Sobreexposición de IGF-II en el síndrome de Beckwith-Wiedemann o modulación del IGF-II en el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, o por metilación anormal de H 19.

3.- Exceso de receptores para factores de crecimiento (FGFR 3), en el síndrome de Partington

4.- Exceso de un gen de Crecimiento SHOX (de la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales humanos), ya sea en el cromosoma X extra (síndrome de Klinefelter y trisomía X) o en el cromosoma Y (varones XYY).

5.- Deficiencia de factores relacionados con la detención del crecimiento, como ocurre en la deficiencia de aromatasa para los estrógenos, en la deficiencia de receptores estrogénicos y en el hipogonadismo.

6.- Deficiencia de los factores relacionados con la prevención de la elongación ósea y proporciones disarmónicas, como así sucede en el síndrome de Marfan, en el síndrome de Beals y, quizás, en la homocistinuria.

7.- Alteración de los genes supresores de tumores, como ocurre en la neurofibromatosis tipo1, en el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y en el síndrome de Cowden.

En la Tabla II se resumen algunas de los datos etiopatogénicos relacionados con las bases moleculares de algunos hipercrecimientos (6).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como todo proceso clínico, el hipercrecimiento requiere una valoración ordenada de los datos anamnésticos, de exploración física, tallas familiares y del resultado de las pruebas complementarias. Por ello, es de sumo interés el conocer si la longitud / talla excesiva se manifestó ya en el período neonatal o a lo largo del postnatal. En todos los casos será necesaria la valoración de la edad ósea, que estará adelantada en los hipercrecimientos de causa hormonal, salvo en aquellos que se deben a un déficit o insensibilidad a los esteroides gonadales. En relación con la exploración física, en algunos hipercrecimientos, sus características clínicas sugieren “de entrada” un diagnóstico probable. En otros, la confirmación diagnóstica requiere una reflexión clínica para el empleo de ciertas pruebas complementarias.

Todo ello permitirá interpretar las causas clínicas del hipercrecimiento, tal y como se resume en la Tabla III

A.- Valoración del hipercrecimiento en el período neonatal

Ante todo neonato que presente una longitud excesiva, deberá buscarse la presencia o no de diversos signos y síntomas.

1.- Existencia de hipoglucemia

En caso de hipoglucemia y antecedentes de diabetes gestacional, sin otros signos neonatales, lo más probable es que se trate de una macrosomía por hijo de madre diabética.

Si existe hipoglucemia pero no hay conocimiento de diabetes materna y el perímetro cefálico es normal, probablemente será un recién nacido hijo de

madre diabética no diagnosticada. En caso de hipoglucemia, sin diabetes materna, pero con perímetro cefálico grande y distintas anomalías (macroglia, onfalocele, visceromegalia, fisura en lóbulo de la oreja) es sugerente de síndrome de Beckwith-Wiedemann.

2.- Sin hipoglucemia, con perímetro cefálico normal, deberá valorarse el peso neonatal

Si el peso es bajo, deberá descartarse un síndrome de Marshall, para lo cual debe buscarse la presencia de atresia de coanas y alteraciones pulmonares. Asimismo, deberá sospecharse:

a.- un síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, caracterizado por labios gruesos, efélides peribucales, tórax excavado, depresión en labio inferior, hepatoesplenomegalia, polidactilia y posibilidad de cardiopatía congénita.

b.- síndrome de Nevo, que asocia hipotonía generalizada, cifoescoliosis, edema en manos, edad ósea adelantada, muñecas flácidas y dedos afilados.

3.- Perímetro cefálico aumentado, con edad ósea normal

En este caso, deben pensarse en diversas posibilidades de hipercrecimiento:

a.- síndrome de Momo, que además de un frecuente retraso óseo presentan nistagmo o coloboma y obesidad.

b.- síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, que presenta lipomas, múltiples hemangiomas, nódulos pigmentados en pene y glándula, megaencefalia.

4.- Perímetro cefálico aumentado, con edad ósea adelantada

En esta situación el hipercrecimiento deberá diferenciarse entre:

a.- síndrome de Beckwith-Wiedemann, ya mencionado (con hipoglucemia).

b.- síndrome de Weaver-Smith, en el que se asocian hipertensión, diámetro bifrontal aumentado con occipucio plano, camptodactilia con pulpejos prominentes.

c.- síndrome de Sotos. Este síndrome, que suele manifestarse con una macrosomía neonatal, comparte algunos rasgos comunes con el síndrome de Weaver, así como ciertas anomalías génicas (deleción NSD1 y mutación intragénica). Según Rio et al. el retraso mental de estos pacientes es más severo en aquellos casos que cursan con la deleción NSD1. Estos autores indican que los rasgos faciales y la macrocefalia-dolicocefalia son signos

obligatorios, en tanto que consideran el hipercrecimiento y el adelanto ósea como signos menores (7).

