

Capítulo 21: HIPERCRECIMIENTO

Raúl Calzada León; María De La Luz Ruiz Reyes; Nelly Altamirano Bustamante

INTRODUCCIÓN

El crecimiento es un proceso biológico dinámico, común a todos los seres vivos, que se expresa de acuerdo a las características genéticas de la especie y que requiere una coordinación extraordinariamente compleja de distintas funciones relacionadas entre sí, con la finalidad de utilizar los materiales plásticos y energéticos para obtener un tamaño óptimo.

Cuando un organismo crece sin limitación alguna, la expresión de la masa está dada por su genotipo, que mantiene una dirección, ritmo y velocidad de crecimiento predeterminados y asegura la generación de individuos muy semejantes entre sí, como lo demuestra el estudio de gemelos univitelinos sanos, cuyo coeficiente de correlación de talla final es 0.95, con variaciones de ± 4 cm cuando viven en el mismo ambiente. Así pues, las diferencias que se presentan entre diversos grupos étnicos parecen deberse predominantemente a condiciones nutricionales, higiénicas, psicológicas y sociales inadecuadas que ejercieron acciones limitantes sobre el crecimiento, por lo que si los hijos viven en un medio mejor que sus padres, será lógico encontrar estaturas finales superiores a las de éstos. Es probable entonces que el aumento poblacional de estatura, o incremento secular del crecimiento, obedezca sólo a la recuperación de la talla de la especie cuando se eliminan los factores que limitan el crecimiento. A este respecto, el estudio de los fósiles de *Homo sapiens* en Europa muestra que los varones tenían una talla media de 184 y las mujeres de 167 cm¹⁻⁴.

No resulta extraño, pues, que la expresión de una talla elevada se asocie en el ámbito biológico con un mejor estado de salud y en el social con éxito, belleza, liderazgo y triunfo. Algunos estudios han documentado incluso una relación directamente proporcional entre la estatura y la capacidad de desarrollo social y cultural; la mayoría de los individuos altos pertenecen a estratos sociales más elevados, presentan calificaciones superiores en las pruebas de inteligencia y tienen una mejor autoimagen, autocrítica y sensación de bienestar físico que aquellos con estatura baja⁵⁻¹².

Esto explica el hecho de que, aunque estadísticamente hay tantos individuos por encima del percentil 97 (equivalente a 1.8 desviaciones estándar por encima de la media) como por debajo del percentil 3, la estatura elevada no ocasione preocupación y, por tanto, no sea percibida como un problema biológico, psicológico y social con tanta frecuencia como la estatura baja.

DEFINICIÓN

Se entiende por talla elevada la expresada a una determinada edad cronológica, la que supera en más de dos desviaciones estándar la media de la población, o en más de 4 cm a la esperada para la talla media familiar, o bien una velocidad de crecimiento para la edad superior al percentil 75 (aunque la talla en ese momento sea normal). Si bien en estos casos podemos estar ante una forma óptima de crecimiento de un individuo cuyo estado de salud y nutrición son excelentes, debemos realizar un estudio completo para descartar un proceso patológico, sobre todo si no existe causa aparente que la explique, como una mejora en la nutrición o la corrección de una enfermedad, y especialmente cuando la talla supera tres desviaciones estándar y no se corresponde con la media de talla familiar, o cuando el crecimiento es desproporcionado¹³.

ETIOLOGÍA

La patología molecular de la mayoría de las entidades no ha sido aún dilucidada, y el estudio de algunas enfermedades ha puesto de relieve la incapacidad actual para definir el límite entre lo fisiológico y patológico, a pesar de que se conoce la acción de diversos factores sistémicos y locales de crecimiento. Por eso, aunque existen varios esquemas para estudiar al paciente con talla alta, lo más sencillo consiste en definir si ésta se expresa en el período prenatal o en el posnatal¹⁴.

Considerando que el peso y la talla al nacer no guardan relación con los genéticamente heredados, todos los pacientes con estatura alta de inicio

prenatal deben considerarse portadores de una patología mientras no se demuestre lo contrario. Las causas pueden ser condiciones en el medio intrauterino que favorezcan la expresión de un crecimiento excesivo anómalo o alteraciones genéticas que ocasionan un síndrome determinado¹⁵.

Para el análisis de la talla alta de inicio posnatal debe considerarse que la herencia de la estatura final es poligénica, por lo que el efecto de tener un padre alto se corrige al recibir otra mitad de genes que determinan una menor estatura; así, no es extraño que la correlación entre la estatura de padres e hijos tenga coeficientes muy cercanos al 0.5 (padre-hijo 0.54, madre-hija 0.47, padre-hija 0.52 y madre-hijo 0.53), lo que demuestra que en la mayoría de las familias no hay predominio de los genes de uno de los padres. Sin embargo, esta premisa asume que los modelos poligénicos se distribuyen de manera equitativa, lo cual no siempre sucede, de modo que cuando ambos padres tienen estatura elevada, el efecto aditivo puede producir un niño excepcionalmente alto. Además, es importante considerar la regulación génica de la velocidad de maduración, que cuando es acelerada puede favorecer la expresión temporal de una estatura superior a la esperada para la de los padres; pero dado que la pubertad y el término del crecimiento se presentan de manera acelerada, se obtiene una talla final dentro de los parámetros familiares esperados. En este sentido los coeficientes de correlación entre las velocidades de maduración de dos hermanas y entre las de la madre y las hijas es de 0.4¹⁶.

Así, cuando las estaturas son altas o la velocidad de maduración es acelerada en una o ambas familias, debemos descartar una variante fisiológica del crecimiento, una vez eliminada la posibilidad de que exista una patología que pueda explicar el hipercrecimiento.

Por otro lado, y con fines de pronóstico, en el Cuadro 21.1 se mencionan las causas de talla final excesiva y las que sólo producen talla alta de forma transitoria.

CUADRO 21.1.

CAUSAS DE TALLA ALTA

A: Crecimiento excesivo con talla final alta	
1. Talla alta familiar	
2. Genéticas	
Homocistinuria	
Neoplasia endocrina múltiple 2B	
Resistencia a estrógenos	
Síndrome de Achard	
Síndrome de Beal	
Síndrome de Bannayan	
Síndrome de Berardinelli	
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	
Síndrome de Fragoso	
Síndrome de Klinefelter	
Síndrome de Lupian	
Síndrome de Marfan	

Síndrome de Marshall
Síndrome de Mirhosseine
Síndrome de MOMO
Síndrome de Perlman
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
Síndrome de Sotos
Síndrome de Weaver-Smith
Mujer XXX
Varón XYY
3. Adquiridas
Gigantismo hipofisario
Hijo de madre diabética (?)
B: Crecimiento excesivo con talla final normal o baja
1. Adelanto constitucional del crecimiento
2. Hiperandrogenismo
Pubertad precoz
Hiperplasia suprarrenal congénita
Tumores productores de andrógenos
Tumores productores de gonadotropinas
Utilización de anabólicos androgénicos o de estrógenos
3. Hipertiroidismo
4. Obesidad exógena

El estudio de modelos experimentales en animales sugiere que en condiciones de sobreexpresión de crecimiento se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones^{17, 18}:

- a. Tanto el factor de crecimiento tipo insulina número 1 (IGF-I) como el número 2 (IGF-II), se unen al mismo receptor, denominado receptor para IGF-I (IGF-IR) que pertenece a la familia de tirosinas quinasas acopladas a la membrana celular.
- b. El gen materno de IGF-II no se expresa, predominando los efectos del gen paterno.

- c. El gen paterno del receptor de manosa-6 fosfato de IGF-II (IGF-II/M6P) no se expresa, predominando los efectos del gen materno.
- d. La activación de IGF-IR forma parte de la regulación del ciclo celular, facilitando la mitosis y las actividades de transformación, e inhibiendo la apoptosis.
- e. La sobreexpresión de IGF-IR, ya sea de manera constitucional o bien por la formación exagerada del binomio IGF-I/IGF-IR o IGF-II/IGF-IR, produce una sobreactivación de las vías intracelulares dependientes de fosfatidilinositol quinasas y de quinasas MAP, lo cual puede traducirse en una mayor velocidad de reproducción y supervivencia celular, que se ha vinculado a un patrón inductor de neoplasias malignas (mama, ovario, próstata, colon, músculo estriado voluntario, riñón y tejido hematopoyético).
- f. Cuando el IGF-II se une al IGF-II/M6P, este binomio contrarresta las acciones de la activación de IGF-IR, disminuye como consecuencia la mitosis y aumenta la apoptosis, y tiene una función natural de supresión tumoral.

TALLA ALTA PRENATAL

La mayor parte de los casos de talla alta prenatal se deben a un trastorno patológico. Por eso, si no se trata de un hijo de madre diabética, deberán descartarse siempre síndromes genéticos cuya identificación es importante, debido a que cada uno de ellos se asocia a riesgos específicos de morbilidad o mortalidad.

