



Taller Endocrinología Pediátrica

APROXIMACIÓN A LA TALLA BAJA. HIPOCRECIMIENTO DISARMÓNICO

Reunión Asociación Asturiana de Pediatría de Atención
Primaria
29 de mayo de 2015

Belén Huidobro Fernández

Servicio de Pediatría del Hospital V. Álvarez Buylla

CASO CLÍNICO: Motivo de consulta

Niña de 8 años que acude a revisión.

Antecedente de talla baja desde el período neonatal.

Definición de talla baja

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Imagen de Hopkins medical products

Definición de talla baja

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Plano de Frankfurt

Talla menor o igual a -2 SDS por debajo de la media para su edad y sexo (grupo étnico)

Longitud
vs
talla

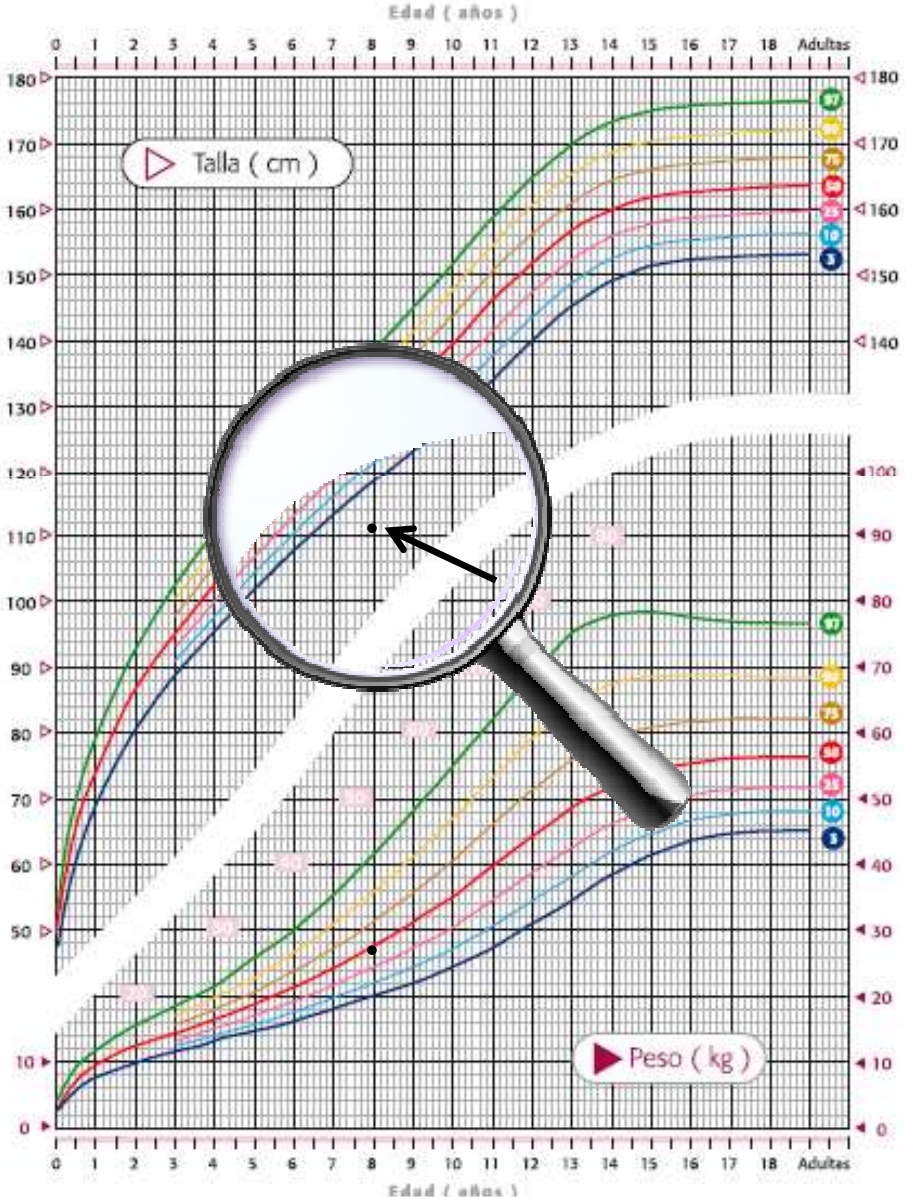
Medida adecuada
(estadiómetro)

Curvas de crecimiento
correspondientes

Imagen de Hopkins medical products

Caso clínico

MUJERES



CASO CLÍNICO

Aproximación inicial



1- Velocidad de crecimiento. Talla diana. Pronóstico de talla.



2- ¿Alguna pista? Anamnesis y exploración física



3- Pruebas complementarias

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

Aproximación inicial

Una medida aislada tiene un valor relativo



Lo importante:
el patrón de crecimiento a lo largo del tiempo

Aproximación inicial

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Velocidad de crecimiento

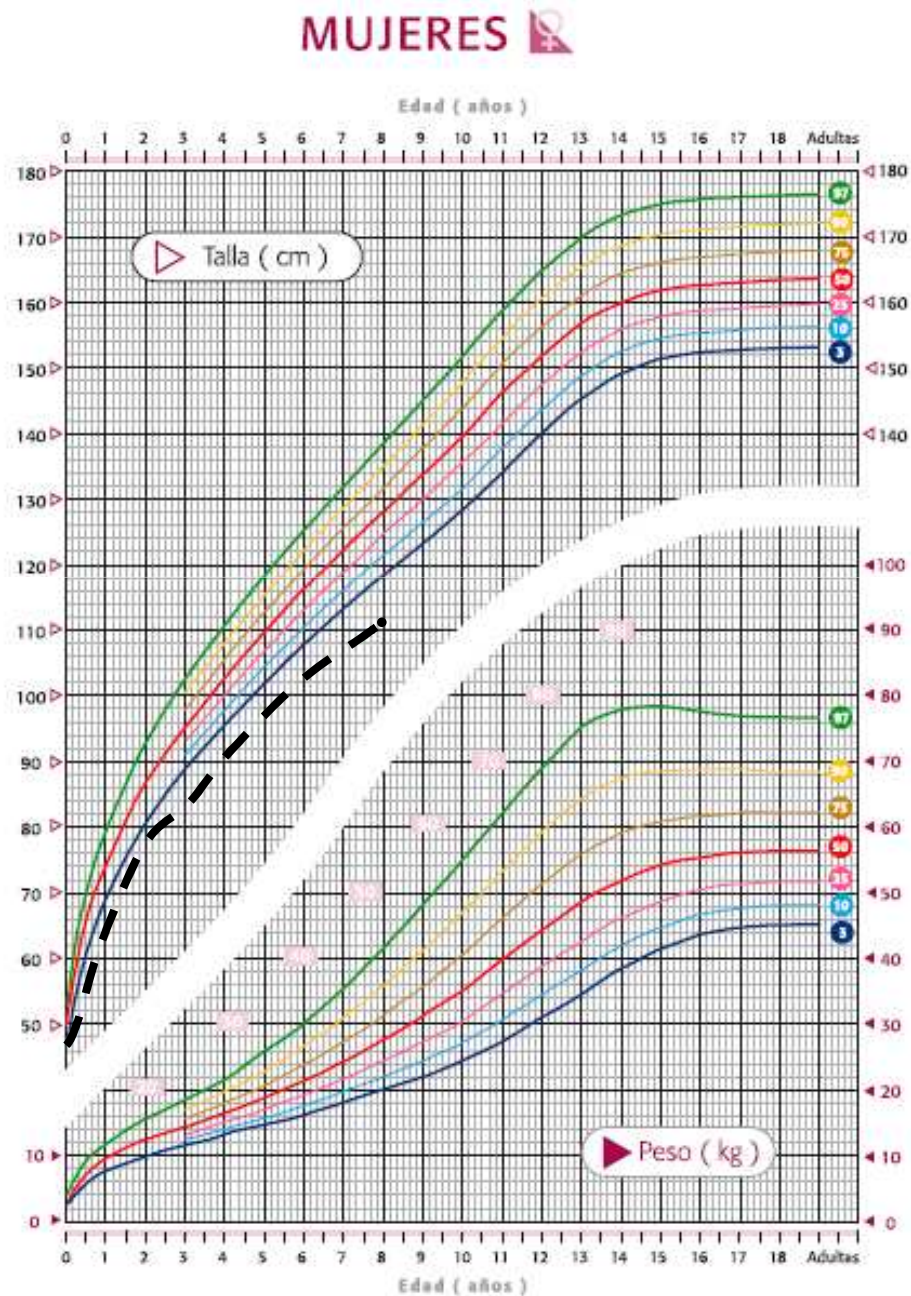
< P25 (-1 SDS)

De forma mantenida 12 meses (min. 6)

cm/año

Velocidad de crecimiento

CASO CLÍNICO



Aproximación inicial

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Velocidad de crecimiento

< P25 (-1 SDS)

De forma mantenida 12 meses (min. 6)

cm/año



Predicción de la talla adulta. Talla diana

$$\text{Varones} = \frac{\text{T Padre} + \text{T Madre}}{2} + 6.5$$

$$\text{Mujeres} = \frac{\text{T Padre} + \text{T Madre}}{2} - 6.5$$

Aproximación inicial

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Velocidad de crecimiento

< P25 (-1 SDS)

De forma mantenida 12 meses (min. 6)

cm/año

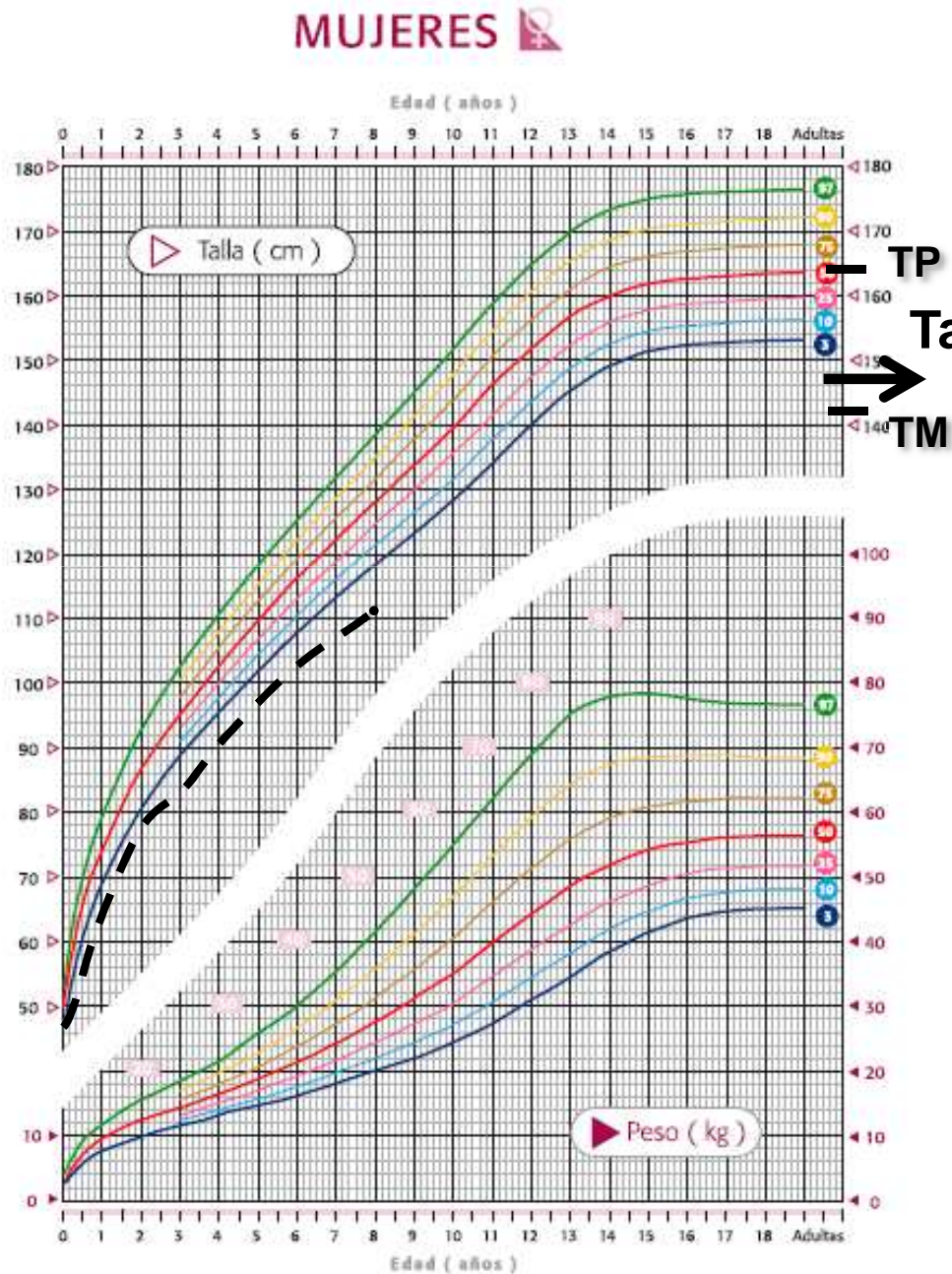


Predicción de la talla adulta. Talla diana

- Bayle-Pinneau: porcentaje de talla adulta
- Tanner-Whitehouse II (TWII)
- Roche-Wainer-Tissen (RWT)
- Khamis-Roche