B.- Valoración del hipercrecimiento postnatal

En este período deben descartarse las variantes normales del crecimiento y maduración, cuya orientación se fundamenta en los datos familiares, la evolución de la curva estatural, la cronología puberal y la maduración ósea, así como en el pronóstico de talla definitiva. Además, los hipercrecimientos postnatales pueden ser una manifestación clínica de un exceso hormonal.

Para los hipercrecimientos de este período postnatal nos basaremos en los siguientes datos:

1.- Talla alta armónica con edad ósea normal

a.- Si el pronóstico de talla es normal para a talla familiar o talla diana, es probable que se trate de una talla alta familiar.

b.- Si el pronóstico de talla supera ampliamente la talla diana y la velocidad de crecimiento está aumentada, conviene valorar: 1.- los niveles de GH, IGF-I e IGFBP-3. Para descartar una hipersecreción de GH deberá practicarse una prueba de frenación de GH mediante sobrecarga oral de glucosa, que, en caso de no supresión de GH, indicará una producción autónoma, exagerada, como así ocurre en el adenoma hipofisario productor de GH (gigantismo hipofisario); 2.- en caso de respuesta GH dudosa, se practicará una RMN. Así, además de los datos clínicos, podremos diagnosticar un adenoma hipofisario, un síndrome de Mc Cune-Albrigh o una neurofibromatosis tipo I, 3.- ocasionalmente se debe realizar un cariotipo ante datos hormonales normales, para descartar una polisomía X (en niñas) o del Y (en varones). Asimismo, el cariotipo se solicitará en varones con macroorquidia, alteraciones de la conducta y retraso mental, para así diagnosticar o descartar una gonosomopatía X-frágil

El gigantismo hipofisario es una causa rara de talla elevada, si bien las tallas por encima de 225 cm. son generalmente debidas a exceso de GH. En la práctica pediátrica, dicho diagnóstico debe considerarse en niños o adolescentes cuya talla se sitúe 3 ó 4 DE por encima de la media, aun en ausencia de rasgos acromegálicos (Tabla IV)

2.- Talla alta armónica con edad ósea adelantada

En estos casos se valorarán los esteroides gonadales y las gonadotropinas hipofisarias. Así mismo, se interrogará sobre signos de hipertiroidismo (que puede cursar con hipercrecimiento), al igual que se descartará el empleo de andrógenos.

a.- Si las gonadotropinas hipofisarias y los esteroides sexuales están en límites normales, y se evidencia que el hipercrecimiento es transitorio, es probable que se trate de una maduración rápida por aceleración constitucional del crecimiento y desarrollo, que generalmente se presenta también en otros familiares.

b.- Si las gonadotropinas se mantienen en niveles prepuberales, pero existe elevación de testosterona o estradiol, se orientará como una pseudopubertad precoz o periférica, como así ocurre en el síndrome de McCune-Albright y en el síndrome de Peutz-Jeghers. Si éstos quedan descartados, deberá buscarse una patología ovárica (quistes, tumores), mediante una ecografía pélvica. En chicos, deberá estudiarse la posibilidad de una hiperplasia suprarrenal congénita, una testotoxicosis, tumores testiculares o suprarrenales. En ambos sexos, se valorará la posibilidad de exposición a estrógenos (niñas) o andrógenos (chicos).

c.- Si las gonadotropinas y los esteroides gonadales están elevados antes de la edad puberal, el diagnóstico será de pubertad precoz verdadera o central, debiendo valorar la posibilidad de procesos intracraneales o tumores productores de gonadotropinas.

d.- Si el paciente presenta hipertrofia muscular y ausencia de tejido subcutáneo, puede tratarse de una lipodistrofia de Berardinelli, que asocia además hiperlipemia e hiperglucemia. La lipodistrofia o lipoatrofia en sus distintas variantes se caracteriza por niveles muy elevados de insulina, hiperglucemia e hiperlipidemia. El diagnóstico puede ser clínicamente obvio por la apariencia musculada y la severa disminución del panículo adiposo, con acantosis nigricans y visceromegalia. La talla final no suele ser excesiva por el cierre prematuro de los cartílagos de crecimiento (Tabla V).