HIJO DE MADRE DIABÉTICA

La diabetes materna durante la gestación constituye la causa más común de hipercrecimiento prenatal, por lo que el nacimiento de un niño con macrosomía obliga a evaluar la existencia de diabetes en la madre, ya se haya detectado antes o no¹⁹.

Existe una relación directa entre las malformaciones y complicaciones (funcionales y antropométricas) y el grado de hiperinsulinemia fetal, que a su vez es inversamente proporcional al control logrado en la madre. De hecho, el peso muestra una distribución unimodal, con clara desviación a la derecha en relación con los valores de referencia, lo que sugiere que se excede el potencial genético de crecimiento intrauterino, particularmente si a partir de la 20ª semana de gestación el control metabólico es inadecuado²⁰⁻²².

La hiperinsulinemia intrauterina produce tanto macrosomía temprana como tardía. La temprana o embrionaria se inicia en los primeros días de la gestación, ya que en el blastocisto (antes de su implantación uterina), existen receptores para insulina y actividad inmunorreactiva de insulina. Ésta se ha relacionado con la prevalencia de obesidad durante la infancia²³.

La tardía se caracteriza por disminución del catabolismo proteico aunado a mayor síntesis de proteínas y de tejido graso. Aunque en las últimas 12 semanas de gestación el hijo de madre diabética deposita un 50-60% más de grasa que lo observado en los productos de madres sanas, la ecografía permite detectar macrosomía a partir de las 20 semanas, caracterizada por el aumento del perímetro abdominal y del tejido subcutáneo a nivel parietal, conocido como "halo diabético", en relación con el grado de hiperinsulinemia fetal, aunque no siempre con los niveles de glucosa o de hemoglobina glucosilada de la madre. Incluso niveles de glucosa entre 90 y 110 mg/dL, tradicionalmente considerados normales, se asocian a productos macrosómicos, en tanto que si las cifras se mantienen entre 85 y 105 mg/dL desaparece la tendencia a la macrosomía. Por otro lado, es posible que otros secretagogos presentes aún en estado de "euglucemia" sean responsables de la macrosomía, ya que el peso al nacer muestra una estrecha relación con los niveles séricos maternos de leucina, serina, alanina y con los niveles amnióticos de péptido C²⁴⁻²⁸.

La macrosomía se presenta en el 15-43% de los hijos de madres con diabetes de tipo 1, en el 20-28% de los hijos de madres con diabetes gestacional y en el 19-29% de los hijos de madres con diabetes tipo 2. El perímetro cefálico tiende a ser normal, lo que otorga al niño la apariencia de microcefalia leve, ya que habitualmente el peso es superior a 4 kg, la talla mayor de 50 cm y casi invariablemente va acompañada de plétora facial (rubicundez) y de tejido graso subcutáneo muy abundante, sobre todo en la cara y el abdomen. En el hígado existe hiperplasia e hipertrofia del parénquima, así como hipertrofia de células hematopoyéticas; en el páncreas aumenta el número y el volumen de los islotes, y en otros órganos, como el bazo, el timo, la glándulas suprarrenales y el músculo esquelético, predomina la hiperplasia sobre la hipertrofia. En el corazón existe hipertrofia del tabique interventricular y de las paredes libres de los ventrículos, que puede dar lugar a una estenosis subaórtica hipertrófica y condicionar el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva^{29, 30}.

Si el paciente presenta macrosomía, la posibilidad de parto traumático es mayor (23% cuando el peso se encuentra entre 4 y 4.5 kg y 50% si es superior), con mayor riesgo de sufrir parálisis de Erb por fractura de clavícula, hemorragia subdural, cefalohematoma, parálisis facial, hemorragia ocular, lesiones de tejidos blandos e hipoxia perinatal. Estas complicaciones aumentan el riesgo de hiperbilirrubinemia, que se potencia cuando existe policitemia. Además, a mayor peso para la talla, mayor es la incidencia de hiperbilirrubinemia, acidosis metabólica e hipoglucemia, sin que se modifique el riesgo de policitemia³¹.

Los estudios a largo plazo han demostrado mayor estatura durante los dos primeros años de la vida, que luego se normalizan en relación con la talla familiar, pero la incidencia de obesidad es 10 veces superior a la de la población general, por lo que es indispensable una educación nutricional adecuada, así como vigilar la progresión del peso. En estudios de siete años de evolución, se encuentra una incidencia de obesidad del 40%³².

SÍNDROME DE BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA

Aunque inicialmente se describieron por separado, en 1986 Saul y Stevenson propusieron que los síndromes de Bannayan y de Ruvalcaba-Myhre eran el mismo trastorno y que compartían el mismo factor etiológico.

Transmitido con un patrón autosómico dominante, en el 60% de los casos se ha identificado una deficiencia de fosfatasa y de un homólogo de la tensina, que tienen una función supresora de la actividad tumoral. La delección del gen PTEN (*phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome Ten*), se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.3). Este gen regula la fosforilación de Akt (una quinasa indispensable para la supervivencia de la célula) y contrarresta los efectos de la fosfatidilinositol quinasa y, por tanto, cuando su estructura no es adecuada por la delección del gen, permite el aumento de las acciones del IGF-IR (tanto por IGF-I como por IGF-II) y crea un medio tumorogénico^{33, 34}.

Desde el momento del nacimiento se manifiesta por talla alta (generalmente por encima del percentil 97), peso habitualmente superior a los 4 kg y macrocefalia. La velocidad de crecimiento sólo se mantiene acelerada durante los primeros años de la vida, por lo que la estatura final tiende a ser normal, pero el perímetro cefálico permanece aumentado durante toda la vida, debido a una megaencefalia que no va acompañada de dilatación de los ventrículos laterales. No existe aceleración de la edad ósea³⁵⁻³⁸.

La cara es peculiar, con fisuras palpebrales antimongoloides, paladar alto y arqueado y estrabismo, que puede o no ir acompañado de ambliopía. Las líneas de Schwalbe y los nervios corneales son prominentes.

Es frecuente encontrar hamartomas, de los cuales el 75% son lipomas, el 10% hemangiomas y el 20% una mezcla de ambos, que pueden ser múltiples y localizarse a nivel subcutáneo en cráneo (20%) o tejido esquelético (10%), así como angioliomas cutáneos, ya sea encapsulados o que se infiltran de manera difusa y que alcanzan un gran tamaño, hiperlaxitud articular, pectus excavatum y escoliosis. Además, característicamente se encuentran máculas pigmentadas en el cuerpo o en el glande del pene, no siempre presentes desde el nacimiento pero en todos los casos identificables al iniciar la pubertad, así como pólipos hamartomatosos en el íleon terminal o colon, que causan prolapsos y rectorragia o intususcepción durante la infancia, y que son potencialmente malignos. Estos pacientes presentan una marcada predisposición al desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmunitaria y ocasionalmente se ha comunicado la asociación con diabetes, hipoglucemia, acantosis nigricans, pseudopapiledema, manchas café con leche, pólipos en la lengua, pezones supernumerarios y testículos de mayor volumen del esperado para la edad (con o sin aumento del pene)³⁹.

Existe retraso psicomotor, particularmente en el área del lenguaje, e hipotonía muscular por lo menos en el 50% de los casos, la mitad de los cuales presentan crisis convulsivas. Estas últimas se han asociado a miopatía proximal por depósito de lípidos, y se ha sugerido que se debe a un defecto en la oxidación de ácidos grasos de cadena larga^{39, 40}.

Dado que el síndrome de Cowden (caracterizado por triquilemomas o pequeños tumores benignos del folículo piloso, papilomas orales, pólipos intestinales y una frecuencia mucho mayor de cáncer de mama, renal, de endometrio y tiroideo) se debe también a mutaciones del gen PTEN, los pacientes con síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba deben ser monitorizados constantemente para detectar posibles neoplasias, ya sea que se acepte que las dos entidades representan una variante fenotípica de la misma enfermedad, o que se trata de síndromes diferentes^{41, 42}.

SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN

Su incidencia es de 1 por cada 13 700 nacidos vivos, y aunque la mayoría de los casos son esporádicos, en el 10-15% de ellos se puede identificar un patrón autosómico dominante con penetrancia variable; la posibilidad de transmisión materna es tres veces mayor que la de transmisión paterna^{43, 44}.

Se ha observado un incremento muy significativo de pacientes con este síndrome cuando la gestación se logra a través de técnicas de fertilización *in vitro*, aunque no existan antecedentes familiares, lo que significa que de alguna manera en estos trastornos se produce la sobreexpresión de IGF-II o de LIT1 de manera permanente y como un fenómeno epigenético^{45, 46}.