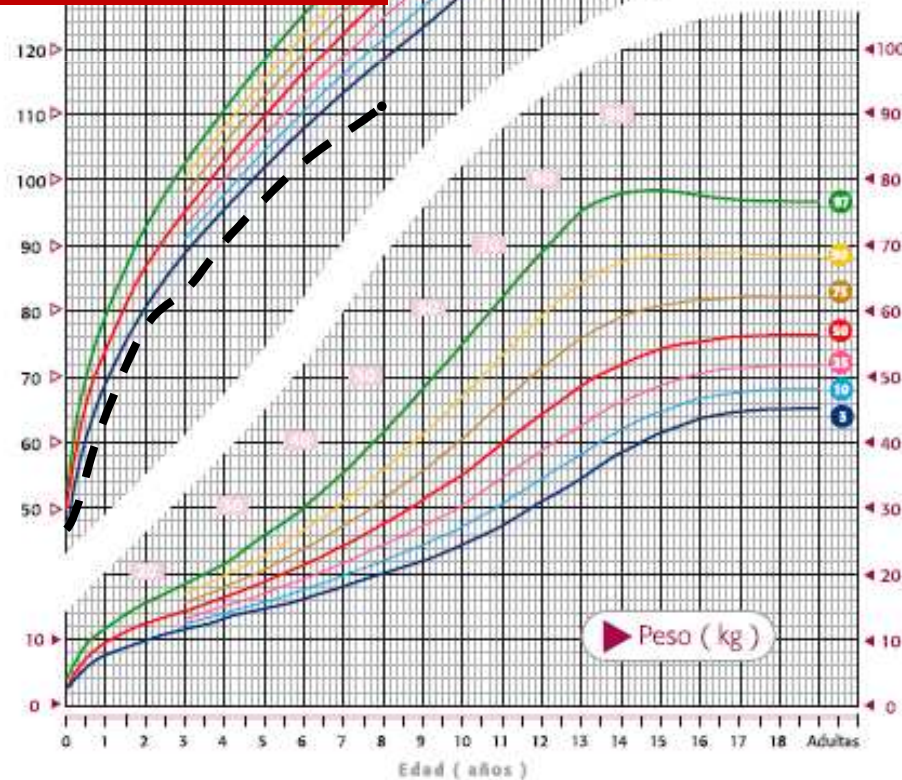
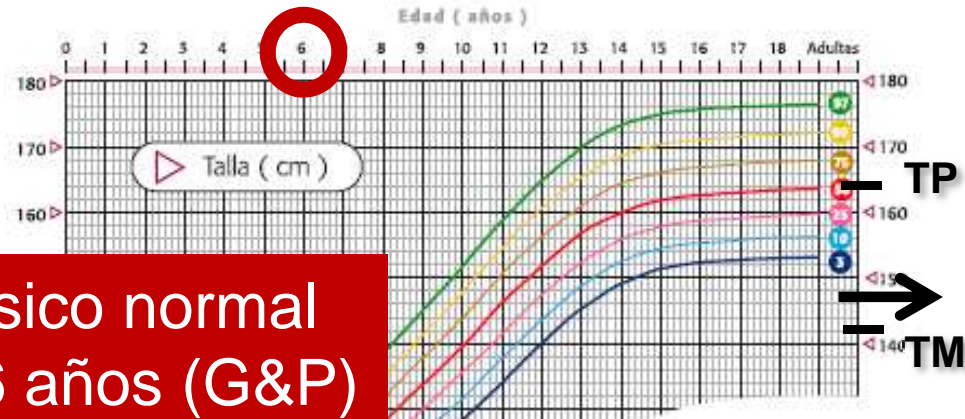
Caso clínico

4-CASO CLÍNICO



Anamnesis

MUJERES



CASO CLÍNICO

¿Qué actitud parece la menos apropiada?

Es una talla baja familiar, no es necesario realizar más pruebas complementarias.

Medir proporciones corporales.

Derivar a la consulta de Endocrinología Pediátrica.

Solicitar una radiografía de muñeca.

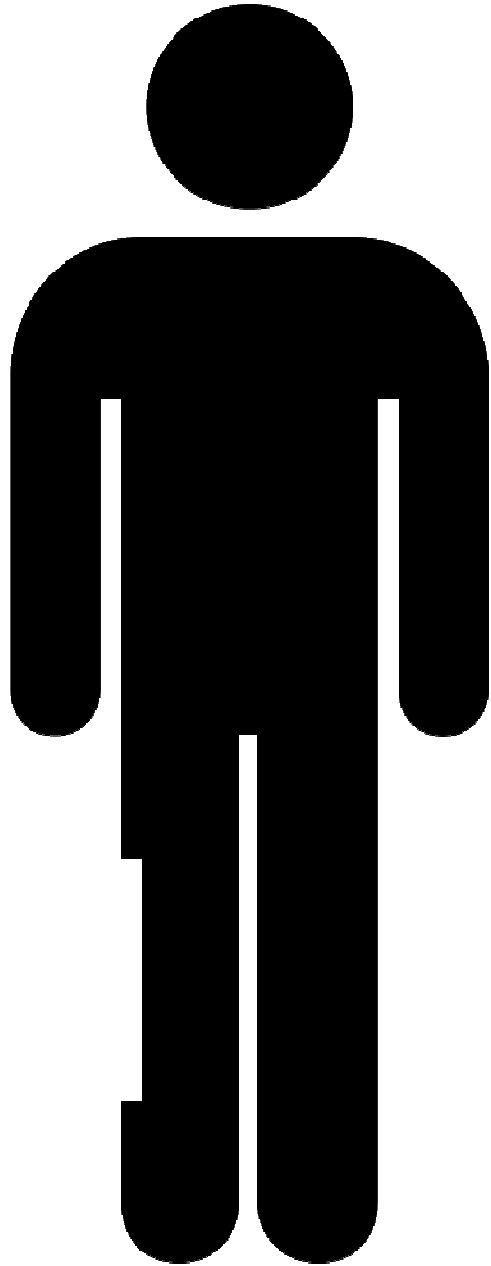
¿Qué actitud parece la menos apropiada?

Es una talla baja familiar, no es necesario realizar más pruebas complementarias.



Antecedentes FAMILIARES

4-CASO CLÍNICO

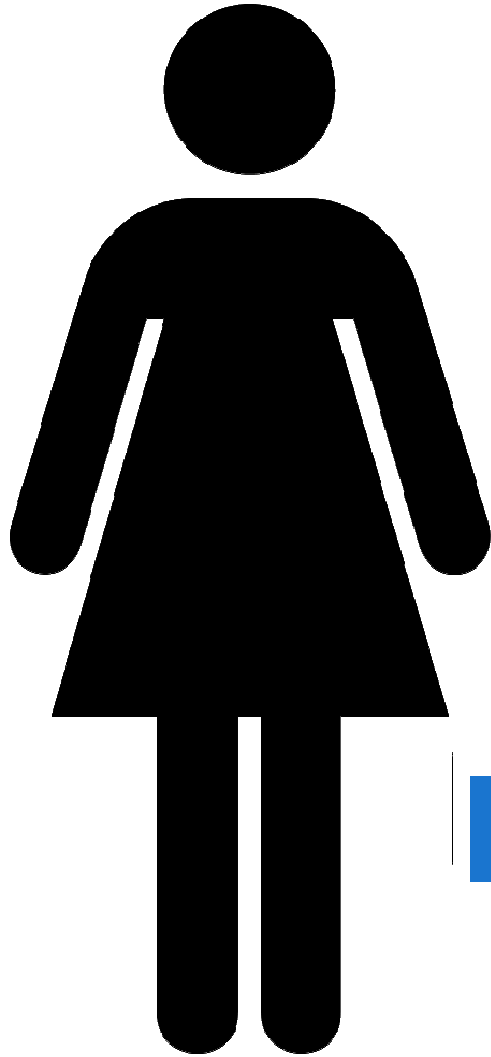


PADRE

- 53 años.
- Talla 166 cm (-1.74 SDS, p 4)
- Hipotiroidismo secundario a ablación con radioyodo por hipertiroidismo.
- Tto Eutirox 175 mcg.
- Desarrollo puberal normal.

Antecedentes FAMILIARES

MADRE

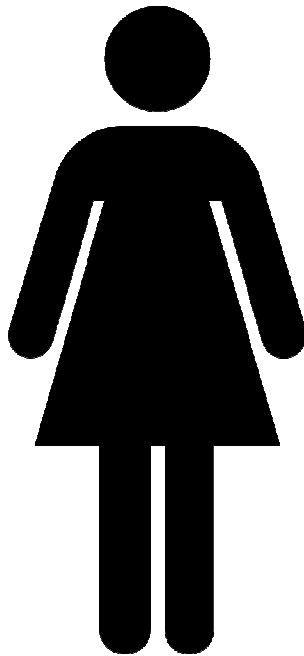


- 51 años.
- G0 A0 V1.
- Talla 142 cm (-3.7 SDS, < p1).
- Menarquia 12 años.
- Talla baja, recibió tratamiento (GH?).

FAMILIA MATERNA

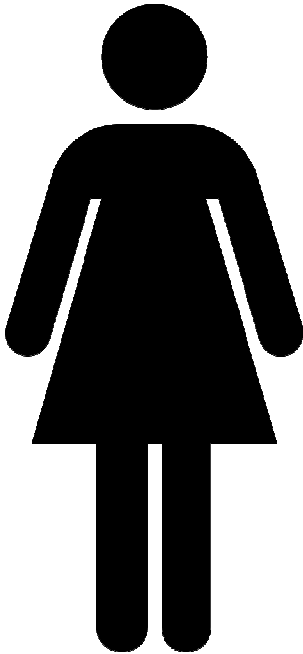
- Talla baja con extremidades cortas.
- Tío 180 cm

Antecedentes PERSONALES



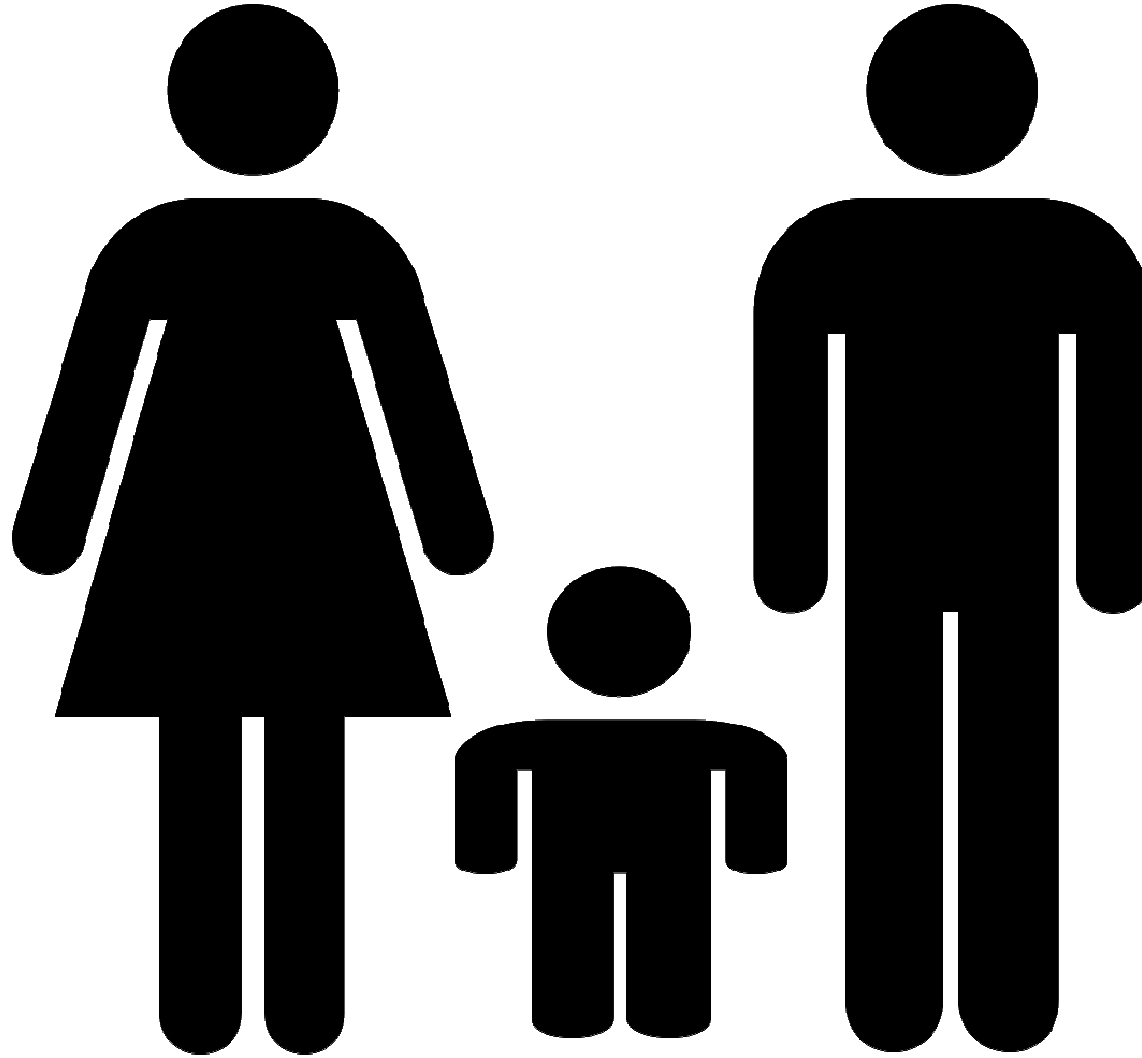
- Embarazo controlado. Diabetes gestacional en tratamiento con dieta. Cesárea a término.
- Peso RN 2680 g (-1.36 SDS) Long RN 46.4 cm (-1.83 SDS) PC 32.4 cm (-2.05 SDS).
- Período neonatal sin incidencias. P. metabólicas normales.
- Lactancia materna hasta el año de edad. Alimentación complementaria sin intolerancias ni alergias.
- Desarrollo psicomotor: normal. 3º de primaria, buena adaptación y rendimiento.
- C. vacunal al día. NAMC.

Exploración física



- **T 111 cm (SDS -3.31, P <1)**
- **Talla diana 147.5 ± 5 cm (SDS -2.78)**
- **P 27.5 kg (SDS -0.25, P40)**
- **IMC 22.35 kg/m² (SDS +1.65)**
- **Braza 103 cm SS/SI 1.2**
- **TA 110/60 mmHg**
- **Fenotipo similar a la madre.
Adiposidad troncular. Disarmónica. EE
cortas, no otros estigmas turnerianos.**
- **A1 P1 S1 (adipomastia)**

Exploración física



CASO CLÍNICO

Pronóstico de talla final

CASO CLÍNICO



PTF 140.5 ± 5 cm
(Bayle-Pinneau)

¿Cuál es su sospecha clínica?

Talla baja familiar

Talla baja idiopática

Displasia ósea

Deficiencia de hormona del crecimiento



¿Cuál es su sospecha clínica?