En ocasiones, un cuadro clínico de tirotoxicosis justificará la búsqueda y el hallazgo de un exceso de hormonas tiroideas. En este sentido, el hipertiroidismo ocasiona un adelantamiento de la edad ósea paralela a la aceleración temporal de la talla, con lo cual no origina una talla final elevada ni tampoco excesivamente reducida.

En el caso de la obesidad infantil, el crecimiento evoluciona generalmente de forma rápida, alcanzando la pubertad habitualmente antes de la media. Las dietas restrictivas reducen ese ritmo acelerado de crecimiento, que está mediado por la insulina e IGF-I. Después de la pubertad no se aprecian diferencias entre las tallas de niños obesos y normales, ya que el desarrollo puberal es más precoz y breve en los obesos, los cuales frecuentemente presentan además una aceleración ósea.

3.- Rasgos marfanoides con aracnodactilia, sin retraso mental

Se considera hábito marfanoides cuando la envergadura supera en 8 cm. a la talla. Este fenotipo puede cursar con:

a.- Con subluxación de cristalino y excreción urinaria elevada de homocisteína, el diagnóstico será de homocistinuria. Si este dato metabólico no está presente, es probable que se trate de un síndrome de Marfan, para lo que se buscará la existencia de patología de la válvula mitral y de la aorta descendente.

b.- Si no hay subluxación de cristalino, pero existen neuromas en párpados y lengua, y antecedentes familiares de tumores endocrinos (principalmente carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma), el diagnóstico más probable es el de una neoplasia endocrina múltiple (2B). Si el paciente presenta hábito marfanoide, con cifoescoliosis, múltiples contracturas musculares y orejas grandes y arrugadas, el diagnóstico más compatible es el de síndrome de Beals. Por el contrario, si ese hábito marfanoide se asocia a hiperlaxitud articular y piel hiperextensible, se tratará de un síndrome marfanoide con hipermovilidad.

4.- Hábito marfanoide con aracnodactilia y retraso mental

En este grupo se reúnen diversos síndromes, que cursan también con laxitud articular:

a.- Si no existen otras manifestaciones, su diagnóstico más probable es un síndrome de Luján.

b.- Con braquicefalia: síndrome de Achard; con macrocefalia y agenesia del cuerpo calloso: síndrome de Lupian, y con microcefalia: síndrome de Houlston.

c.- Con alteraciones oculares: cataratas en el síndrome de Mirhosseini, y ectopia pupilar en el de Saul.

d.- El síndrome de Frago se asocia facies peculiar, en tanto que el Tamminga se acompaña de contracturas articulares.

En la Tabla VI se resumen las características de los diversos síndromes o fenotipos marfanoides.

5.- Fenotipo eunucoide

Este fenotipo alude a un predominio del segmento inferior sobre el superior, que recuerda también al marfanoide, si bien el hábito eunucoide se manifiesta alrededor de la pubertad y no antes. Para estos hipercrecimientos existen varias posibilidades diagnósticas:

a.- Con infantilismo, ginecomastia y atrofia testicular, como se presenta el síndrome de Klinefelter, en el que se evidenciará un hipogonadismo hipergonadotrópico y la anomalía cromosómica.

b.- Con maduración puberal normal, la causa más probable es la alteración del gen de la aromatasa o la resistencia a los estrógenos.

Los hipogonadismos y los cuadros de resistencia periférica a los esteroides sexuales se manifiestan en edad puberal, por el retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios y de la maduración ósea. Un caso particular es el déficit de aromatasa en varones, que presentan una virilización completa sin cierre de los cartílagos de crecimiento, manteniendo un raro hipercrecimiento postpuberal.

En todos estos cuadros de hipogonadismo y pubertades retrasadas, además del cariotipo, se deben dosificar las gonadotropinas y esteroides gonadales (Tabla VII).

6.- Gigantismo regional

El denominado síndrome de Proteus asocia macrodactilia con engrosamiento de la piel plantar, así como la posibilidad de anomalías cerebrales.

En la Tabla VIII se resumen las características clínicas y evolutivas de diversos cuadros clasificados como sindrómicos que cursan con talla alta, donde se agrupa una heterogénea serie de cromosopatías y dismorfias, cuyo hipercrecimiento puede ser tanto de comienzo prenatal como postnatal.