Un porcentaje importante de los pacientes presentan duplicación de la región cromosómica 11p15, donde está contenido el gen del IGF-II así como factores que regulan su expresión. Al parecer, la existencia de copias supernumerarias de esta región en el cromosoma transmitido por el padre (duplicación o disomía uniparental) o la existencia de mutaciones en el gen materno (translocaciones e inversiones), causan el síndrome. En condiciones fisiológicas la transcripción del gen de IGF-II se encuentra bajo el control de cuatro genes promotores (P1-P4), cuya expresión se ve disminuida por metilación del ADN, de tal manera que cuando la tasa de metilación es elevada, se sobreexpresa IGF-II al no poder ser reprimida su transcripción. Si además existe problema para transcribir el gen H19 (expresado sólo a partir de la información materna y que codifica para un RNA mensajero que no puede sufrir translación), cuya función biológica es la supresión de la tumorigénesis, el binomio aumento de IGF-II paterno/disminución de H19 materno produce sobrecrecimiento con riesgo elevado de carcinogénesis⁴⁷⁻⁵¹.

Por otro lado, en esa misma región se encuentran codificados otros genes, entre ellos CDKN1C (el 10% de los casos esporádicos y el 40% de los casos con patrón autosómico dominante se deben a mutaciones de este gen), H19 y KNCQ1OT1 o LIT1 (un transcripto de expresión paterna que regula la expresión de otros genes y cuya pérdida se presenta en el 40-50% de los pacientes), todas las cuales se observan con mayor frecuencia en embarazos inducidos con tecnología asistida⁵¹.

El polihidramnios y el crecimiento acelerado durante el tercer trimestre tanto de placenta como del feto pueden ocasionar partos prematuros. Estos pacientes por lo general son grandes para la edad gestacional (con peso promedio de 4 kg y talla de 52.6 cm), tienen un crecimiento rápido, con masa muscular y grosor del tejido graso subcutáneo aumentados y edad ósea acelerada, por lo menos durante los 4 a 6 primeros años, pero la pubertad se inicia a edad similar a la observada en población sana. La talla final alcanzada suele ser elevada^{52, 53}.

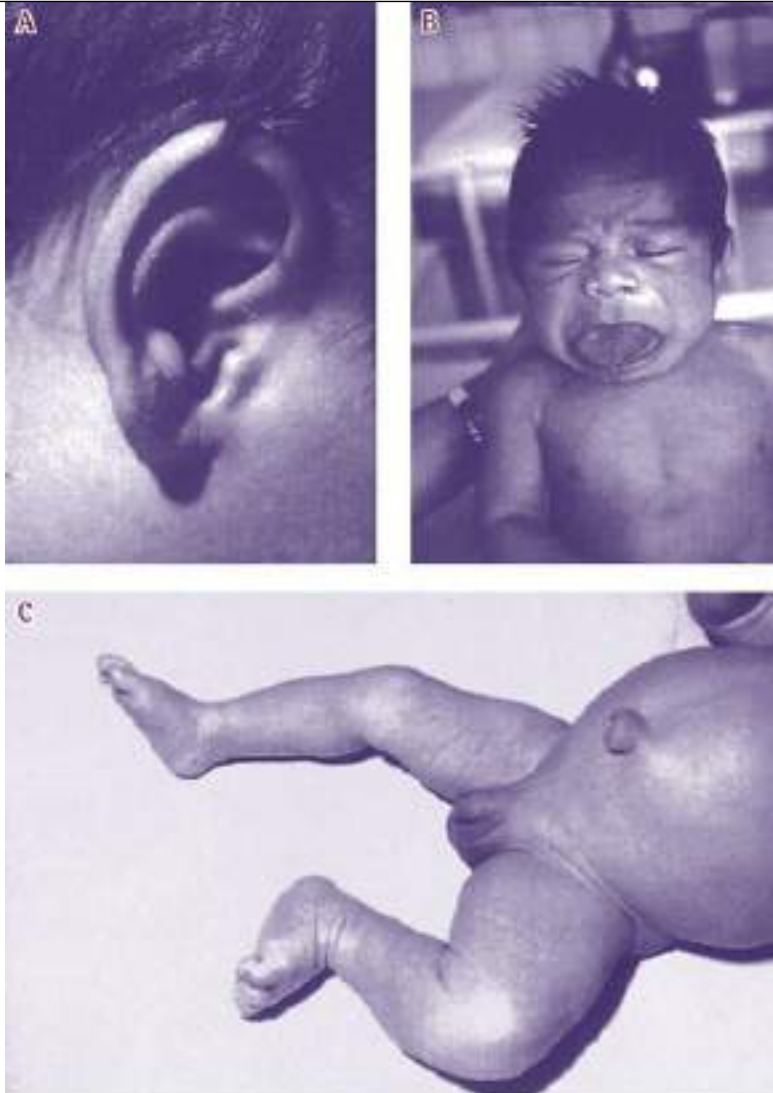
En las radiografías se pueden identificar metáfisis mal definidas ("en llamarada") que se asocian a sobreconstricción de las diáfisis y disminución de la tubulación de los huesos largos, particularmente en el húmero.

El 30-50% de los casos presenta policitemia, hiperinsulinismo e hipoglucemia neonatal grave, que se manifiesta en la primera semana de vida y que puede incluso causar la muerte si no se detecta y trata de manera oportuna. Las hipoglucemias, debidas a un páncreas hipertrófico con exceso de islotes, tienden a desaparecer en la infancia, y en los adultos puede haber intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus. Por otro lado, en la etapa neonatal pueden presentar problemas de adaptación al medio, con apneas, cianosis y convulsiones, que en conjunto ocasionan una mortalidad neonatal del 21%.

Además, pueden presentar nevos fláneos capilares y faciales, sutura metópica prominente, fontanelas amplias, occipucio prominente, ojos prominentes por hipoplasia infraorbitaria relativa, macroglosia que dificulta la succión y favorece la obstrucción respiratoria, visceromegalias (corazón, hígado, páncreas y riñones), diastasis de rectos, onfalocele (a veces de tal magnitud que obliga a la cirugía), eventración diafragmática posterior, hemihipertrofia corporal, criptorquidia o macrogenitosomía, acompañada o no de hipospadias, prognatismo acompañado de hipoplasia maxilar cuya combinación ocasiona mala oclusión dental y fisuras características en la superficie anterior del pabellón auricular, así como hoyuelos en su cara posterior. Las mujeres pueden presentar clitoromegalia, ovarios aumentados de volumen, hiperplasia de útero y vejiga o útero bicorne⁵⁴⁻⁵⁶ (Fig. 21.1).

Figura 21.1.

Recién nacido con síndrome de Beckwith-Wiedemann: A) Fisuras características en la superficie anterior de los pabellones auriculares. B) Macroglosia. C) Hernia umbilical y hemihipertrofia. (Cortesía de la Dra. Victoria del Castillo. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Pediatría, México.)



Fuente: Manuel Pombo, L. Audi, M. Bueno, R. Calzada, F. Cassorla, C. Diéguez, A. Ferrández, J. J. Heinrich, R. Lanes, N. Moya, R. Sandrini, R. Tojo: Tratado de endocrinología pediátrica, 4e; www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

El retraso psicomotor moderado está relacionado con la intensidad de las hipoglucemias. Se observa un riesgo muy elevado (7.5-12.5% comparado con el 1:10 000 en la población general) de que se desarrollen tumores malignos (carcinoma suprarrenal, tumor de Wilms, pancreatoblastoma, neuroblastoma, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma o gonadoblastoma), sobre todo cuando existe hemihipertrofia, por lo que se recomienda realizar un control ecográfico abdominal cada 3 meses durante los 3 primeros años de vida, y posteriormente cada 6 meses hasta el inicio de la pubertad. También puede existir citomegalia suprarrenal fetal, nefromegalia con displasia medular renal, hiperplasia amfifílica de hipófisis e hiperplasia intersticial en las gónadas⁵⁷⁻⁵⁹.

SÍNDROME DE MARSHALL-SMITH

Los niños con este síndrome tienen talla alta y edad ósea adelantada en el momento del nacimiento, pero tienden a ser delgados⁶⁰.

Tienen dolicocefalia con prominencia frontal, retraso psicomotor, con coeficiente intelectual promedio de 50, hipotonía, protrusión ocular debido a órbitas poco profundas, escleróticas azules, platinia con la punta de la pirámide nasal hacia arriba, atresia de coanas y micrognatia. Tanto clínica como radiológicamente se observa que las falanges media y proximal son gruesas, en tanto que las falanges distales son delgadas, y es frecuente encontrar hipertriosis y hernia umbilical⁶¹.

El aumento de peso suele ser escaso en relación con la ganancia de estatura; presentan problemas respiratorios frecuentes manifestados por estridor, hiperextensión del cuello y lengua obstruiva, y la mortalidad se debe a problemas pulmonares agudos (laringomalacia, neumonía, atelectasia, aspiración o hipertensión pulmonar), con una supervivencia inferior a 2 años en la mayoría de los pacientes, aunque en otros casos se presenta muerte súbita por compresión medular secundaria a inestabilidad craneocervical⁶².