Displasia ósea

Pistas. Exploración física

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Pistas. Exploración física

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Pistas. Exploración física

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Pistas. Exploración física

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Desproporción



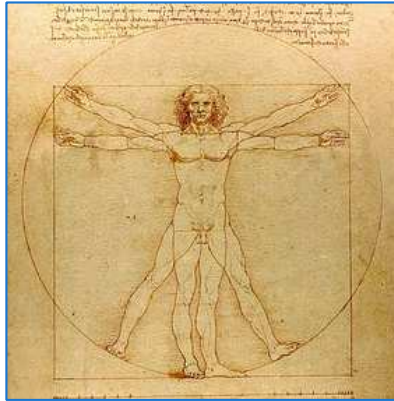
No siempre es evidente



DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

Pistas. Exploración física

Proporciones corporales

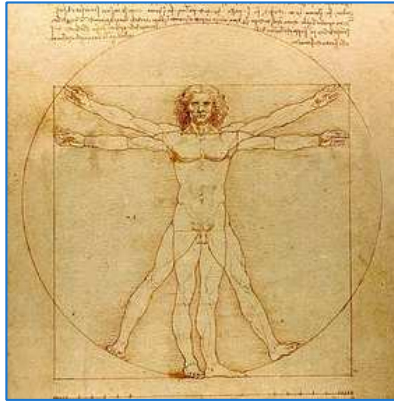


- Talla sentado / Talla en bipedestación
- SS/SI
- Envergadura (braza) / Talla
- Segmentos de extremidades

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

Pistas. Exploración física

Proporciones corporales



- Talla sentado / Talla en bipedestación
- SS/SI
- Envergadura (braza) / Talla
- Segmentos de extremidades

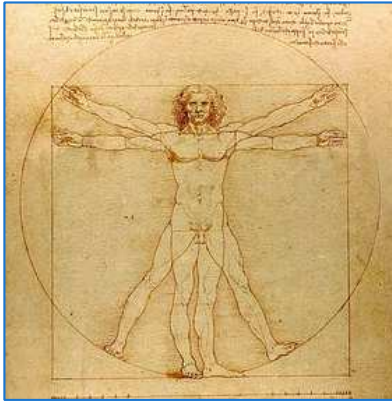


DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

Pistas. Exploración física

Proporciones corporales

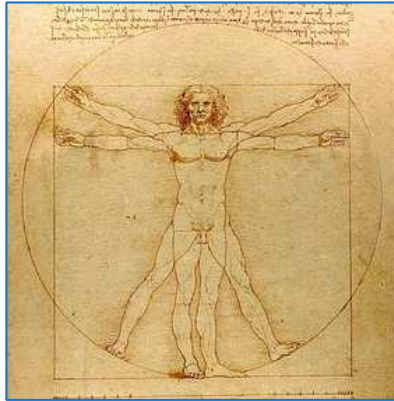
- Talla sentado / Talla en bipedestación
- SS/SI
- Envergadura (braza) / Talla
- Segmentos de extremidades



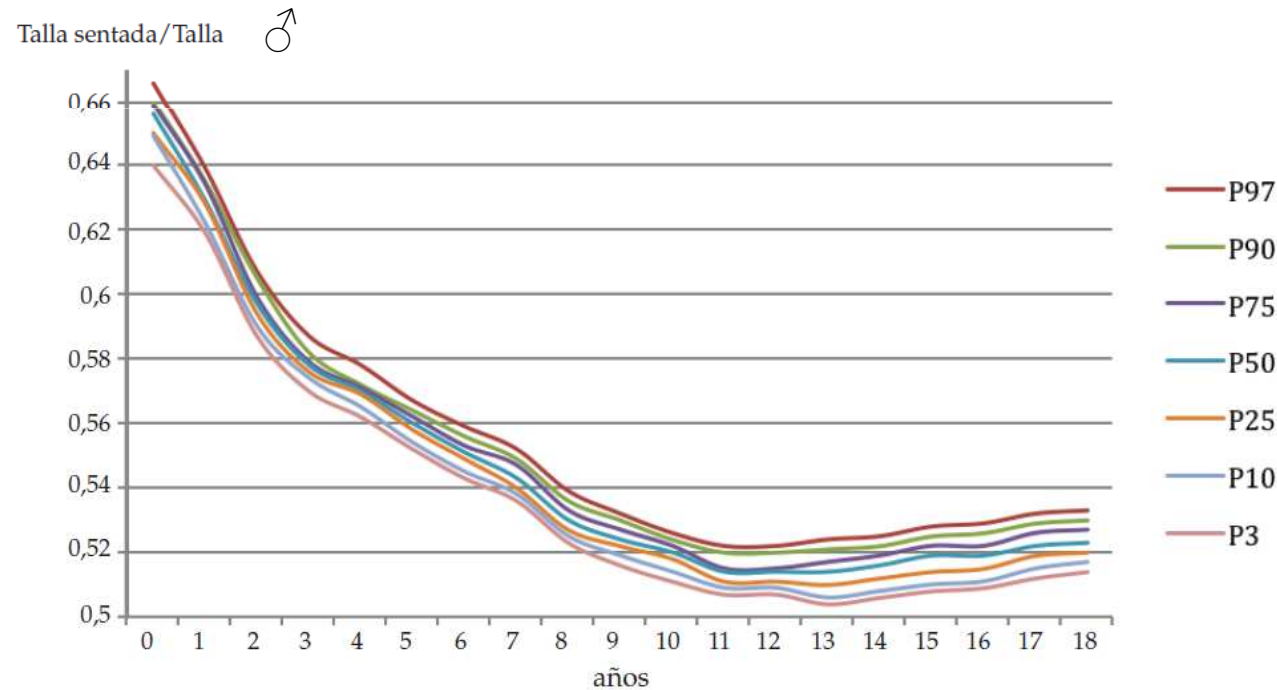
DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

Pistas. Exploración física

Proporciones corporales



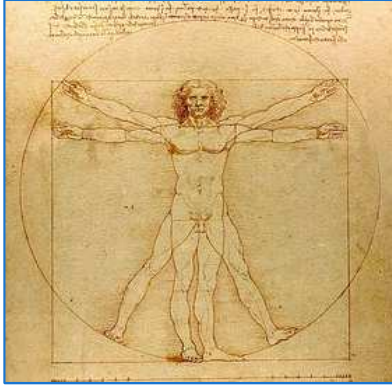
- Talla sentado / Talla en bipedestación
- SS/SI
- Envergadura (braza) / Talla
- Segmentos de extremidades



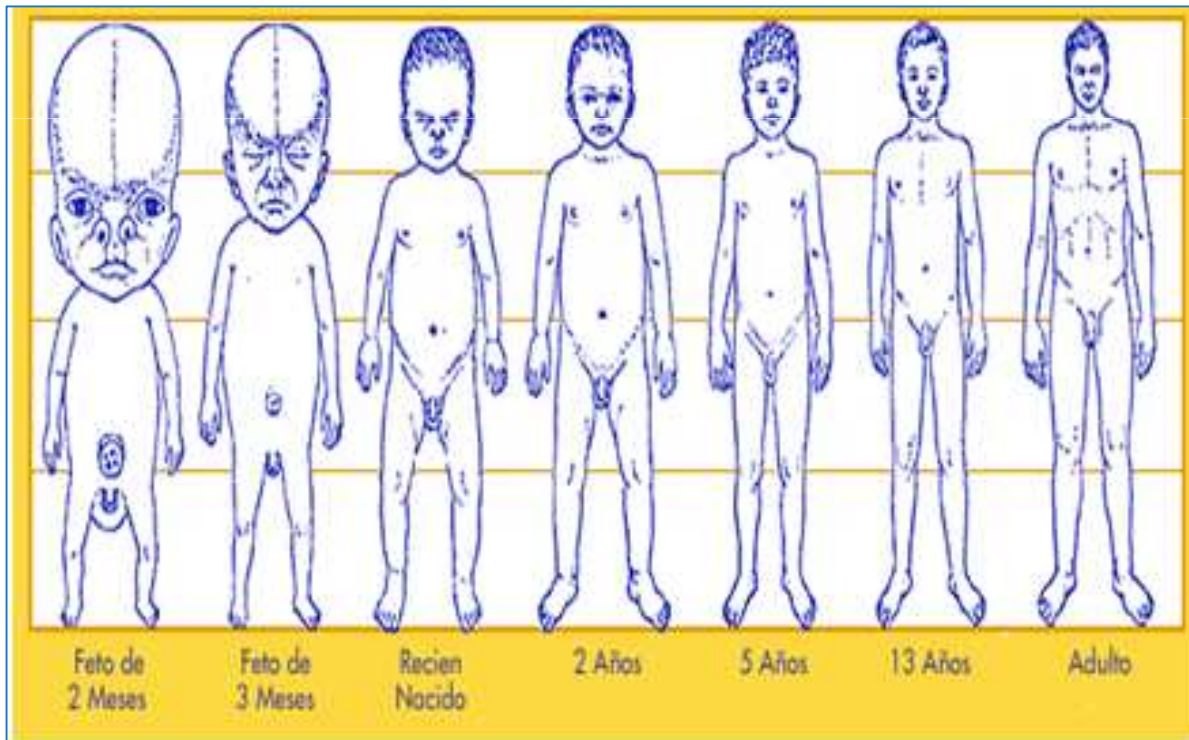
De Arriba Muñoz A, et al. Relación talla sentada/talla de pie del nacimiento a la adultez en niños españoles. Arch Arg Pediatr 2015.

Pistas. Exploración física

Proporciones corporales



- Talla sentado / Talla en bipedestación
- **SS/SI**
- Envergadura (brazo) / Talla
- Segmentos de extremidades



RN 1.7

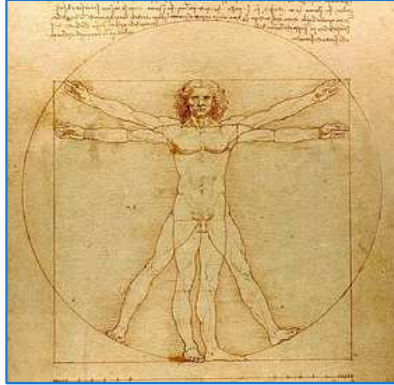
9 -10 años: 1

Adultos: 0.9 - 1

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

Pistas. Exploración física

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Proporciones corporales

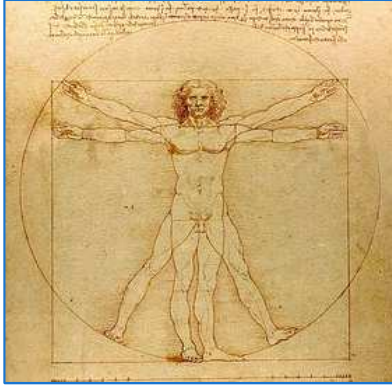
- Talla sentado / Talla en bipedestación
- SS/SI
- **Envergadura (braza) / Talla**
- Segmentos de extremidades



- **RN: braza 2.5 cm menor que talla**
- **Infancia: se aproxima a la talla (~ 1)**
- **Adultos: supera a la talla**

Pistas. Exploración física

Proporciones corporales



- Talla sentado / Talla en bipedestación
- SS/SI
- Envergadura (braza) / Talla
- Segmentos de extremidades



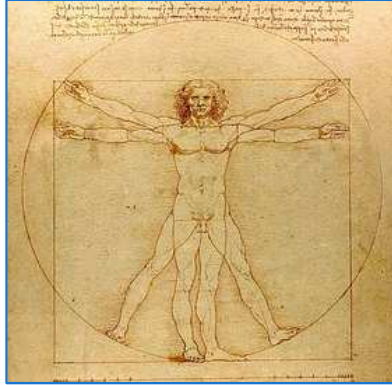
**ACROMELIA
MESOMELIA
RIZOMELIA**

ASIMETRÍAS

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

Pistas. Exploración física

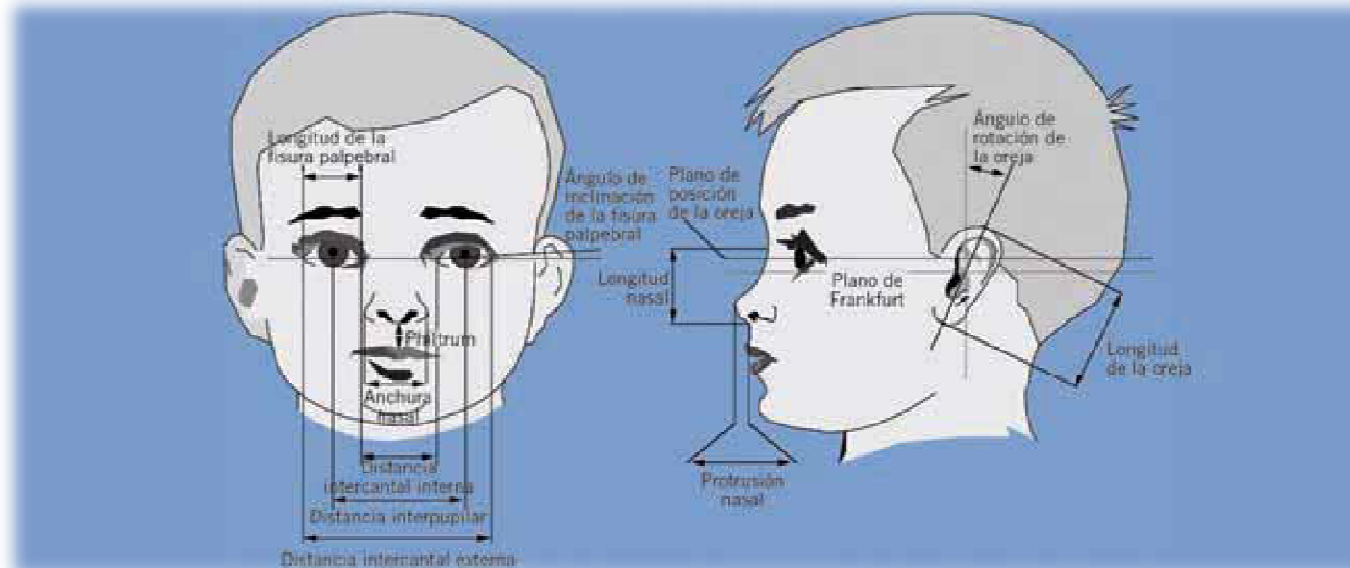
DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Otras proporciones corporales