En resumen, el diagnóstico de un hipercrecimiento requiere inicialmente el precisar si su comienzo es de origen neonatal o postnatal. En segundo lugar, deberá conocerse los antecedentes estaturales y madurativos familiares. En el examen físico se valorará la armonía o disarmonía, así como la existencia o no de signos asociados. El estudio complementario requerirá en ocasiones pruebas hormonales y/o bioquímicas, así como la práctica de un estudio neuro-radiológico. Finalmente, en algunos casos, es necesario el estudio genético o molecular. No obstante, algunos casos sólo se pueden orientar por su similitud clínica con los existentes en los catálogos de dismorfología.

MANEJO TERAPÉUTICO

Las indicaciones terapéuticas para niños y adolescentes con talla alta sigue siendo un tópico muy controvertido en Endocrinología Pediátrica. En regiones que aún mantienen un crecimiento secular, una talla que se consideraba aceptable para un adulto, puede ser ahora motivo de discusión. Así, progresivamente, tallas próximas a 2 metros se aceptan como normales para chicos; sin embargo, tanto para muchas chicas como para sus familiares, tallas superiores a 1.80 son inaceptables. Ello justifica la primera consideración sobre el tratamiento de las tallas altas: ¿quién necesita tratamiento?; ello en relación al pronóstico de talla, las tallas familiares y las de los jóvenes de su

entorno. Respecto a las chicas, las experiencias de una madre alta son importantes a considerar. Existen varias razones para considerar un tratamiento frenador del hipercrecimiento. En primer lugar, los problemas psicológicos manifestados por los niños altos, que incluyen dificultades de autoestima por su imagen corporal y de aceptación de sus coetáneos. En chicas altas, resulta habitual que expresen la afectación del rechazo que su talla origina en el sexo opuesto. Así mismo, y máxime en edad adolescente, es frecuente la queja por la imposibilidad de poder llevar ropa o calzado a la moda. En segundo lugar, y desde un punto de vista médico, el niños y jóvenes altos es frecuente el que desarrollen cifoescoliosis, principalmente durante el estirón puberal.

1.- Principios generales

Para la talla alta, al igual que para cualquier desorden del crecimiento, cuanto antes se inicie la terapia, mejores serán los resultados. En este sentido, un hecho frecuentemente olvidado es que la magnitud del estirón de crecimiento puberal es relativamente resistente a cualquier tipo de manejo terapéutico, obteniéndose un muy escaso impacto sobre la talla final. Así, por ejemplo, una chica con una edad ósea de 12 años, ha realizado ya un 92-94 % de su crecimiento estatural. Idealmente, el médico deberá considerar que un prepúber alto y a punto de entrar en pubertad, deberá ser tratado antes de iniciar aquella, dado que posteriormente las previsiones de talla serán casi irreductibles.

Dado que el estirón de crecimiento puberal asocia dos componentes, GH y esteroides sexuales, las tentativas terapéuticas para frenar el crecimiento se han fundamentado en dos hechos clínicos evidentes: el escaso crecimiento puberal en niños con deficiencia de GH, así como el cierre epifisario precoz en niños con pubertad precoz. Es decir, frenar la producción de GH y/o inducir tempranamente una pubertad, o ambos (8, 9).

2.- Tratamientos en niños normales altos

Una vez establecido el diagnóstico de talla alta variante normal (Tabla III), mediante la anamnesis, datos familiares y resultados bioquímicos y hormonales, el tratamiento más empleado es la testosterona.

2.1.- Tratamiento con Testosterona

2.1.1.- Indicaciones:

- La necesidad de tratar niños altos es poco frecuente, excepción hecha de pronósticos de talla que superen en 10 ó 20 cm. los 2 metros.
- La testosterona también puede emplearse para otros cuadros que cursan con talla alta, como síndrome de Marfan, síndrome de Sotos, síndrome de Klinefelter, síndrome XYY y diversos tipos de hipogonadismos

2.1.2.- Preparados:

- Se emplean ésteres de testosterona (**enantato de testosterona**, de depósito intramuscular), a razón de 500 mg/m²/ cada 2-3 semanas, durante 12-18 meses.