En los pacientes que sobreviven se observa incapacidad para hablar asociada a hipoplasia grave de epiglotis, hipoacusia conductiva de leve a moderada y capacidad intelectual en la parte baja del límite inferior, a menudo acompañada de microgira, atrofia cerebral y ausencia de cuerpo calloso. La etiología del síndrome es desconocida, pero parece deberse a un defecto estructural o bioquímico del cartilago de crecimiento, hueso o tejido conectivo, más que a una hiperplasia celular generalizada. Recientemente se ha sugerido que los síndromes de Marshall-Smith y de Weaver-Smith constituyen una misma entidad⁶³.

SÍNDROME DE MOMO

Se caracteriza por hipercrecimiento prenatal, obesidad, anomalías oculares (nistagmo y coloboma) y macrocefalia. Los pacientes presentan retraso mental, edad ósea retrasada y erupción tardía de los dientes. No se han encontrado alteraciones genéticas, cromosómicas ni endocrinológicas⁶⁴.

SÍNDROME DE NEVO

Nevo describió tres casos de gigantismo cerebral en familias consanguíneas de Israel, con un patrón de herencia autosómica recesiva. Los niños mostraban talla alta al nacer, hipotonía generalizada y edad ósea avanzada, pero a diferencia del síndrome de Sotos, sin macrocefalia y con cifoescoliosis grave y edema de las manos, con dedos afilados y muñecas en péndulo⁶⁵.

SÍNDROME DE PERLMAN

Se caracteriza por gigantismo prenatal, nefroblastoma bilateral y facies peculiar, muy semejante a la descrita en el síndrome de Beckwith Wiedemann, pero se transmite de manera autosómica recesiva y no presentan macroglosia ni alteraciones umbilicales⁶⁶.

SÍNDROME DE SIMPSON-GOLABI-BEHMEL

Se trata de un exceso de crecimiento tanto prenatal como posnatal, que continúa hasta vida adulta, con talla final entre 188 y 210 cm. Se debe a una alteración ligada al cromosoma X, del gen que codifica la proteína glipican-3, localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq26), que contiene ocho exones y codifica la síntesis de un proteoglicano heparán-sulfato que funciona como receptor en la membrana celular, que interviene en el crecimiento y diferenciación celular del tejido mesodérmico al interactuar con IGF-II, aunque su expresión intra e interfamiliar es variable y las mujeres tienen un fenotipo menos acusado⁶⁷⁻⁷¹.

Al nacer tienen talla y peso superiores al percentil 97 (peso medio de 5.9 kg), macrocefalia, facies tosca con fisuras palpebrales antimongoloides, hipertelorismo ocular y pliegues epicánticos, puente nasal ensanchado, nariz chata, pabellones auriculares de implantación baja y rotación posterior, macrostomía con labios gruesos (con una depresión en la línea media del inferior), macroglosia, paladar muy arqueado y mandíbula prominente.

Pueden presentar, además, tórax excavado, fusión de los elementos posteriores de la 2ª y 3ª vértebras cervicales, costillas vertebrales, seis vértebras lumbares, defectos a nivel de sacro y cóccix, escoliosis, hernia umbilical o inguinal, hepatoesplenomegalia, cuello, manos y pies cortos y anchos con polidactilia postaxial, sindactilia entre el 2º y el 3º dedos de las manos y pies, hipoplasia ungueal (particularmente del dedo índice), pulgares y primer dedo del pie ancho y dermatoglifos anormales. Un porcentaje pequeño tiene paladar hendido submucoso, cardiopatía congénita con defectos de conducción, pezones accesorios, pecas peribucles y en el paladar, y criptorquidia con o sin hernias inguinales^{72, 73}.

Durante la infancia la talla y el perímetro cefálico continúan por encima del percentil 97, con edad ósea adelantada pero que poco a poco se iguala a la cronológica, y mantienen los rasgos faciales descritos, a los que puede añadirse hipodoncia y malposición de los dientes, voz ronca, rodillas valgus e hipoplasia de los músculos de la pantorrilla. El desarrollo psicomotor suele ser normal, situándose una desviación estándar por debajo de la media poblacional, y a menudo existe hipotonía⁷⁴.

En la pubertad presentan gigantismo proporcionado, voz ronca y rasgos faciales y somáticos peculiares.

Se asocia con una mortalidad temprana, debido a arritmias cardíacas graves, cor pulmonale e insuficiencia cardíaca. También se asocia con hernia diafragmática, sepsis, hipoglucemia hiperinsulinémica, tumor de Wilms, neuroblastoma, carcinoma hepatocelular y gonadoblastoma testicular⁷⁵.

SÍNDROME DE SOTOS

Conocido también como gigantismo cerebral, se presenta de manera esporádica aunque también hay casos familiares que siguen un patrón autosómico dominante. En la mayoría de los casos (particularmente en aquellos con retraso mental acusado), existe una mutación en el receptor nuclear NSD1, localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35), que también puede estar presente en pacientes con síndrome de Weaver pero no en otros trastornos que cursan con sobrecrecimiento^{76, 77}.

En el momento del nacimiento presentan talla alta (media de 55.2 cm) y peso normal (media de 3.9 kg), lo que hace que con frecuencia muestren apariencia de delgados; el perímetro craneal es grande (media de 37 cm), con prominencia frontal (macrocefalia y dolicocefalia); facies tosca, cabello en la región frontoparietal escaso, paladar ojival y frecuente hipertelorismo con hendiduras palpebrales antimongoloides, orejas grandes, macrognatia y prognatismo. Un porcentaje alto tiene retraso mental, con CI de 78 ± 38 , hipotonía, hiperreflexia y pobre coordinación muscular, retraso en el desarrollo motor y del lenguaje (se sientan después de los 9 meses, caminan a los 17 meses y empiezan a hablar después de los dos años de edad), así como dificultades para la alimentación, en parte debidos a hipoxia neonatal por las dificultades obstétricas secundarias a la macrocefalia. También se han descrito tendencia a la autodestrucción y trastornos del sueño⁷⁸⁻⁸¹.

Durante la infancia aumenta notablemente el apetito y la ingestión de líquidos y persiste la talla alta y la macrocefalia, ya que la velocidad de crecimiento se mantiene acelerada durante los dos primeros años para luego estabilizarse; pero como la edad ósea se mantiene 1 - 2 años por encima de la cronológica en el 84% de los pacientes, la estatura final es de 184.3 ± 6.0 en los varones y de 172.9 ± 5.7 cm en las mujeres. Las proporciones corporales muestran un segmento inferior largo (brazada larga, manos y pies grandes) y un tórax casi normal. Es frecuente que se observe un enrojecimiento moderado de las regiones nasal, malar y perioral, y que la erupción dentaria se produzca de manera prematura. Más del 60% presentan pie plano y rodilla valga^{82, 83}.

Con menor frecuencia muestran alteraciones en el electroencefalograma, con o sin crisis convulsivas, alteraciones oculares (estrabismo, nistagmo, palidez del disco óptico, atrofia de la retina, cataratas, hipoplasia del iris, glaucoma), xifoescoliosis e intolerancia a la glucosa (14%), El 2.2% de los pacientes presentan tumores, tanto benignos como malignos, incluidos tumor de Wilms, carcinoma vaginal, hepatocarcinoma, hemangioma cavernoso, tumor mixto de parótida, osteocondroma, tumores neuroectodérmicos, carcinoma pulmonar de células pequeñas, neuroblastoma, leucemia aguda linfocítica y linfoma de Hodgkin⁸³.

Se ha descrito un aumento de tamaño de los ventrículos cerebrales con prominencia del trígono y de los cuernos occipitales, así como alteraciones del cuerpo calloso (hipoplasia, agenesia parcial o agenesia total), con aumento, en el 70% de los casos, de los espacios hídricos extracerebrales supratentoriales y en la fosa posterior, que se pueden detectar mediante TC o RM, y que no sólo permiten fundamentar el diagnóstico del síndrome, sino que además apoyan el hecho de que el hipercrecimiento tenga un origen subcortical hipotalámico, ya que los niveles séricos de GH e IGF-I son normales⁸⁴.

SÍNDROME DE WEAVER

Se trata de un cuadro de etiología desconocida y aparición esporádica, aunque en algunos casos muestra un patrón hereditario autosómico dominante. Algunos pacientes, pero no todos, presentan mutaciones en el receptor nuclear NSD1, a semejanza de lo que ocurre en el síndrome de Sotos.