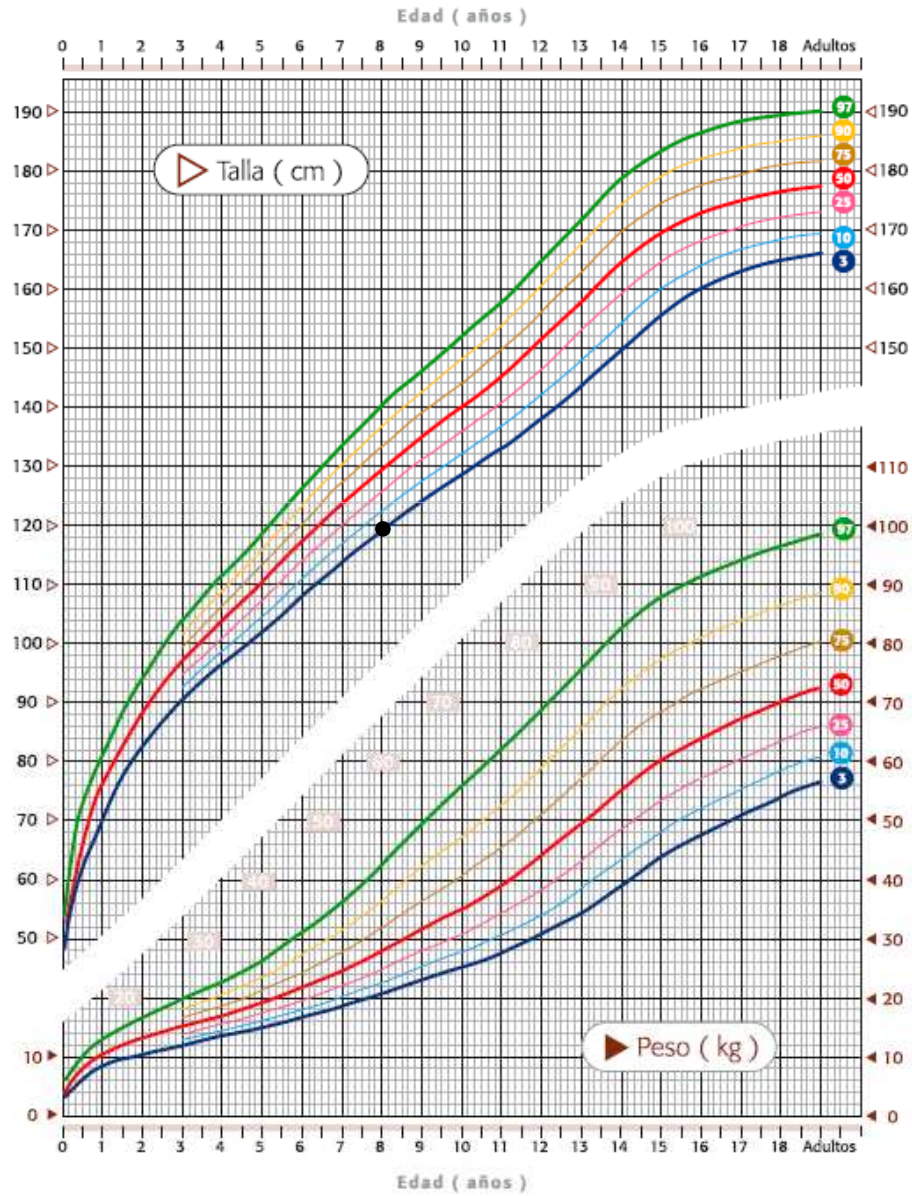
- Distancia intermamilar
- Ojos: distancia intercantal externa e interna, distancia interpupilar, longitud y oblicuidad fisura palpebral
- Oreja
- Longitud philtrum
- Anchura boca
- Longitud mano, palma, dedo medio, pulgar

Edad-talla



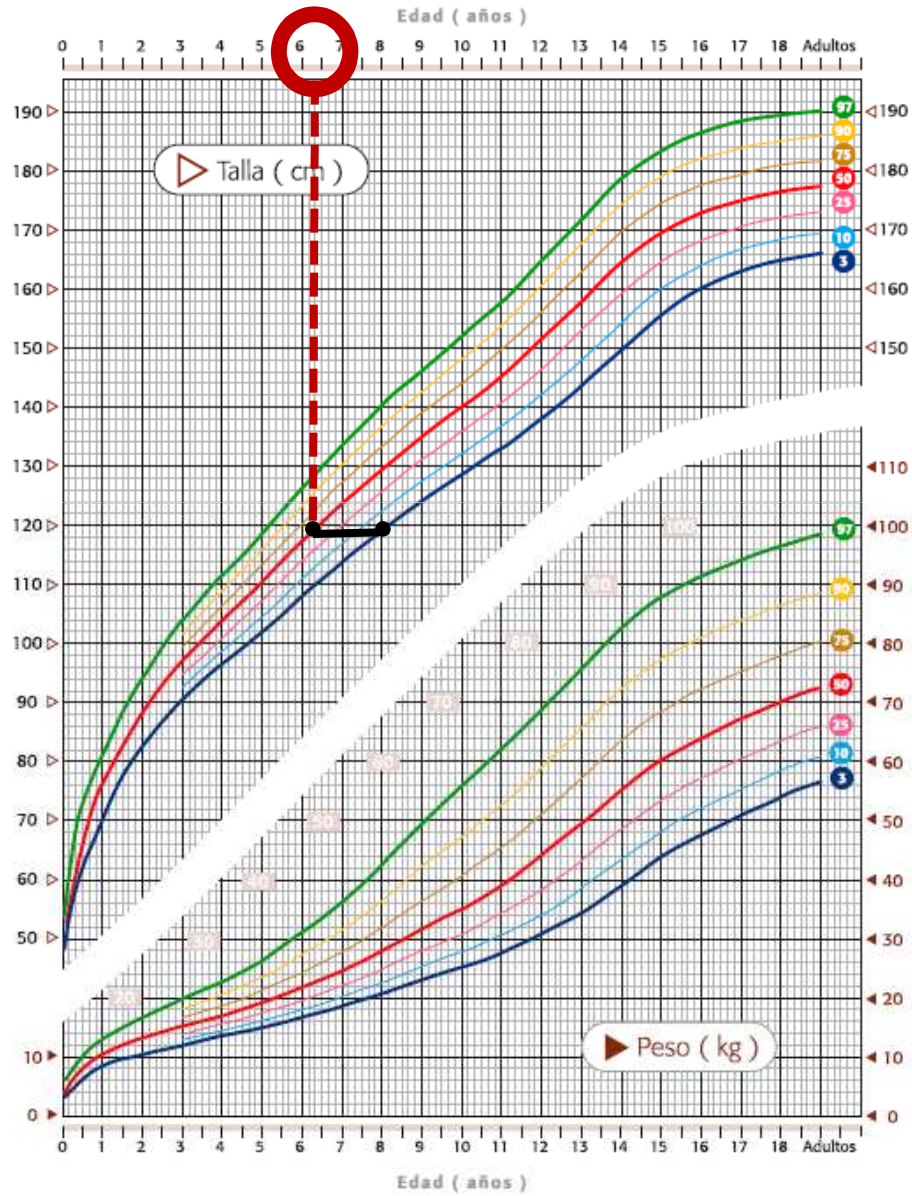
DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

EDAD - TALLA

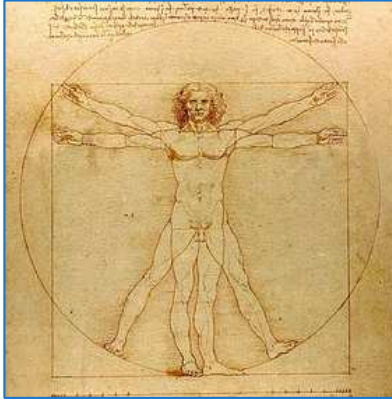


DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

EDAD - TALLA



Pistas. Exploración física



Proporciones corporales

- Talla sentado / Talla en bipedestación
- **SS/SI**
- Envergadura (braza) / Talla
- Segmentos de extremidades



Rasgos dismórficos

- Displasias esqueléticas
- Deformidad de Madelung: gen **SHOX**
- Turner
- Noonan
- Silver-Russell

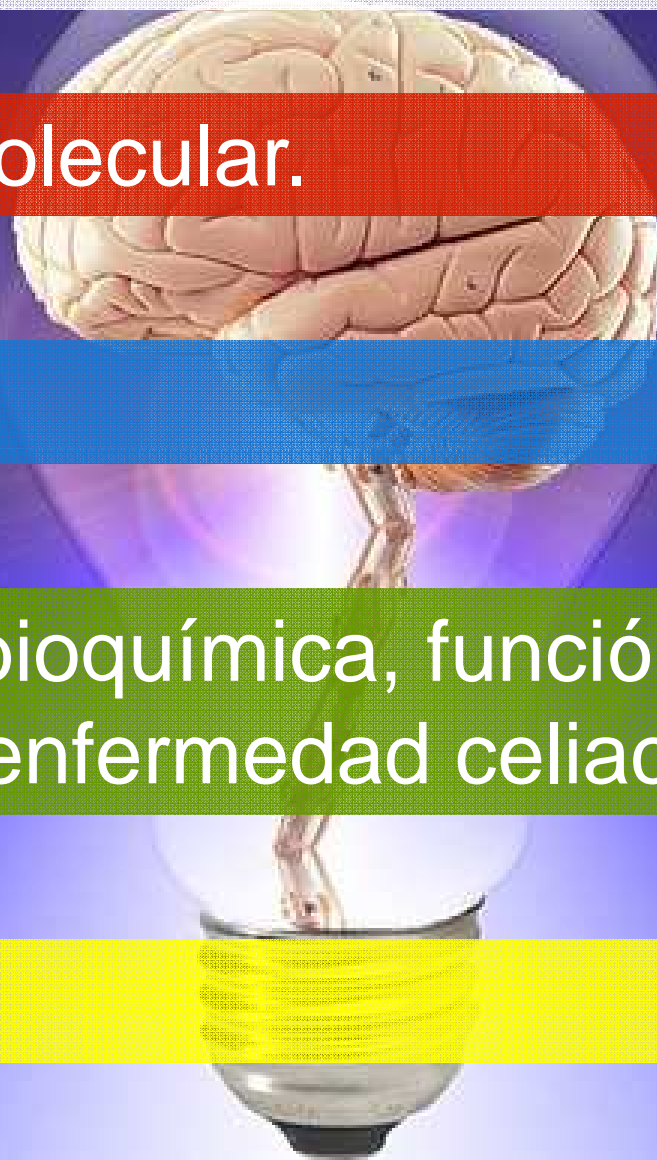
¿Cuál es el siguiente paso diagnóstico?

Diagnóstico molecular.

Serie ósea.

Hemograma, bioquímica, función tiroidea, despistaje de enfermedad celiaca.

Cariotipo



¿Cuál es el siguiente paso diagnóstico?

Serie ósea.



Algoritmo

Talla baja (SDS < -2)

Rasgos
dismórficos

Desproporción

No desproporción
No rasgos dismórficos

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

Algoritmo

Talla baja (SDS < -2)

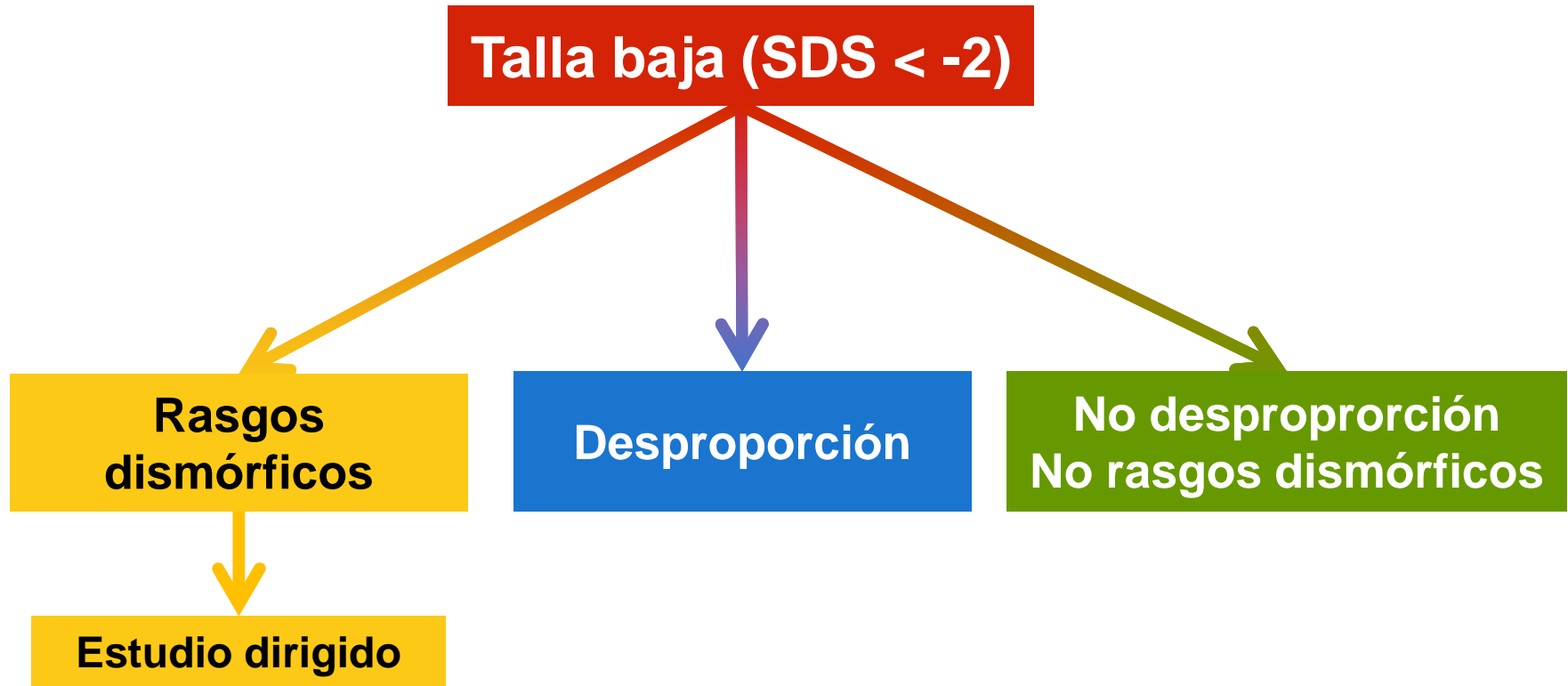
Rasgos
dismórficos

Desproporción

No desproporción
No rasgos dismórficos

Estudio dirigido

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Algoritmo

Talla baja (SDS < -2)