2.1.3.- Acciones:

- La velocidad de crecimiento aumenta durante los primeros 6 meses

- La reducción de talla adulta depende de la edad ósea al inicio del tratamiento. En media, con una edad ósea de 12-14 años al inicio del tratamiento, la reducción es de $8,5 \pm 5,4$ cm; con una edad ósea de ≥ 15 años al inicio del tratamiento, la reducción que se obtiene es de $3,02 \pm 2,29$ cm.

2.1.4.- Efectos secundarios:

Pueden observarse ganancia de peso, parada en el aumento de volumen testicular (en los más jóvenes) o incluso reducción del mismo en los más mayores, oligospermia y azoospermia. No obstante, en general, la función testicular se recupera a los 2 – 5 años de suspensión del tratamiento.

3.- Tratamientos en niñas normales altas

Una vez realizado el diagnóstico de talla alta variante normal (Tabla III), mediante la anamnesis, datos familiares y resultados bioquímicos y hormonales, el tratamiento propuestos es el empleo de estrógenos.

3.1.- Terapia estrogénica

3.1.1.-Indicaciones:

- Niñas con predicción de talla adulta superior a 178 cm
- El tratamiento deberá comenzar hacia los 11 años, inmediatamente después del inicio del desarrollo puberal espontáneo, no antes de alcanzar una talla de 167 cm
- El estrógeno indicado se empleará a diario, sin interrupciones

3.1.2.- Preparados:

Existen diversos preparados (estilbestrol oral, valerato de estradiol IM, parches de estrógenos, entre otros), si bien los más empleados son: **etinil-estradiol** (0.3 – 0.5 mg/día) y **estrógenos conjugados** (2,5 – 10 mg/día)

3.1.3.- Acciones:

- Producen una rápida reducción del crecimiento estatural
- Rápido desarrollo de los caracteres sexuales secundarios
- Aceleración de la maduración ósea
- Mejora de la autoestima y de la imagen corporal
- En media, la reducción de talla prevista es de 3,5 – 7,3 cm. Para la mayoría de los autores, el efecto es mejor cuando la edad ósea es inferior a 12 – 13 años, o cuando la edad cronológica es menor de 11 ó 12 años

3.1.4.- Efectos secundarios:

En ocasiones se ha observado la aparición de náuseas, aumento de peso, pigmentación de areolas, calambres en extremidades e hipertensión transitoria. Así mismo, los estrógenos pueden inducir hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa, colelitiasis. Además, se han descrito casos aislados de tromboembolismo en pacientes con predisposición para ello. Estos riesgos pueden reducirse indicando la dosis más baja de etinil-estradiol (0.3 mg/día) y/o asociando aspirina.

3.1.5.- Seguimiento

El control evolutivo del tratamiento se realiza cada 3 ó 4 meses, con valoración clínica. Cada 6 meses se realizarán determinaciones de glucosa, lípidos y antitrombina, así como de la edad ósea.

El tratamiento se suspenderá cuando la maduración ósea sea de 15 ½ a 16 años, o bien hasta que el potencial de crecimiento restante resulte aceptable para la paciente.

4.- Otros tratamientos

Los resultados del empleo de fármacos que reducen la producción de GH, como la Bromocriptina oral (5 mg/ día) o los análogos de Somatostatina de acción prolongada (250 µg / 2 inyecciones subcutáneas/ diarias), no permiten hablar de su eficacia para estos tratamientos temporales en niños/as o adolescentes con talla alta.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Garagorri JM, Hernández M: Talla alta. En: Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en Endocrinología Pediátrica. Fernández Longás A, Pombo Arias M, Rodríguez Hierro F, Yturriaga Matarranz R (coordinadores). Madrid. Semfar, 1997: 131-143
- 2.- Cole T. Growing interest in overgrowth. Arch Dis Child 1998; 78: 200-204
- 3.- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz E, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbeago. Madrid. Garsi, 1988
- 4.- Cohen MM. A comprehensive and critical assessment of overgrowth and overgrowth síndromes. Adv Hum Genet 1993; 18: 181-303
- 5.- Calzada R, Ruiz ML, Altamirano N. Hipercrecimiento. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica, 3ª ed. Pombo M (ed). Madrid. McGraw-Hill. Interamericana, 2002: 377-399
- 6.- Sotos J, Argente J. Hipercrecimiento (I). En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F (ed). Barcelona. Doyma, 2000: 433-477
- 7.- Rio M, Clech L, Amiel J, Faivre L, Lyonnet S, Le Merrer M, Odert S, Lacombe D, Edery P, Brauner R, Raoul O, Gosset P, Prieur M, Vekemans M, Munich A, Colleaux L, Cormier-Daire V. Spectrum of NSD1 mutation in Sotos and Weaver síndromes. J Med Genet 2003; 40 (6): 436-440
- 8.- Sotos J F. Overgrowth. Section V. Syndromes and other disorders associated with overgrowth. Clin Pediatr (Phila) 1997 Feb; 36(2):89-103.
- 9.- Sotos J F. Overgrowth. Section VI. Genetic Syndromes and other disorders associated with overgrowth. Clin Pediatr (Phila) 1997 Mar; 36(3): 157-170.