Los pacientes presentan talla alta desde el nacimiento que persiste durante toda la niñez, con maduración esquelética acelerada, a pesar de lo cual la estatura final es alta (con medias de 194.2 cm en varones y 176.3 cm en mujeres). Existe macrocefalia durante toda la vida, con perímetro craneal de 61 cm en los varones y 59.5 cm en las mujeres, desproporción craneofacial, diámetro bifrontal aumentado y occipucio plano (que les da aspecto de tener la cara redonda), fisuras palpebrales antimongoloides, hipertelorismo ocular con epicanto, depresión de la raíz nasal, orejas grandes, micrognatia con mentón prominente y filtro largo. Entre las alteraciones de extremidades y esqueleto destacan pulpejos de los dedos prominentes con uñas pequeñas, pulgares y metáfisis distales del cúbito y fémur anchas y a veces camptodactilia, clinodactilia, limitación para la extensión de codos y rodillas, pie equinovaro, calcáneo valgo y aducción de metatarsos. El coeficiente intelectual se encuentra entre 45 y 70, con particular retraso en el desarrollo motor asociado a hipertonía, espasticidad progresiva y desarrollo lento del lenguaje, que además es disártrico y mal estructurado. En la

infancia la voz tiende a ser de tono grave e intensidad baja⁸⁵⁻⁸⁷ (Fig. 21.2).

Figura 21.2.

Síndrome de Weaver-Smith. Nótese la macrocefalia, el diámetro bifrontal aumentado, el hipertelorismo ocular con epicanto, la depresión de la raíz nasal, la micrognatia y el filtro largo. (Cortesía de la Dra. Ariadna González. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Pediatría. México.)



Fuente: Manuel Pombo, L. Audi, M. Bueno, R. Calzada, F. Casserla, C. Diéguez, A. Fernández, J. J. Heinrich, R. Lanes, M. Noya, R. Sandrini, R. Tojo: *Tratado de endocrinología pediátrica*, 4e: www.accessmedicina.com.
Derechos: © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Con menor frecuencia se observan pezones invertidos, cabello delgado, hernia umbilical, hernia inguinal, criptorquidia, escoliosis, cifosis, paladar hendido, atresia del canal auditivo, polidactilia postaxial, eventración diafragmática, costillas cortas, hipotonía, inestabilidad de las vértebras cervicales superiores, convulsiones, quiste del septum pelúcido, atrofia cerebral, hipervascularización de la parte media y posterior-izquierda de las arterias cerebrales, así como desarrollo de tumores (neuroblastoma, tumor endodérmico, tumores de ovarios y teratoma sacrococcígeo).

No existe tratamiento específico y sólo en el caso de que la talla prevista fuera exageradamente alta estarían indicadas medidas encaminadas a acelerar más la edad ósea y limitar la talla adulta.

TALLA ALTA POSNATAL

Los niños cuya longitud al nacer fue normal, pero que luego expresan una estatura por encima de lo esperado, pueden corresponder a una variante normal del crecimiento (talla alta familiar o adelanto constitucional del crecimiento) o tener una patología orgánica subyacente.

Las variantes normales del crecimiento representan alrededor del 95% de los casos. En la mayoría de ellos la causa radica en características genéticas no bien conocidas, en las que el hipercrecimiento es un rasgo fisiológico y no un síntoma que defina un síndrome determinado.

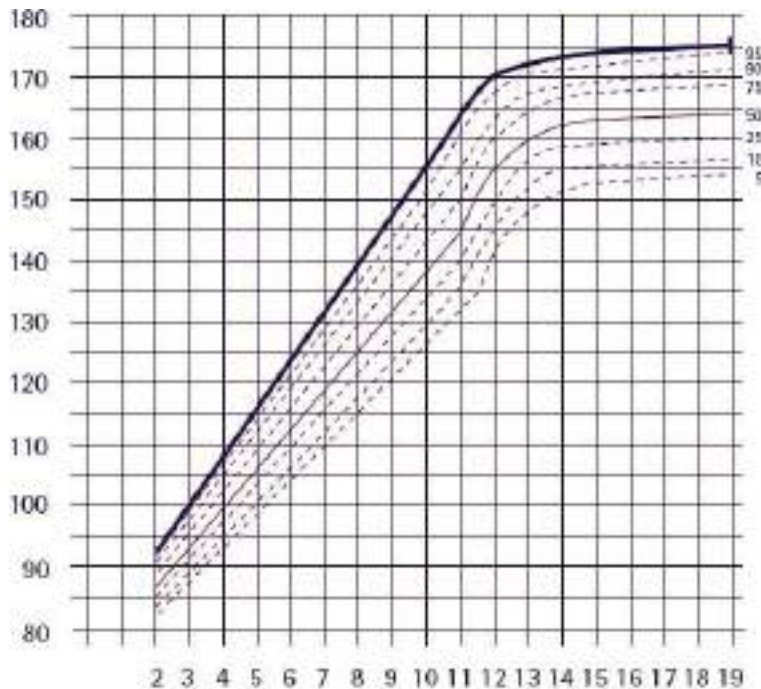
TALLA ALTA FAMILIAR

A esta categoría pertenecen los niños con una estatura superior al percentil 90 para su edad, y cuya edad ósea es similar a la cronológica. En general, siguen el patrón de crecimiento de uno o de ambos padres, las proporciones corporales son armónicas e inician su proceso puberal a una edad normal.

Al nacer se sitúan a menudo por encima del percentil 75, y su percentil aumenta durante los primeros cuatro años de la vida, dato que puede relacionarse con la talla media de los padres. Durante el brote de crecimiento puberal presentan una nueva aceleración en la velocidad de crecimiento⁸⁸ (Fig. 21.3).

Figura 21.3.

Crecimiento de una niña con talla alta familiar. Inició su pubertad a los 11 años y logró una estatura final de 176 cm. La estatura del padre es de 198 cm y la de la madre de 174 cm, con talla diana familiar de 179.5.



Fuente: Manuel Pombo, L. Audi, M. Bueno, R. Calzada, F. Casserla, C. Diéguez, A. Fernández, J. J. Heinrich, R. Lanas, M. Moya, R. Sandrini, R. Tojo: Tratado de endocrinología pediátrica, 4e: www.accessmedicina.com. Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Cuando estos pacientes consultan, generalmente están creciendo a un ritmo normal y la preocupación de los padres surge de la comparación de la talla de sus hijos con las de sus compañeros de colegio, particularmente en el caso de las mujeres, ya que para los varones se considera incluso una situación favorable y ellos mismos toleran bien esta condición. Los problemas derivan de la inadaptación o las dificultades en la escolarización y en las relaciones sociales.

El diagnóstico se establece por exclusión, partiendo de los antecedentes familiares, el análisis de la curva de crecimiento, el examen físico que no demuestra dismorfias, desproporciones ni alteraciones sistémicas, y la edad ósea.

En este grupo se han descrito alteraciones del eje GH-IGF-I, con una correlación positiva entre talla, velocidad de crecimiento y secreción de GH. Se ha demostrado que existen niveles basales elevados de GH, con respuesta paradójica a la sobrecarga oral de glucosa y a la TRH, mayor número de picos secretorios de GH, mayor concentración integrada en 24 horas, así como incremento en los valores y actividad del IGF-I. En los adultos se ha visto que los sujetos altos tienen una respuesta de la GH a la GRH más alta que los controles de la misma edad con talla normal⁸⁹⁻⁹⁶.

Sin embargo, no en todos los casos de talla alta se observan estas características. Tauber y cols., al estudiar la secreción de GH en 65 niños con talla alta familiar, encontraron dos grupos claramente diferentes: el 75% expresaba un estado hipersecretor con un cuadro bioquímico acromegaloide, en el que la secreción espontánea, respuesta de la GH a la TRH y GRH y los niveles de IGF-I estaban elevados, mientras que en el resto los niveles de GH eran normales o incluso bajos, con IGF-I normal⁹⁷.

Es probable que además de hipersecreción de GH o de hipersensibilidad a ésta, exista una disminución de la secreción de **somatostatina** o de la sensibilidad a ésta⁹⁸.

Antes de proponer algún tratamiento debe hacerse un pronóstico de talla final, ya que en cada sociedad y nivel cultural pueden existir diferentes parámetros para considerar si ésta será excesiva o no.