**Rasgos
dismórficos**

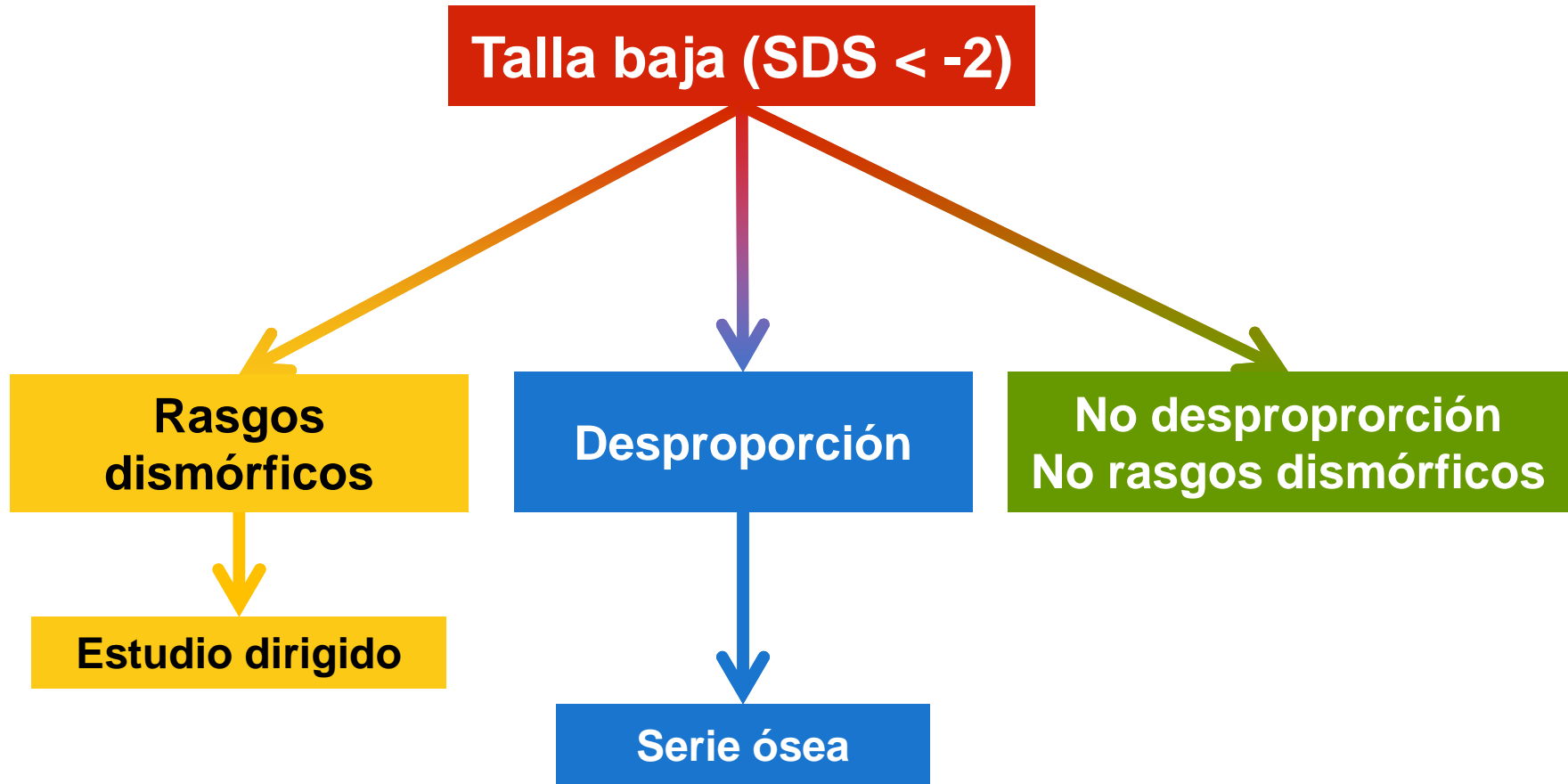
Estudio dirigido

Desproporción

Serie ósea

**No desproporción
No rasgos dismórficos**

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Algoritmo

Talla baja (SDS < -2)

**Rasgos
dismórficos**

Estudio dirigido

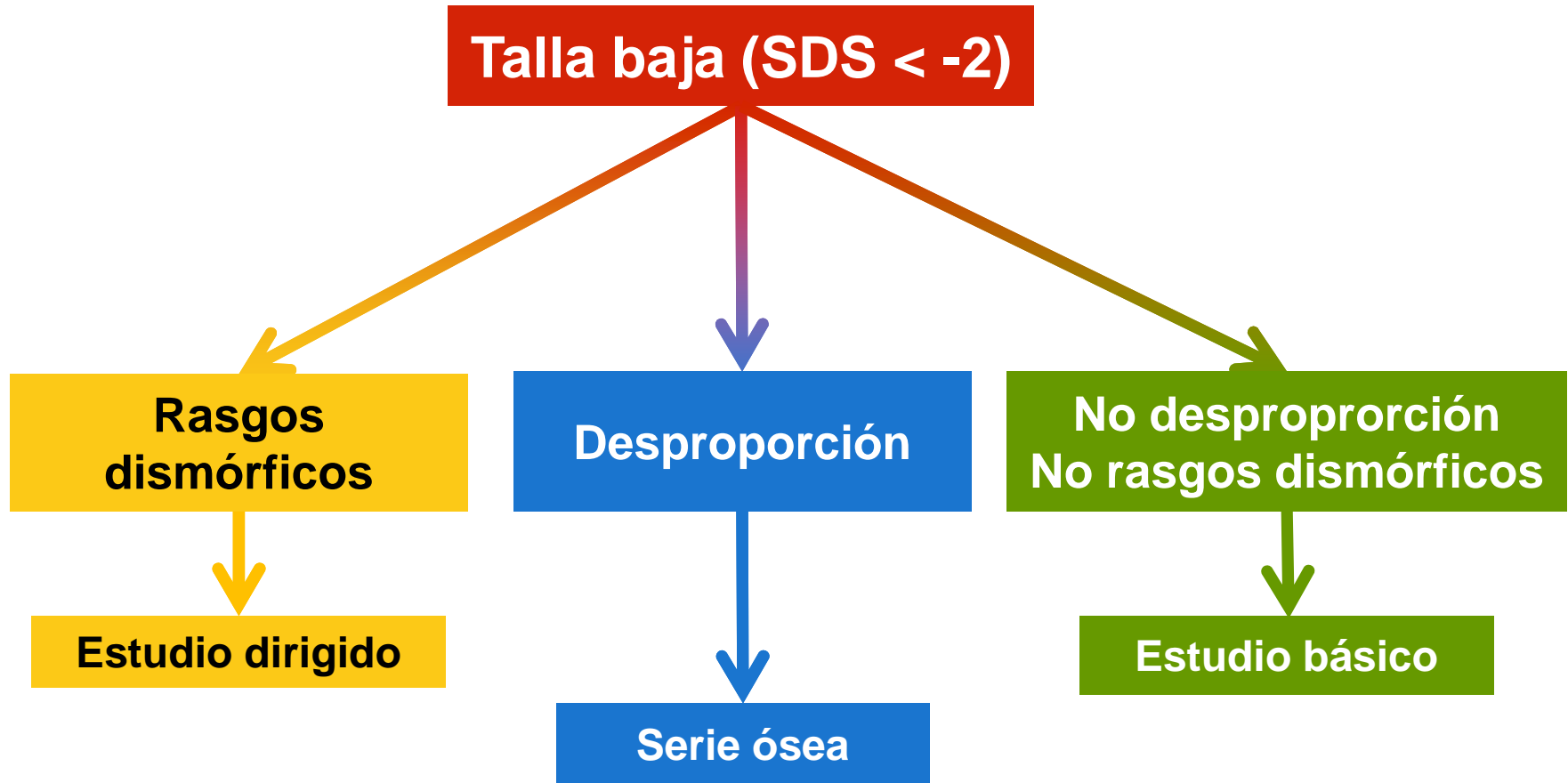
Desproporción

Serie ósea

**No desproporción
No rasgos dismórficos**

Estudio básico

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Algoritmo

Talla baja (SDS < -2)

Rasgos
dismórficos

Estudio dirigido

Desproporción

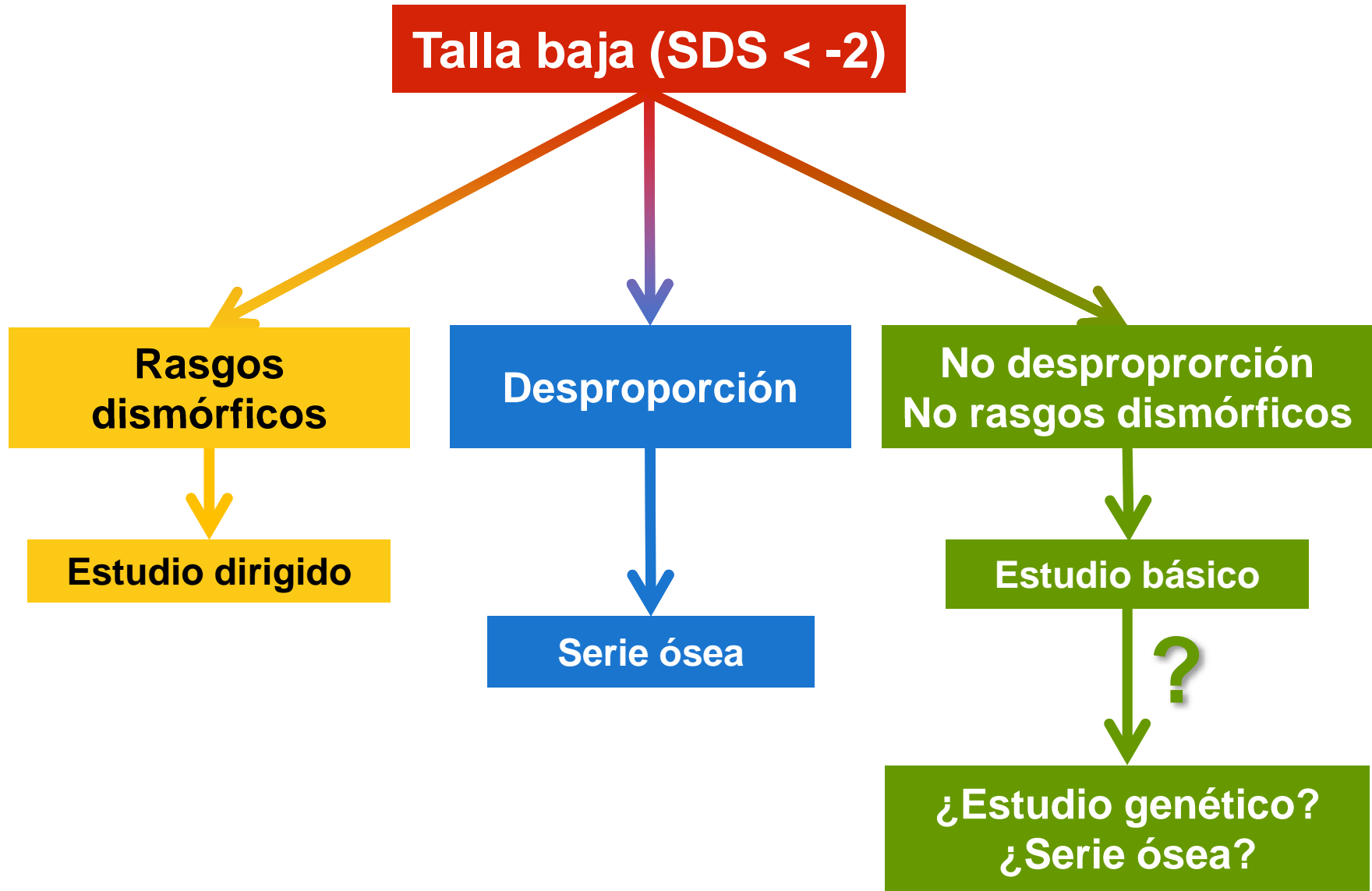
Serie ósea

No desproporción
No rasgos dismórficos

Estudio básico

¿Estudio genético?
¿Serie ósea?

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



Pruebas complementarias

CASO CLÍNICO



- Hemograma: normal.
- Bioquímica: normal.
- Gasometría venosa: normal.
- Ac antitransglutaminasa: negativo.
- TSH y T4 L: normales.
- IGF-1: 218 ng/ml, IGFBP-3: 4,5 mg/ml (normales).
- HbA1C e insulina basal: normales.
- Cariotipo: 46 XX, normal.

Pruebas complementarias

CASO CLÍNICO



Pruebas complementarias

CASO CLÍNICO



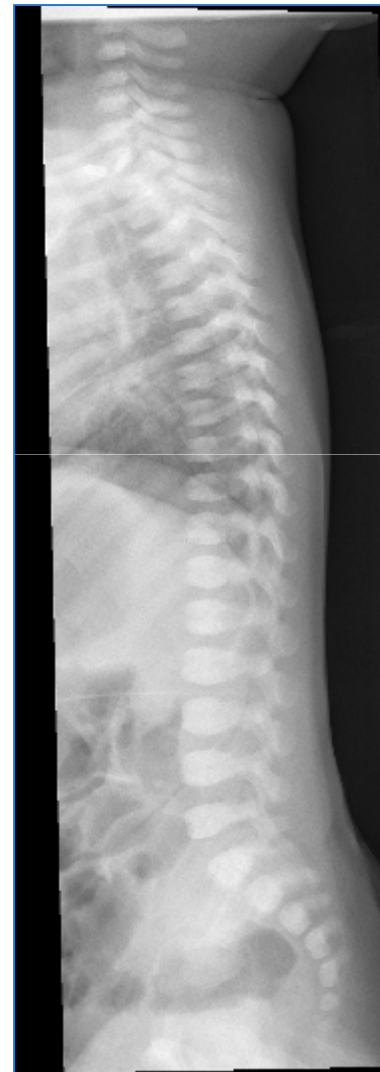
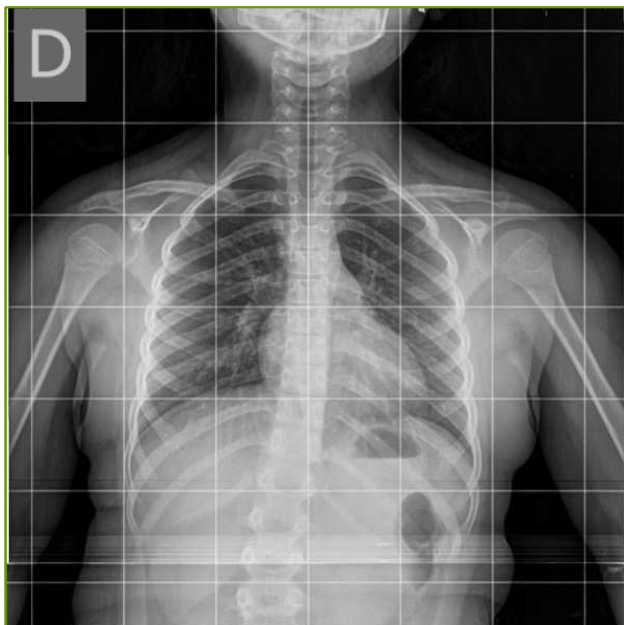
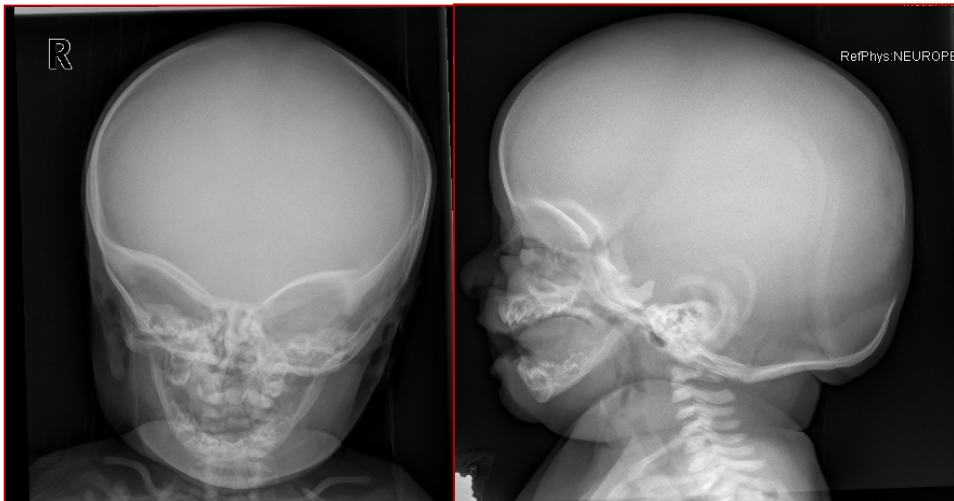
Displasias óseas