Tabla I

Clasificación de los hipercrecimientos, en relación al momento de su presentación

1.- Prenatal / neonatal

Hijo de madre diabética
Lactantes gigantes
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
Síndrome de Sotos
Síndrome de Weaver
Síndrome de Nevo
Síndrome de Marshall-Smith
Síndrome de Perlman

2.- Postnatal

1.1.- Variantes de la normalidad

Talla alta familiar
Maduración acelerada familiar

1.2.- Nutricional

Obesidad

1.3.- Hormonal

Gigantismo hipofisario
Adenoma hipofisario
Síndrome de McCune-Albrigh
Adenomatosis endocrina múltiple
Hipersecreción de hormona hipotalámica liberadora de GH
Hipertiroidismo
Hiperinsulinismo
Lipodistrofia
Exceso prepuberal de hormonas sexuales
Pubertad precoz verdadera
Andrógenos o estrógenos suprarrenales o gonadales
Deficiencia / insensibilidad de hormonas sexuales
Eunuoidismo
Resistencia a estrógenos y deficiencia de aromatasa
Resistencia a andrógenos

1.4.- Genético

1.4.1.- Alteraciones cromosómicas
Trisomía X (mujeres 47 XXX)
Síndrome de Klinefelter XXY, XXYY
Varones 47 XYY
Síndrome X frágil
Trisomía 8
1.4.2.- Síndromes y otras anomalías
Síndrome de Marfan
Síndrome de Beals
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba
Síndrome de Partington
Homocistinuria
Hipercrecimiento somático (mutilación H 19)
Neurofibromatosis tipo I

Fuente: Sotos J, Argente J (6)

Tabla II

Resumen de datos genético-moleculares de algunos hipercrecimientos		
Entidad clínica	Alteración genético-molecular	
S. de Klinefelter (47 XXY)	Gen SHOX extra	Extra X
Trisomía X (47 XXX)	Gen SHOX extra	Extra X
Síndrome 47 XYY	Gen Y extra	Extra Y
Beckwith-Wiedemann	Sobreexpresión de IGF-II	11p15.5
Marfan	Mutación del gen de fibrilina	FBN-1 15q21.1
Homocistinuria	Mutaciones del gen CBS	21q21
Neurofibromatosis tipo I	Mutaciones del gen NF-1	17q11.2
Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Mutaciones del gen PTEN	10q23

Fuente: Sotos J, Argente J (6)

Tabla III

Clasificación Etiológica de los Hipercrecimientos

I. VARIANTES NORMALES

- Talla alta familiar
- Maduración acelerada familiar

II. OBESIDAD

III. CAUSAS HORMONALES

- **Acromegalia (Gigantismo hipofisario)**
 - Síndrome de Mc Cune Albright
 - Adenomas eosinófilos o cromóforos
 - Secreción aislada de GH o mixta GH+Prolactina
 - Plurihormonal (TSH, subunidad alfa, Prolactina)
 - Adenomatosis múltiple endocrina
 - Adenomas ectópicos (esfenoides, cavum, páncreas)
 - Tumores secretores de GHRH
- **Hipertiroidismo**
- **Hiperinsulinismo (Lipodistrofias)**
- **Exceso de esteroides sexuales (Pubertad precoz)**
- **Déficit o insensibilidad a esteroides sexuales**
 - Hipogonadismo primario (ovárico o testicular)
 - Hipogonadismo hipogonadotrófico (Kallmann)
 - Resistencia a estrógenos
 - Déficit de aromatasas
 - Resistencia a andrógenos (feminización testicular)
 - Deficiencia de 17 β hidroxilasa
- **Deficiencia glucocorticoidea familiar**