ADELANTO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO

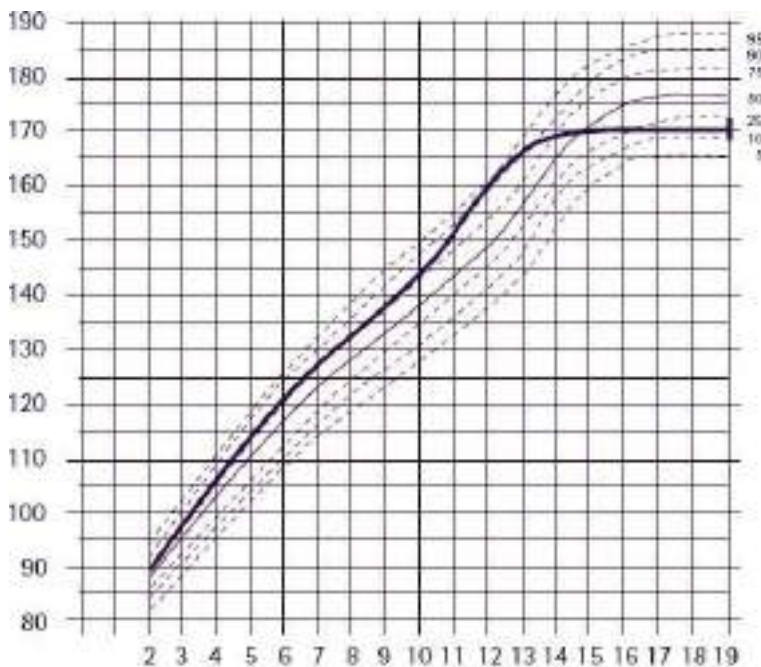
Aunque en ausencia de enfermedad la estatura final de un individuo concuerda con la expresada por sus ascendientes, el momento en que se termina el crecimiento puede variar hasta en cuatro años cronológicos. Esto se debe a que los seres humanos alcanzan gradientes de maduración similares en edades cronológicas muy variadas, y la estatura acumulada para una misma edad cronológica es mayor en los individuos que presentan un patrón de maduración rápida⁹⁹.

La causa de esta aceleración en la velocidad de maduración no se ha dilucidado; sin embargo, algunos estudios sugieren que un aumento en el aporte o en la concentración hipotalámica de esteroides sexuales durante los cuatro a seis primeros meses de la gestación, determinan una mayor capacidad de respuesta de los receptores adrenérgicos alfa-2 con el consiguiente aumento en la secreción de GH y de IGF-I, así como en la velocidad de crecimiento²⁸.

La aceleración constitucional del crecimiento es un cuadro de tipo familiar que representa el límite superior fisiológico de aceleración de la velocidad de maduración biológica. Dado que el crecimiento avanza a mayor velocidad, la edad ósea será mayor a la cronológica y, por tanto, las fases puberales se presentarán a edad más temprana, por lo que su estatura final se sitúa dentro de los límites esperados para los antecedentes familiares. Durante el período prepuberal estos pacientes son de 4 a 8 cm más altos que sus compañeros de la misma edad cronológica; a partir del inicio temprano de la pubertad alcanzan frecuentemente los percentiles más altos de la distribución de talla en la población, pero terminan su crecimiento de uno a tres años antes que el resto de la misma población, por lo que tienden a igualarse con sus compañeros (Fig. 21.4).

Figura 21.4.

Crecimiento de un varón con adelanto constitucional del crecimiento. Inició su pubertad a los 10.5 años y logró una estatura final de 172 cm. La estatura del padre es de 174 cm y la de la madre de 156 cm, con talla diana familiar de 171.5 cm. La madre y una hermana de ésta mostraron un patrón acelerado de maduración con menarquia a los 10.5 años y detención del crecimiento a los 12 años.



Fuente: Manuel Pombo, L. Audi, M. Bueno, R. Calzada, F. Cassorla, C. Diéguez, A. Fernández, J. J. Heinrich, R. Linares, N. Moya, R. Sandrini, R. Tojo: Tratado de endocrinología pediátrica, 4e; www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

El diagnóstico se establece por exclusión, una vez descartados pubertad precoz verdadera, hiperproducción de andrógenos suprarrenales o gonadales que causa pseudopubertad precoz, consumo de anabolizantes y síndromes genéticos. Por lo general, el exceso de esteroides sexuales se asocia con una edad ósea muy avanzada que determina un pronóstico de talla final baja.

ESCLEROSTEOSIS

Es una displasia esquelética, transmitida con un patrón autosómico recesivo, que se caracteriza por un aumento en la esclerosis ósea, debido a la cual aumenta la estatura. Presenta engrosamiento importante de los huesos de la cara, con prominencia del frontal y prognatismo. El aumento de grosor del cráneo y alrededor del agujero magno puede causar compresión de la médula espinal. Se presenta con mayor frecuencia en la población negra de Sudáfrica¹⁰⁰.

GIGANTISMO HIPOFISARIO

Es muy poco frecuente durante la infancia y la adolescencia. Blumberg, en una serie extensa, sólo encontró 22 casos en niños o adolescentes¹⁰¹⁻¹⁰³.

Aunque generalmente es secundario a un adenoma hipofisario secretor, otros tumores que ocupan la silla turca pueden producirlo. Los adenomas pueden originarse por una estimulación sostenida de las células somatotropas, secundaria a mutaciones en la cadena alfa de la proteína G, transmisora del mensaje intracelular, que altera la actividad dependiente de la GTPasa, generándose un incremento en los niveles de AMPc similar al que se produce tras la unión de la GH a su receptor, lo que dan lugar inicialmente a hiperplasia y después a un adenoma. De hecho, en el 30-50% de los pacientes existen mutaciones en la subunidad alfa de la proteína G, que da lugar a un oncogén denominado *gsp*. Se cree que éste es el responsable de la inducción de crecimiento de tumores, aunque también se han descrito mutaciones en el gen *Ras*, alteraciones en el factor de crecimiento de los fibroblastos, en el factor transformador α , en el factor de crecimiento epidérmico y en su receptor¹⁰⁴⁻¹¹⁰.

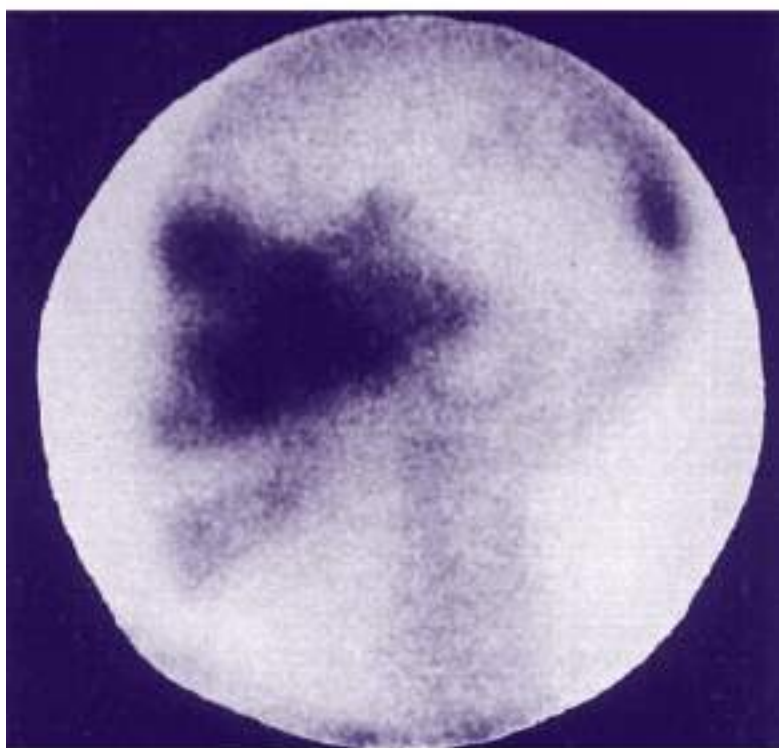
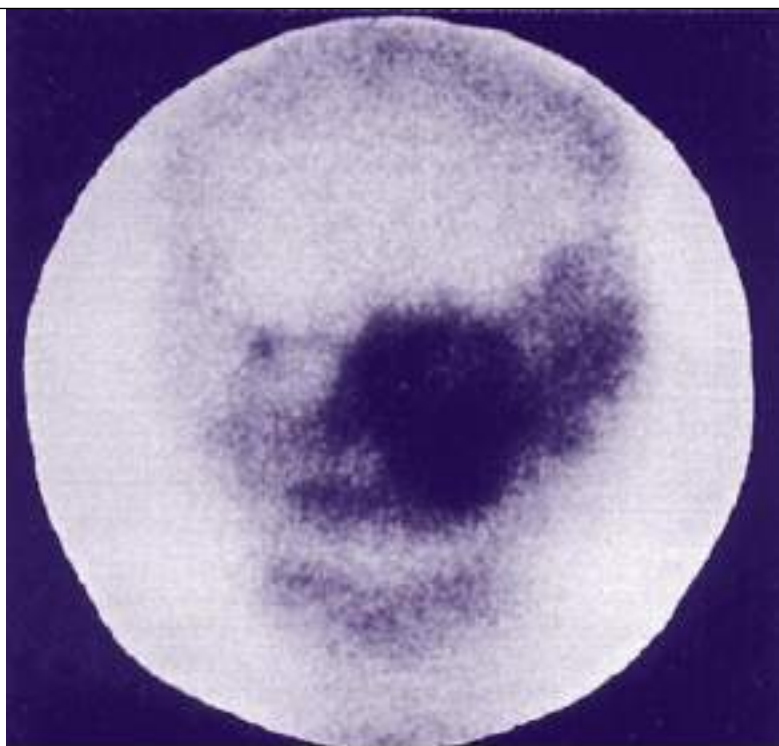
Pese a que existe un ritmo de crecimiento acelerado, el primer signo puede ser el crecimiento del cráneo, que puede ir acompañado de rasgos acromegaloides. El examen del campo visual puede demostrar hemianopsia homónima bitemporal¹¹¹.