- Anomalías primarias del hueso y el cartílago, de base genética
- 1 : 4100 recién nacidos
- Alrededor de 400 entidades distintas: clasificación
 - Clínica
 - Radiología
 - Hallazgos bioquímicos
 - Bases moleculares
- Diagnóstico precoz: historia familiar sugestiva, talla baja extrema, proporciones corporales gravemente afectadas



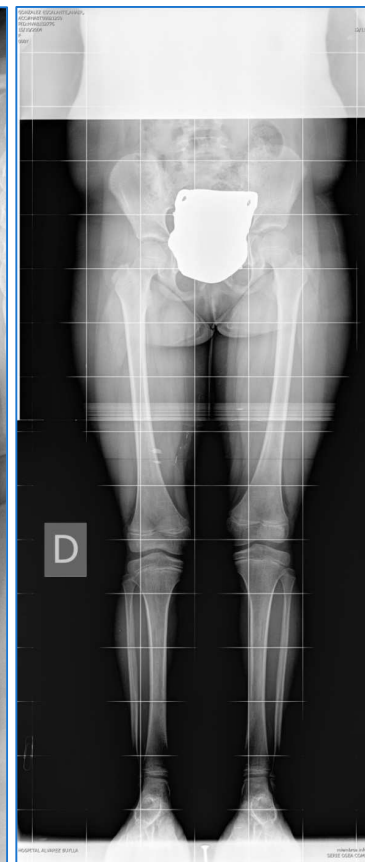
DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA BAJA DISARMÓNICA

Serie ósea



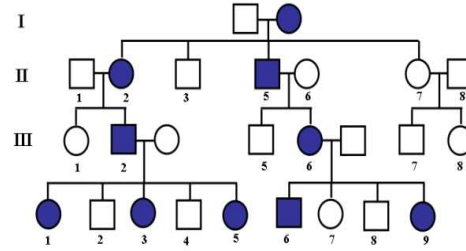
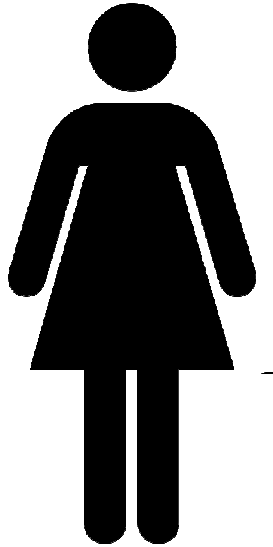
DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA DISARMÓNICA

Serie ósea



DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA BAJA DISARMÓNICA

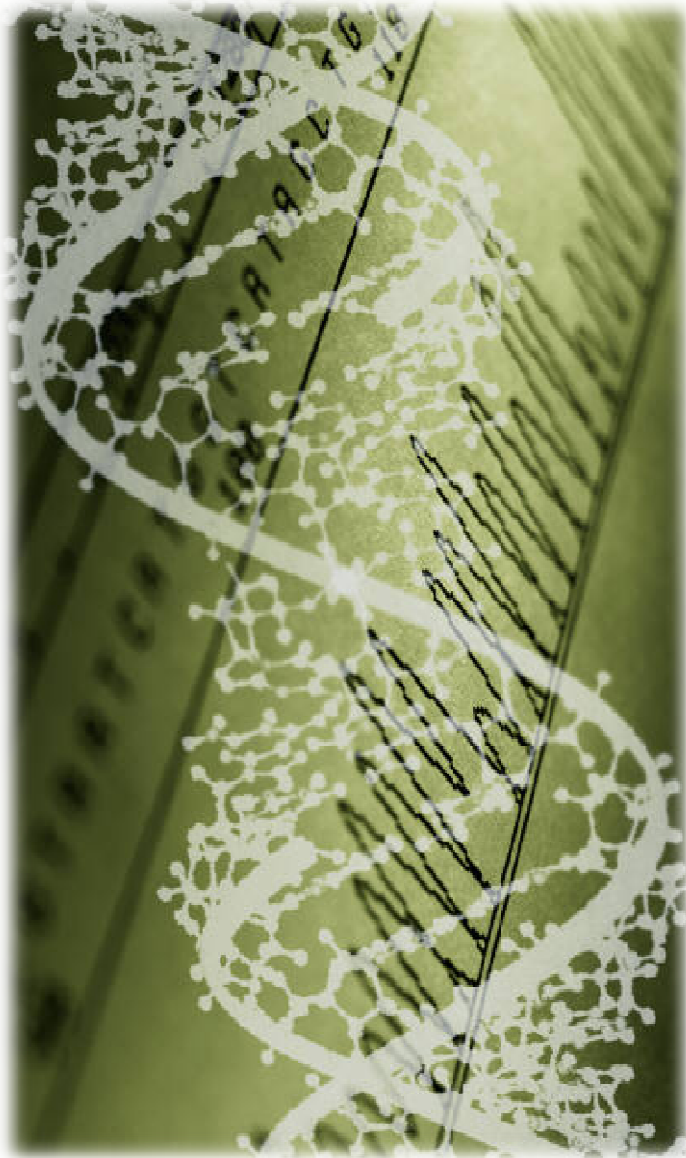
Serie ósea



ESTUDIO MOLECULAR
DIRIGIDO (si disponible)

DIAGNÓSTICO

Pruebas complementarias



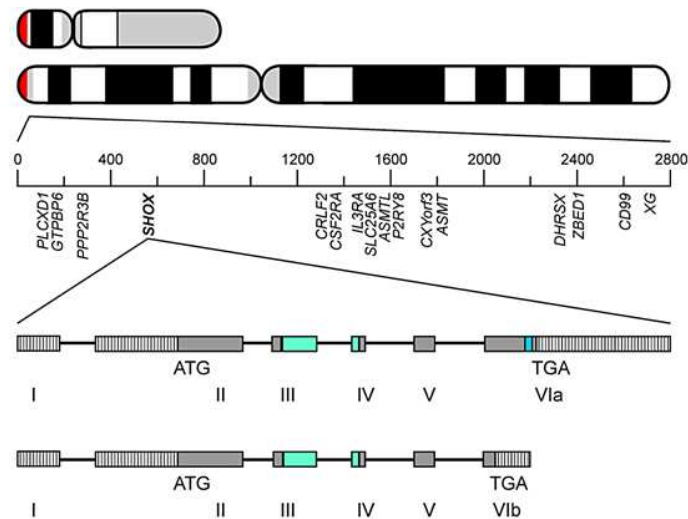
CASO CLÍNICO

ESTUDIO MOLECULAR gen *SHOX*

MLPA: Delección en heterocigosis en la región Xp22.32-33(PAR1) que incluye el gen *SHOX* y regiones flanqueantes

Deficiencia del gen SHOX

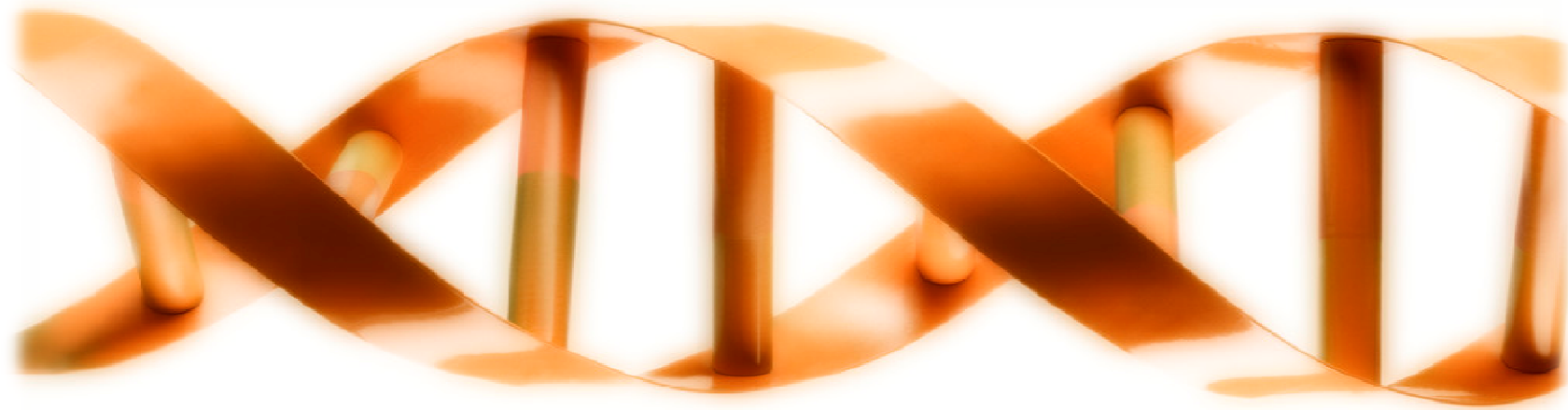
- Displasia ósea más frecuente
- Alta penetrancia, expresividad clínica variable
- Más frecuente en sexo femenino



Región PAR1 de los cromosomas X e Y

Gen SHOX

- “Short stature homeobox containing gene”
- Codifica un factor de transcripción que participa en la regulación del desarrollo de los condrocitos
- **Función dosis-dependiente**
 - Son necesarios las 2 copias del gen
 - 1 copia: haploinsuficiencia
 - Ninguna copia: talla baja grave (O. Langer)
- **Mutaciones: deleciones (80%)**
- **Región reguladora: fenotipo más leve**



Fenotipo clínico

DEFICIENCIA DEL GEN SHOX



- Talla baja idiopática (2 –15%)
- Síndrome de Leri-Weil (50 – 90%)
- Displasia mesomélica de Langer