IV. TALLA ALTA SINDRÓMICA

1. **Trastornos cromosómicos**
 - Síndrome de Klinefelter
 - Síndromes 47 XXX, 47 XYY
 - Síndrome X frágil
 - Trisomía 8, mosaicismo
 - Trisomía 8p
2. **Otros síndromes genéticos**
 - Síndromes marfanoides
 - Síndrome de Partington
 - Neurofibromatosis tipo I
 - Síndrome de Teebi
3. **Hipercrecimiento prenatal**
 - Síndrome de Beckwith-Wiedemann
 - Síndrome de Sotos
 - Síndrome de Weaver
 - Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
 - Síndrome de Nevo
 - Síndrome de Elejalde
 - Síndrome de Perlman
 - Sínd. Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Tabla IV. Gigantismo hipofisario: cuadro clínico

. Visceromegalia	. Hirsutismo
. Sudoración excesiva	. Dolor articular
. Hipercrecimiento	. Cifosis
. Aumento de partes acras	. Cefaleas
. Aumento de tejidos blandos	. Trastornos visuales
. Hipermetabolismo	. Aumento de silla turca
. Retraso de maduración sexual	. Aumento de senos paranasales
. Debilidad	. Cardiomegalia

Tabla V. Síndromes con Lipoatrofia

SÍNDROME	HERENCIA	FENOTIPO	LIPOATROFIA
BERARDINELLI	AR	Musculado, Acromegálico	Generalizada
LAWRENCE	Esporádico	Acromegálico	Generalizada
CEFALO-TORÁCICO	Esporádico	Talla alta	Cara, brazos y tórax superior
FREIDENBERG	AR	Contracturas y osteolisis	Extremidades y tronco
KOBBERLING	Dominante Ligado a X	Musculado	Extremidades ± tronco

Tabla VI. Síndromes marfanoides

(Aracnodactilia y Dolicoestenomelia)

SINDROME	HERENCIA	R. MENTAL	OTROS
MARFAN	Cr. 15 AD	No	Lux. cristalino
BEALS	Cr. 5 AD	No	Contracturas
LUPIAN	Cr. X	Si	CIA Agenesia CC
BEHMEL	Cr. X	Si	Facies CIV
MIRHOSSEINI	AR	Si	Cataratas
ACHARD	AD	Si	Braquicefalia Retrognatia
HOMO- CISTINURIA	AR	Si	Trombosis Lux. cristalino
FRAGOSO	AR	Si	Facies aplanada
WALKER	AD	No	Cutis laxa camptodactilia

Tabla VII. Hipogonadismos

CUADRO	Estrógenos	Testosterona	LH, FSH	Edad ósea
S. Klinefelter	N ↑	↓	↑	↓
S. Kallmann	↓	↓	↓	N ↓
Déficit aromatasa	↓	N	N	↓
Déficit 17 α Hidroxilasa	↓	↓	↑	↓
Resistencia andrógenos	↑	↑	↑	N ↓
Resistencia estrógenos	↑	N	↑	↓

Tabla VIII. Talla alta sindrómica

SINDROME	CLINICA			PATOLOGIA	T. Adulta
Beckwith-W	Macroglosia	Onfalocele	Hipoglucemia	Tumores (Wilms)	Normal
Weaver	Macrocefalia	Camptodactilia	Oligofrenia	Cardiopatía	Alta
Ruvalcaba	Macrocefalia	Hamartomas	Manchas pene	Polipo intestinal	Normal
Sotos	Macrocefalia	Prognatismo	Oligofrenia	Cardiopatía	Alta
Simpson-Golabi	Macrocefalia	Atrofia uñas	Hipotonía	Muerte súbita	Alta
Partington	Macrocefalia	Facies ruda	Oligofrenia		Alta
Perlman	Enoftalmos	Micrognatia	Hipoglucemia	Tumores (Wilms)	Normal
Elejalde	Acrocefalia	Onfalocele	Polidactilia	Poliquistosis renal	
Teebi	Microftalmía	Hepatomegalia	Fontanelas++	Muerte precoz	
Nevo	Edemas	Dorsiflexión pie	Hipotonía	Cifosis	
Trisomía 8 p	Surco plantar	Dolicomorfismo	Oligofrenia	Cardiopatía	
X-Frágil	Macrocefalia	Macrorquidismo	Oligofrenia	Prolapso mitral	Alta
Klinefelter	Ginecomastia	Hipogonadismo	Oligofrenia	Tr. Conducta	Alta
Varón XYY	Acné quístico	Dientes grandes	Oligofrenia	Tr. Conducta	Alta