Como complicación de niveles extremadamente elevados de hormona de crecimiento (630 mUI/L), que no se suprimían con la prueba de glucosa, se ha descrito un caso de cetoacidosis diabética, que cedió por completo cuando el tumor fue extirpado quirúrgicamente¹¹².

El 20% de los casos se asocia al síndrome de McCune-Albright, caracterizado por manchas café con leche, displasia ósea polioestótica y endocrinopatías múltiples por hiperfunción en ausencia de hormonas estimuladoras (Fig. 21.5). También se ha relacionado con la neurofibromatosis de tipo I¹¹³⁻¹¹⁵.

Figura 21.5.

Gammagrafía ósea que muestra hipercaptación frontal, periorbitaria y occipital anormal en una niña de 6 años de edad con pubertad precoz secundaria a síndrome de McCune-Albright.



Fuente: Manuel Pombo, L. Audi, M. Bueno, R. Calzada, F. Casarín, C. Dórguez, A. Fernández, J. J. Heinrich, R. Lanas, H. Moya, R. Sandrini, R. Tojo: Tratado de endocrinología pediátrica, 4e; www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Se han encontrado mutaciones del gen *Gs-α*, lo que hace pensar que cuando éstas se manifiestan en fases tempranas de la embriogénesis, se generan dos poblaciones celulares que afectarían a distintos tejidos y que posteriormente serían responsables de las diferentes manifestaciones hipersecretoras del síndrome¹¹⁶.

Existen también casos debidos a hipersecreción de GRH, tanto hipotalámica por la presencia de hamartomas o gangliocitomas, como debida a producción ectópica en síndromes carcinoides (pulmón, timo, intestino y páncreas). En todos éstos, junto a la talla elevada se encuentran niveles elevados de GH y de GRH, la hipófisis está aumentada de tamaño y existe hiperplasia de las células somatotropas¹¹⁷⁻¹²³.

Durante los primeros años de la evolución, se presenta una talla alta armónica, superior a 2DE por encima de la media poblacional, velocidad de crecimiento acelerada, proporciones corporales normales y maduración ósea adecuada a la edad cronológica, pero la mayoría de estos niños tienen una pubertad incompleta o incluso ausente. Posteriormente se manifestará un aspecto eunucoide con rasgos acromegálicos característicos, como engrosamiento de la piel, desarrollo excesivo de la nariz y mentón, así como aumento de la longitud de las manos y los pies^{124, 125}.

Los niveles basales de GH están claramente elevados, con pérdida del patrón característico de secreción a lo largo de las 24 horas del día, y un aumento en el número e intensidad de los picos de GH^{126, 127}.

Para el diagnóstico, se mide la GH en el período posprandial o mediante prueba de tolerancia a la glucosa, lo que normalmente debería frenar su producción. Una GH superior a 5 ng/mL en estas condiciones orienta el diagnóstico. Sin embargo, se puede presentar respuesta paradójica a la sobrecarga oral de glucosa, e incluso a la prueba de TRH, en adolescentes normales con estatura elevada. La evaluación de 126 niños con talla alta demostró falta de supresión en 39 de ellos, a pesar de que ni en el momento del diagnóstico ni el seguimiento se encontró un adenoma hipofisario, manifestaciones de gigantismo ni acromegalia. En el resto, la supresión de los niveles de GH se logró a los 90 minutos. No hubo diferencia en los valores de insulina ni de glucosa entre los que respondieron y el resto¹²⁸⁻¹³⁰.

La determinación de IGF-I y de IGFBP-3 es muy útil, ya que prácticamente no existe solapamiento entre los valores normales y los de los pacientes, a diferencia de lo que sucede con la GH. La prolactina y el fósforo suelen estar elevados, y puede existir déficit de otras hormonas hipofisarias que condiciona cuadros de hipotiroidismo e hipogonadismo, los cuales son más frecuentes cuanto mayor sea el tamaño del tumor (a partir de 1 cm de diámetro). El estudio por imagen (TC o RM) completa el diagnóstico¹³¹⁻¹³⁴.

El tratamiento es quirúrgico, y la vía de abordaje (transesfenoidal o craneotomía) depende del tamaño y de la localización del tumor. Cuando el tumor es pequeño, cerca del 75% de los pacientes presentan remisión total con niveles de GH inferiores a 5 µg/L; más de la mitad de éstos, durante el seguimiento de varios años, muestran niveles normales que se suprimen con la prueba oral de glucosa. En contraste, cuando ha sido necesaria radioterapia o más de una intervención quirúrgica, sólo presenta remisión total el 23%, y el 41% no logra alcanzar niveles normales de GH, aun cuando no existan datos clínicos de exceso de la hormona. Cuando el adenoma es muy grande, la administración de **octreotida** puede disminuir su tamaño y facilitar la remoción quirúrgica, en tanto que la **bromocriptina** tiene una utilidad limitada. En el período postoperatorio es importante considerar la terapia de reemplazo de las otras hormonas hipofisarias, ya sea porque existió destrucción hipofisaria ocasionada por el tumor o a consecuencia de la cirugía^{135, 136}.

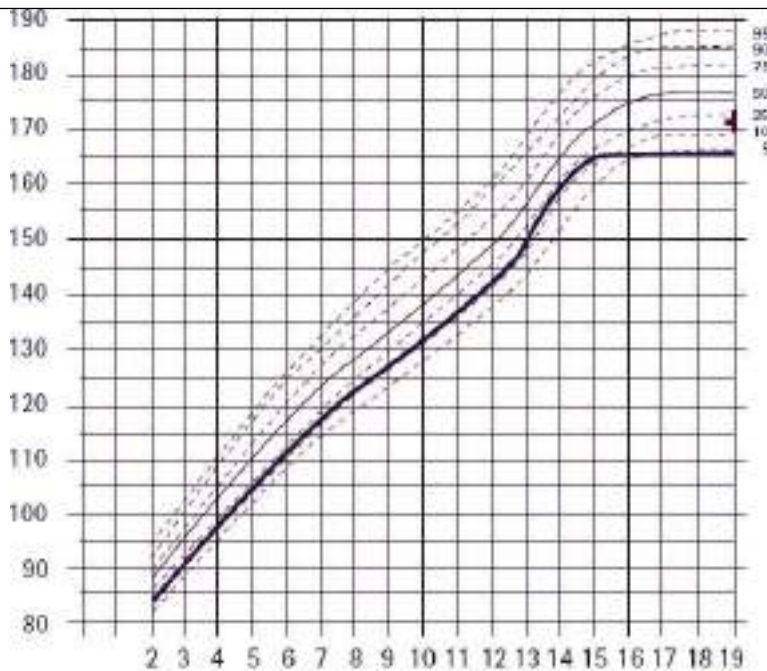
Como complicaciones se han señalado resistencia a la insulina (aunque la diabetes franca es rara) y neuropatía periférica con grave alteración distal. Los tumores intestinales, las alteraciones del campo visual y la osteoporosis suelen aparecer sólo cuando la evolución es muy prolongada¹³⁷.

HIPERANDROGENISMO E HIPERESTROGENISMO

Existen diversas causas por las que las concentraciones séricas de andrógenos y estrógenos se encuentran elevadas en plasma, pero en todas ellas la velocidad de crecimiento es alta como consecuencia del efecto de los esteroides sexuales sobre el hueso, y va acompañada invariablemente de aceleración muy acentuada de la edad ósea, por lo que la estatura final será inferior a la esperada para la familia. Además, las características sexuales secundarias aparecen temprano y progresan con celeridad (Fig. 21.6).

Figura 21.6.

Crecimiento de un varón con uso inadecuado y dosis excesivas de **oxandrolona** y **testosterona** de los 12 a los 14 años de edad para acelerar el crecimiento puberal. Presenta desarrollo rápido de características puberales y detención del crecimiento a los 15 años, logrando una talla final de 164 cm. La estatura del padre es de 171 y la de la madre de 158, con talla diana familiar de 171 cm.