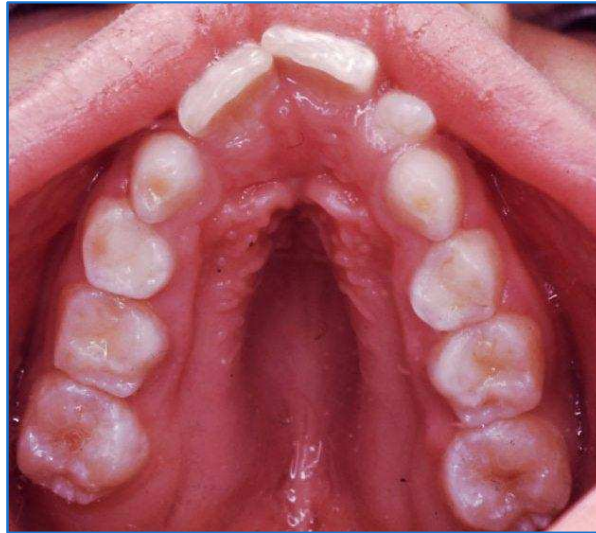
5-DEFICIENCIA DEL GEN SHOX

Fenotipo clínico



Fenotipo clínico

DEFICIENCIA DEL GEN SHOX



Crecimiento

DEFICIENCIA DEL GEN SHOX



Longitud recién nacido:
afectación leve



Etapa preescolar: déficit
manifiesto



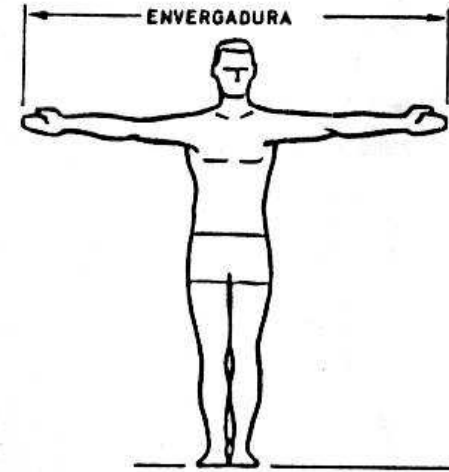
Etapa escolar: déficit
mantenido



Talla adulta: -2.2 SDS

Diagnóstico. Medidas antropométricas

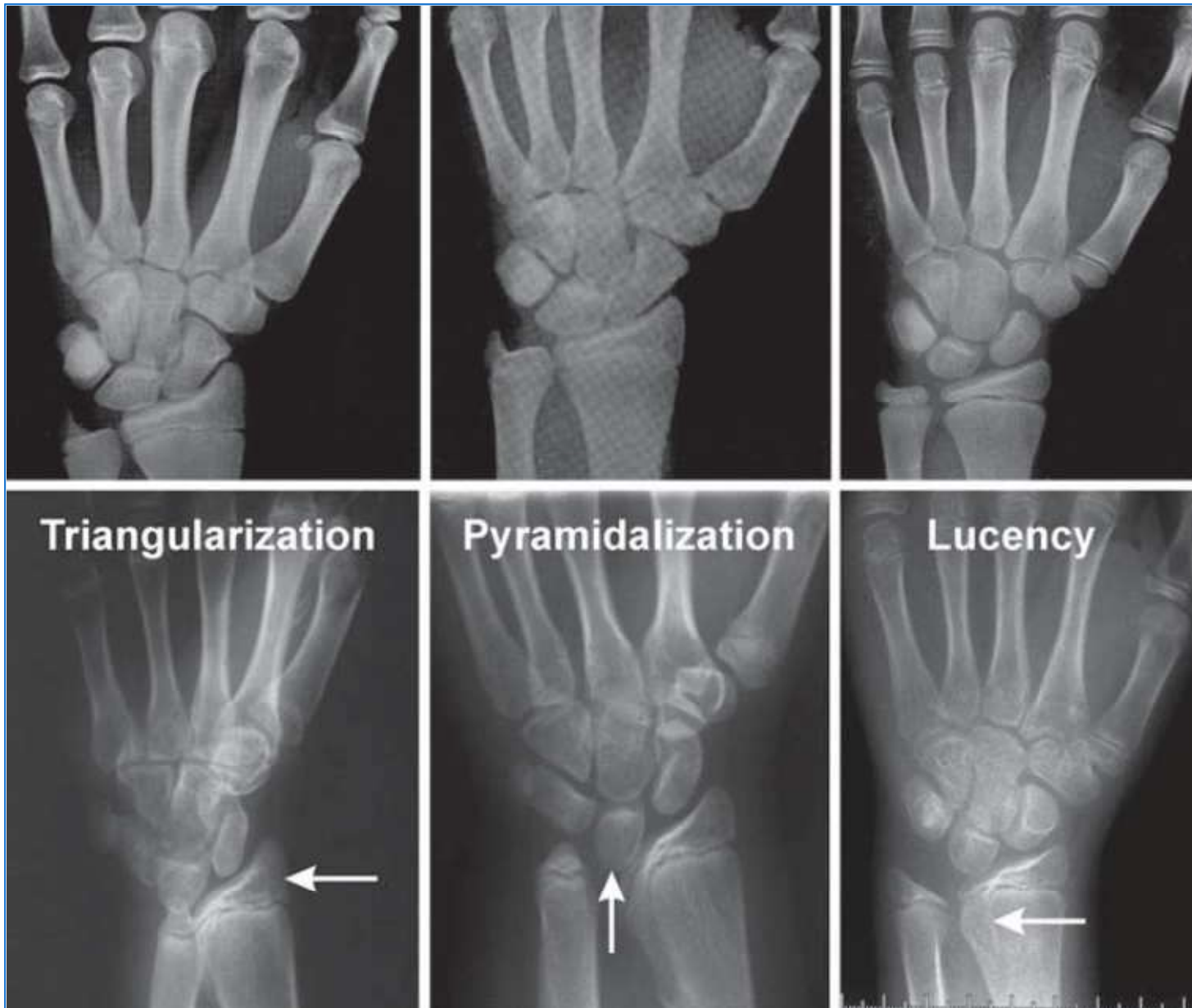
DEFICIENCIA DEL GEN SHOX



¡Ojo! En <6 años
puede no objetivarse
desproporción

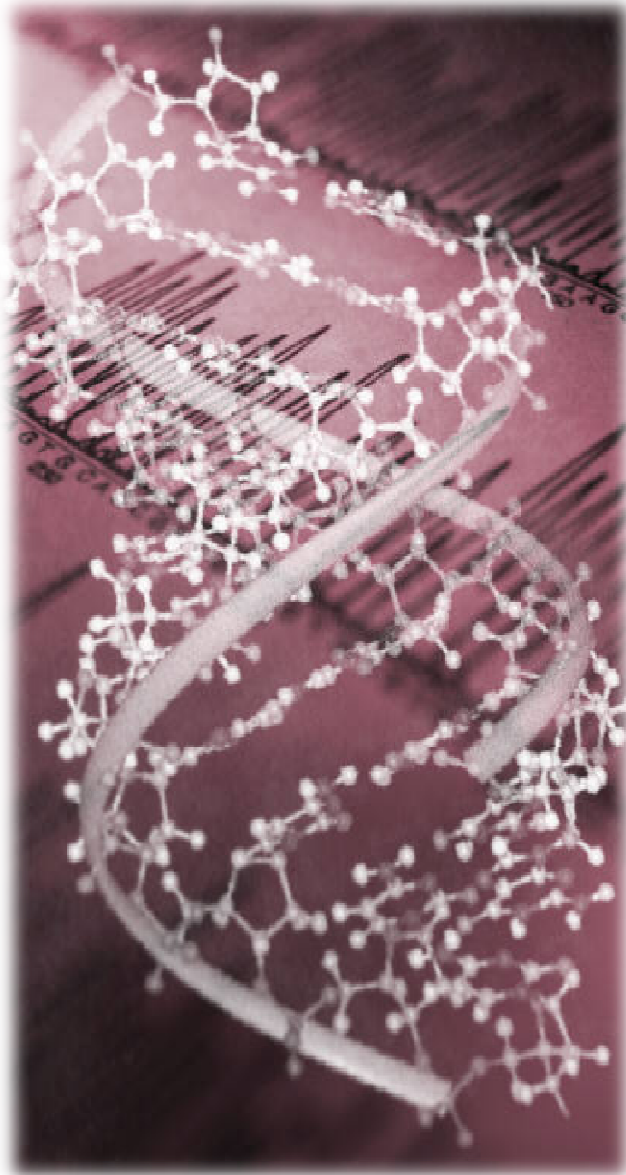
Diagnóstico. Radiografías.

DEFICIENCIA DEL GEN SHOX



Diagnóstico. Análisis genético

DEFICIENCIA DEL GEN SHOX



- MLPA: Deleciones
- Secuenciación directa:
> 200 variaciones descritas
(<http://ww.hd-lovd.uni-hd.de>)
- Estudio región “*enhancer*”

Sistema de selección de pacientes

DEFICIENCIA DEL GEN SHOX

<i>Score de Rappold</i>	<i>Criterio</i>	<i>Puntos</i>
Enverg/Talla	<96.5%	2
Talla sentado/Talla	>55.5%	2
IMC	>P50	4
Cúbito valgo	Sí	2
Antebrazo corto	Sí	3
Antebrazo arqueado	Sí	3
Hipertrofia gemelos	Sí	3
Luxación cubito (codo)	Sí	5

¿Qué opción terapéutica plantearía?



Alargamientos óseos.

Zolendronato.

GH recombinante

No hay ninguna posibilidad de mejorar el pronóstico de talla final.

¿Qué opción terapéutica plantearía?



GH recombinante



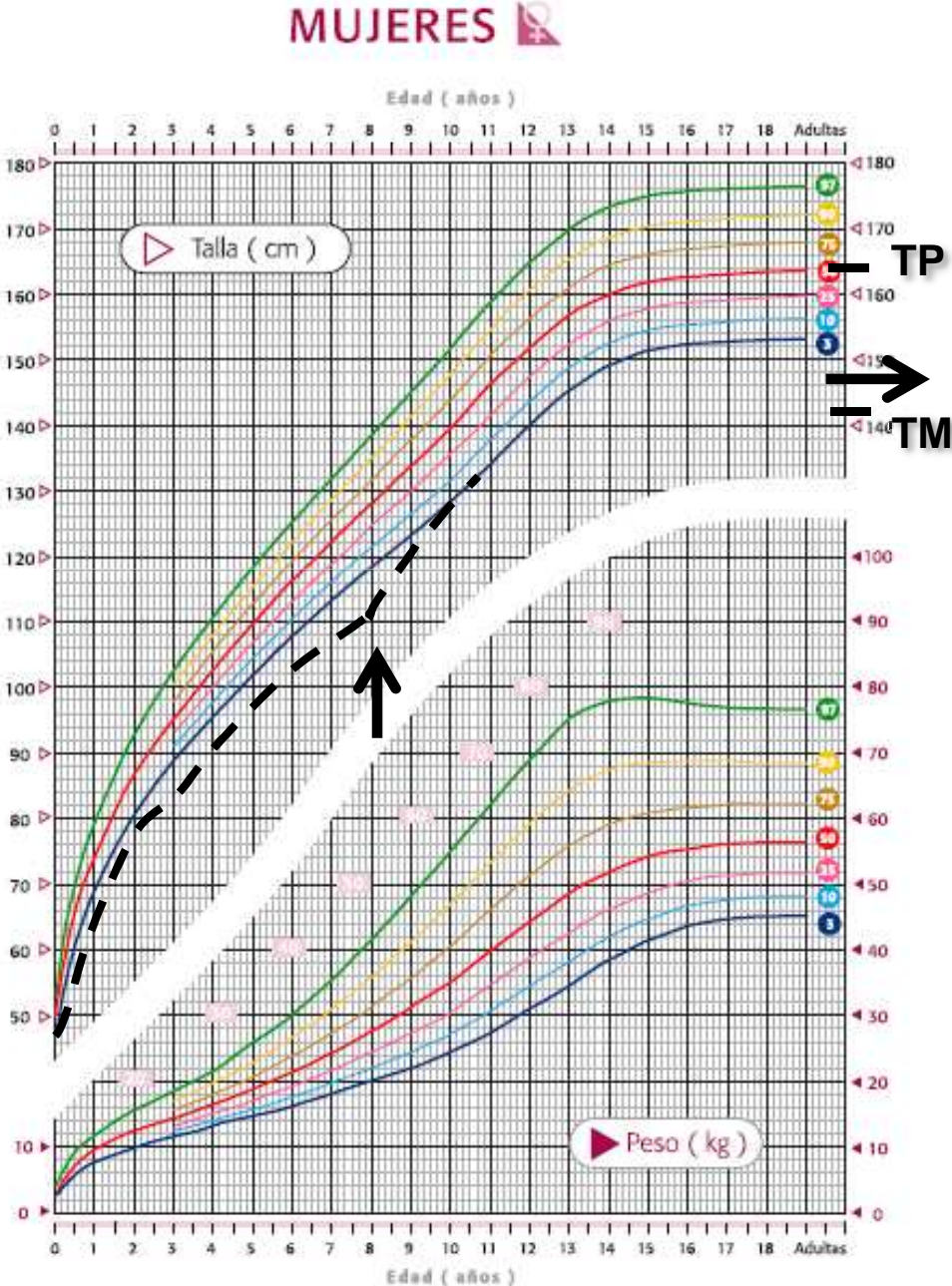
Tratamiento rhGH



- **Dosis: 0,045 –0,050 mg/kg/día**
- **Beneficio \pm 7 cm**
- **Criterios del Comité Asesor de la hormona de crecimiento**
 - Estudio genético
 - \geq 2 años
 - Criterios auxológicos
 - Talla $<$ -2 SDS
 - VdC $<$ P10 para su edad ósea (6 meses)
 - \pm displasia ósea de la mano y antebrazo.
 - Determinaciones analíticas
 - T4 libre
 - IGF-1 e IGFBP3
 - Glicohemoglobina

Caso clínico

4-CASO CLÍNICO



Caso clínico. Motivo de consulta

Niña de 10 años que acude a revisión.

No constan antecedentes personales ni familiares de interés.

EF: P 41.7 kg (+ 0.25 SDS)

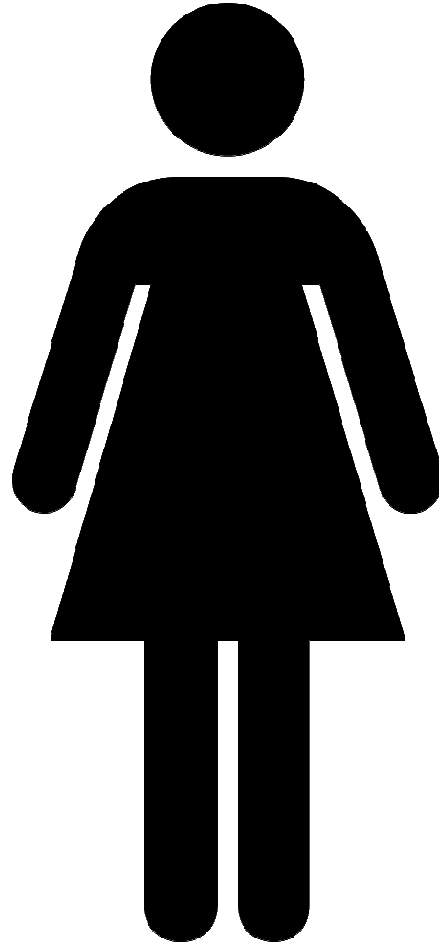
T 131 cm (-1.89 SDS)

IMC 24.3 kg/m² (+1.47 SDS)

Exploración general sin hallazgos

CASO CLÍNICO: Motivo de consulta

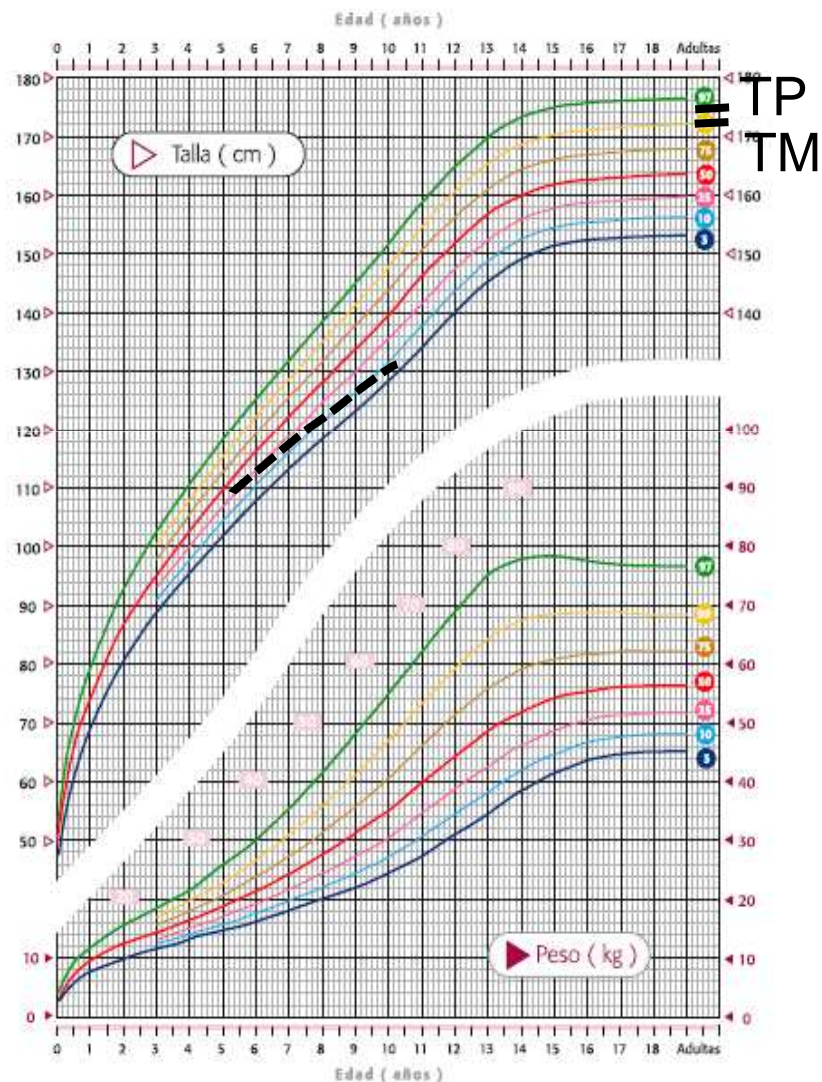
CASO CLÍNICO 2



Curva de crecimiento

Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010

MUJERES



SS/SI 0.97
Braza 132 cm

CASO CLÍNICO 2

¿Qué actitud os parece la más adecuada?

No es una talla baja, por lo que no está indicado hacer nada más.

La derivaría para estudio por presentar talla baja respecto a su talla diana

Es el enlentecimiento de la velocidad de crecimiento previo al estirón puberal. No es necesaria derivación

Solicitaría una edad ósea.

¿Qué actitud os parece la más adecuada?



Solicitaría una edad ósea.

Pruebas complementarias

CASO CLÍNICO 2



Pronóstico de talla final: 144 cm ¿Y ahora?

Solicitaría hemograma, bioquímica con iones, función tiroidea y despistaje de enf. celiaca.

Solicitaría una serie ósea.

Pediría un cariotipo.

Todas son correctas.

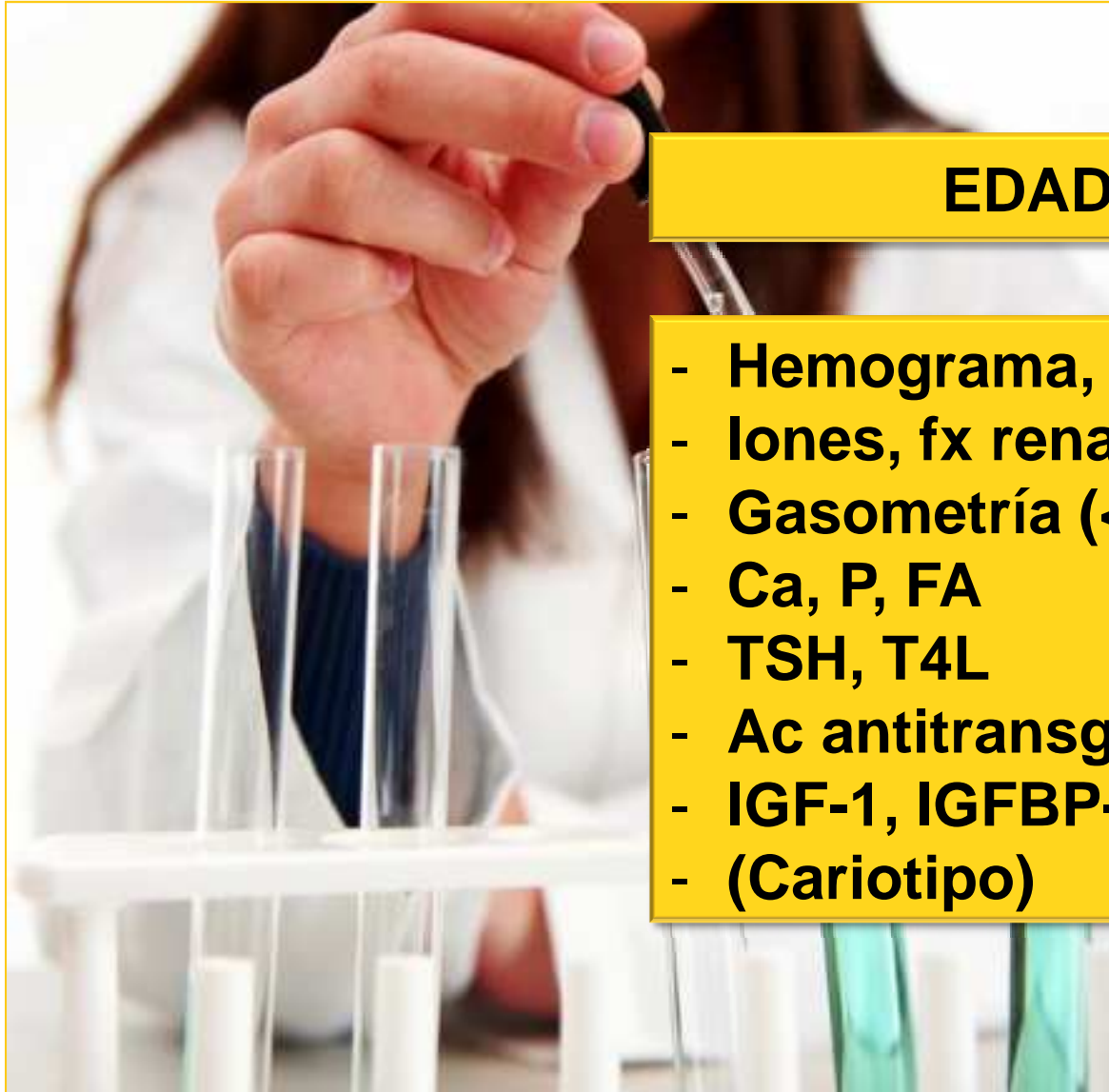
Pronóstico de talla final: 144 cm ¿Y ahora?



Todas son correctas.

Pruebas complementarias

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



EDAD ÓSEA

- Hemograma, ¿VSG?
- Iones, fx renal, fx hepática
- Gasometría (< 3 años)
- Ca, P, FA
- TSH, T4L
- Ac antitransglutaminasa
- IGF-1, IGFBP-3
- (Cariotipo)

Pruebas complementarias

- Hemograma y bioquímica: normales.
- Función tiroidea: normal.
- Despistaje enfermedad celíaca: negativo.
- IGF-1 252 ng/ml, IGFBP-3 5.3 µg/ml

¿Crees que está indicada alguna prueba más?

Test de estímulo de GH.

Cariotipo.

Arrays-HCG.

No está indicada ninguna prueba más.

¿Crees que está indicada alguna prueba más?

Cariotipo.



Estudio molecular

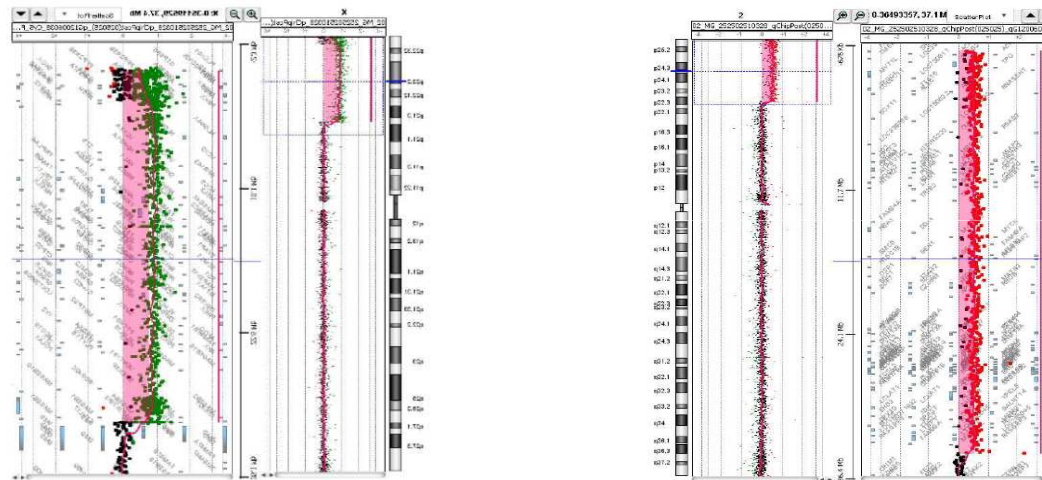
Cariotipo convencional: 46,X,add(X)(p22.1)dn

Estudio citogenético padres: normal (mutación de novo)

Estudio molecular

Cariotipo convencional: 46,X,add(X)(p22.1)dn

Estudio citogenético padres: normal (mutación de novo)



CGH-array:

- arr Xp22.33p21.2(20,141-34,580,733)x1
- arr 2p25.3p22.3(250,024-30,639,111)x3

Estudio molecular

TRANSLOCACIÓN DESEQUILIBRADA ENTRE UN CROMOSOMA X Y UN AUTOSOMA 2 (monosomía Xp y trisomía 2p)



CASO CLÍNICO 2

HIPOCONDROPLASIA

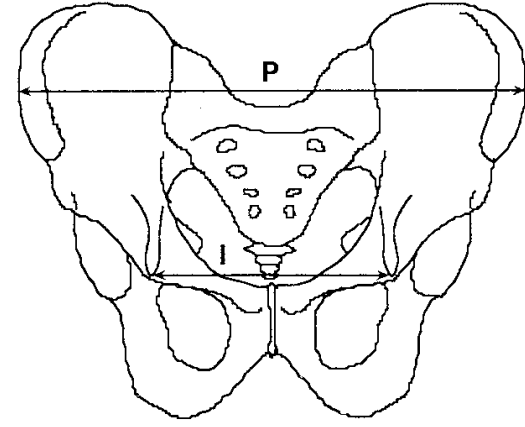
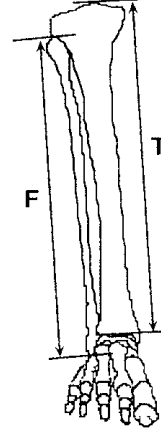
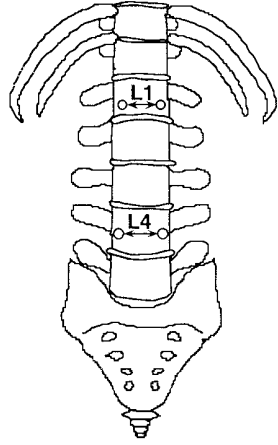
- Talla baja desproporcionada con acortamiento rizomérico de las EE

- Genética heterogénea 

```
graph LR; A[Genética heterogénea] --> B[Gen FGFR3]; A --> C[????]
```

- Recién nacido: fenotipo normal
- La talla baja se manifiesta a lo largo de la infancia
- Talla adulto 132 -150 cm
- Expresión fenotípica muy variable

DIAGNÓSTICO



HIPOCONDROPLASIA

Patrón de crecimiento



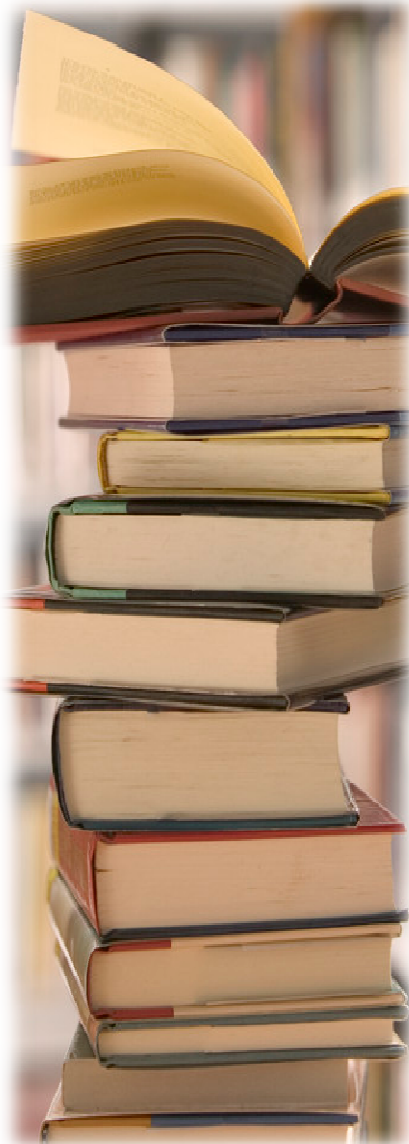
FENOTIPO EVOLUTIVO

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

Existen displasias óseas que puede pasar desapercibidas
(SHOX, hipocondroplasia)

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA

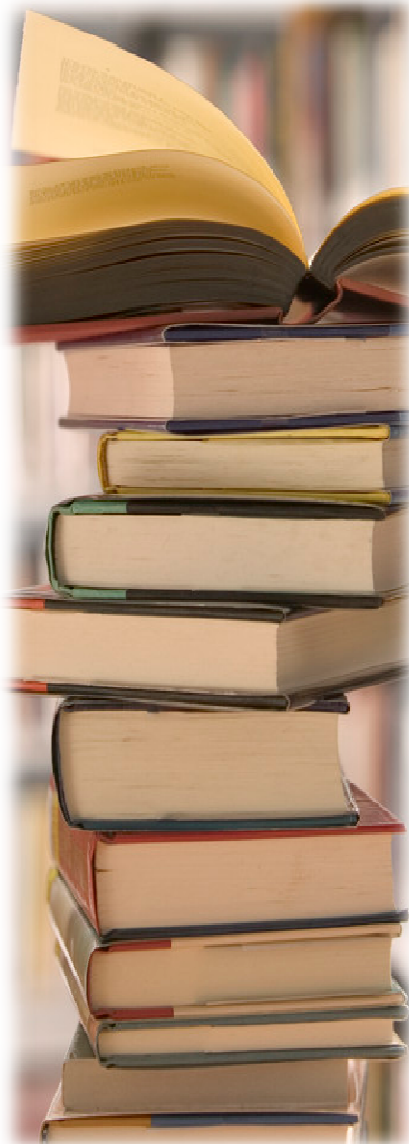




- Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype and therapy. *Horm Res Paediatr* 2011;75:81-9.
- Kant SG, Grote F, de Ru MH, Oostdijk W, Zonderland HM, Breuning MH, Wit JM. Radiographic evaluation of children with growth disorders. *Horm Res.* 2007;68:310-5.
- Matsui Y, Yasui N, Kimura T, Tsumaki N, Kawabata H, Ochi TJ. Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia. *Bone Joint Surg Br.* 1998;80:1052-6.
- Muñoz Calvo MT, Pozo Román J. Talla baja. *ADOCELECERE* 2014; 2: 29-39.
- Oostdijk W et al. Diagnostic Approach in children with short stature. *Horm Res* 2009;72:206-17.

Bibliografía

DIAGNÓSTICO DE TALLA BAJA



- **Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:236-54.**
- **Rappold G et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet 2007; 44:306-13.**
- **Riepe FG, Krone N, Sippell WG. Disproportionate stature but normal height in hypochondroplasia. Eur J Pediatr. 2005;164:397-9.**
- **Rosilio M et al. Genotypes and phenotypes of children with SHOX deficiency in France. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E1257-65.**
- **Ross JL et al. The Phenotype of Short Stature Homeobox Gene (SHOX) Deficiency in Childhood: Contrasting Children with Leri-Weill Dyschondrosteosis and Turner Syndrome. J Pediatr 2005 Oct;147(4):499-507.**

**¡Muchas gracias por
vuestra atención!**