Fuente: Manuel Pombo, L. Audi, M. Bueno, R. Calzada, F. Cassorla, C. Diéguez, A. Fernández, I. J. Heinrich, R. Lanes, M. Moya, R. Sandrini, R. Tajo: Tratado de endocrinología pediátrica, 4e: www.accessmedicina.com. Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

La entidad que más frecuentemente causa hipersecreción de esteroides sexuales es, con gran diferencia, la pubertad precoz o dependiente de gonadotropinas hipofisarias, que se produce por activación prematura del eje hipotálamo - hipófiso - gonadal, lo que implica siempre una secreción pulsátil de GHRH, ya sea por una mayor secreción o por bloqueo de los mecanismos inhibidores.

En las niñas la primera manifestación suele ser el aumento de tamaño mamario y la aparición de tejido glandular fácilmente palpable (telarquia), seguido por la aparición de vello púbico (pubarquia), aunque en el 15-17% de las mujeres la telarquia se presenta después de iniciada la pubarquia. Aproximadamente dos años después de la aparición de las características sexuales secundarias se presenta el primer sangrado uterino (menarquia), y tras otro período de dos años los ciclos menstruales son ovulatorios¹³⁸.

En los varones el primer signo puberal es el aumento de volumen testicular, al que sigue, tras un breve período de tiempo, la pubarquia; aproximadamente dos años después se inicia la producción de espermatozoides (espermarquia)¹³⁸.

Todos estos cambios van acompañados en ambos sexos por una aceleración de la velocidad de crecimiento (10 a 14 cm/año), debido a que el aumento de la secreción de esteroides gonadales produce una mayor síntesis y amplitud de los pulsos de secreción de GH, que induce un aumento en la síntesis y secreción del IGF-I y de su proteína específica de transporte (IGFBP-3). Sin embargo, también se induce una aceleración en la maduración esquelética, de tal manera que las epífisis óseas, particularmente de los huesos largos, se calcifican y ello provoca el cese del crecimiento lineal dos años después de la menarquia o de la espermarquia¹³⁹.

Cuando la pubertad se inicia de manera prematura, en los patrones de secreción hormonal del eje hipotálamo- hipófiso-gonadal se observan procesos similares a los de aquellos individuos que presentan un desarrollo puberal a edades habituales. Aunque no existen alteraciones en la aparición de la capacidad reproductiva, se modifica significativamente la talla final (que es menor a la que correspondería genéticamente) y de manera leve la proporción corporal (con un segmento inferior ligeramente más corto de lo esperado), y además se produce un desfase entre la velocidad de maduración somática y la psicoafectiva que entraña un riesgo elevado de dificultades de adaptación psicológica, social y afectiva y, por tanto, de causar problemas de conducta y una imagen corporal negativa¹⁴⁰⁻¹⁴⁴.

La edad de inicio de la pubertad depende de factores raciales y ambientales. En los países cálidos suele ser inferior que en zonas más frías, pero en las últimas generaciones se ha observado, tanto en Europa como en América, un adelanto en la edad de aparición de la menarquia. Así, mientras que en el siglo pasado solía aparecer después de los 16 años, actualmente aparece a edades más tempranas; por ejemplo, en España la telarquia se presenta a partir de los 8 años y la menarquia a los 12.5 ± 0.8 años. No obstante, en Estados Unidos de Norteamérica, en un estudio sobre 17 000 mujeres de 3 a 12

años de edad, se ha constatado que los intervalos de maduración puberal han cambiado de manera disarmónica: la telarquia se inicia uno o dos años antes que hace 50 años, pero en la población blanca aparece ocho meses después que en la afroamericana; es decir, se observa ya a los 9.96 ± 1.82 años en las niñas caucásicas y a los 8.87 ± 1.93 en las afroamericanas. Sin embargo, en este estudio no se han encontrado cambios en la edad de aparición de la pubarquia, que se inicia a los 10.51 ± 1.67 y 8.78 ± 2.00 , ni de la menarquia, que se presenta a los 12.8 ± 1.20 y 12.16 ± 1.21 años, respectivamente. Esto podría sugerir que lo que ha aumentado es la telarquia precoz, y no el proceso puberal, ya que si se analiza la telarquia con un punto de corte situado a los ocho años de edad, se encuentra que el 48% de las niñas afroamericanas y el 15% de las caucásicas han alcanzado ya un estadio 2 de maduración mamaria según el esquema de Tanner¹⁴⁵.

En los varones los datos son más difíciles de obtener, pero los archivos de los niños cantores de Viena señalan un adelanto progresivo de la edad a la que se produce el cambio de voz. El aumento del volumen testicular por encima de 4 cc aparece en los niños a los 12.1 ± 0.9 años^{145, 146}.

Clásicamente se considera que la aparición de características sexuales secundarias a una edad cronológica inferior a más de 3.0 desviaciones estándar de la media de la población, es decir, antes de los 9 años en los varones y de los 8 años en las mujeres, corresponde a un proceso anormal de maduración sexual acelerada. Sin embargo, aunque es muy cuestionable que una definición epidemiológica pueda ser suficiente para definir el límite entre lo normal y lo anormal, la Sociedad Lawson Wilkins de Endocrinología Pediátrica en Estados Unidos propone que en las mujeres estadounidenses debe considerarse normal la aparición de características sexuales secundarias si se presenta a partir de los 7 años en niñas caucásicas y de los 6 años en afroamericanas, independientemente de que exista o no obesidad¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

Sin embargo, considerar que la aparición de telarquia en niñas de menos de 9 años es un hecho fisiológico entraña una serie de riesgos, ya que en la misma población estadounidense, al estudiar a 223 niñas que presentaron telarquia entre los 7 y 8 años las caucásicas o entre 6 y 8 años las afroamericanas, se vio que 12% de ellas presentaban alguna patología responsable del adelanto de la maduración puberal^{150, 151}.

De acuerdo con los datos antes señalados, la conducta más prudente es considerar que cuando las manifestaciones puberales se presenten antes de los 9 años de edad en mujeres y antes de los 10 años en varones, o bien cuando existe una franca disociación entre la velocidad de maduración esquelética y la velocidad de crecimiento, es indispensable agotar todos los recursos diagnósticos al alcance del médico para averiguar si existen enfermedades subyacentes que puedan necesitar un enfoque específico.

La incidencia de pubertad precoz se calcula en uno de cada 5 000-10 000 recién nacidos vivos, y se considera que, de éstos, el 1% de las mujeres y el 5% de los varones tienen antecedentes familiares similares (a pesar de que la pubertad precoz es mucho más frecuente en mujeres que en varones, en una proporción de 23:1)^{152, 153}.

ETIOLOGÍA

En general, las alteraciones clínicas que producen pubertad precoz pueden clasificarse como dependientes de gonadotropinas o pubertad precoz central, e independientes de gonadotropinas o pubertad precoz periférica. La primera implica la activación de las neuronas hipotálamicas productoras de la hormona hipotálamica liberadora de gonadotropinas hipofisarias (LHRH), en tanto que en la segunda existe un aumento de esteroides sexuales no mediado por el SNC y que puede ser isosexual o heterosexual¹⁵⁴.

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

Este fenómeno biológico se debe al inicio prematuro de la secreción pulsátil de LHRH, que a su vez induce un aumento de la síntesis y secreción pulsátil de la hormona luteinizante (LH), acompañado por cambios similares en la hormona estimulante de los folículos (FSH); ello produce la consiguiente estimulación de la esteroidogénesis y de la gametogénesis gonadales, que conducirán al desarrollo de las características sexuales primarias y secundarias¹⁵⁵.

En las mujeres, alrededor del 90-95% de los casos corresponde a la forma "idiopática", en la que no se demuestra enfermedad orgánica subyacente, mientras que en los varones el 60-80% de los casos son secundarios a un tumor intracraneal o a otra enfermedad de base¹⁵⁶.

En cerca del 25 - 30% de los casos considerados inicialmente como "idiopáticos", las técnicas de imagen, como la RM, detectan hamartomas localizados en el *tuber cinereum*, por lo que ante cualquier paciente con pubertad precoz en el que no se demuestre una alteración extracraneal, es

conveniente realizar estudios de imagen intracraneales, para descartar tanto malformaciones vasculares como tumores primarios o metastásicos¹⁵⁷.

El hamartoma constituye una masa heterotópica de tejido nervioso que contiene neuronas secretoras de LHRH o de factor transformador del crecimiento (capaces de funcionar como un generador ectópico de pulsos neuroendocrinos), unida al *tuber cinereum* o al suelo del tercer ventrículo, con un diámetro de entre 4 y 25 mm, y que en general no aumenta significativamente de tamaño a lo largo del tiempo. Es importante determinar su localización, ya que el intrahipotalámico (cuando se encuentra rodeado de hipotálamo y distorsiona el tercer ventrículo) no presenta patologías asociadas, en tanto que el parahipotalámico (cuando está unido al suelo del tercer ventrículo mediante un pedículo), frecuentemente se asocia a crisis convulsivas¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Tanto la anamnesis como la exploración física son la base para realizar el diagnóstico diferencial.

En las mujeres, la pubertad precoz central se manifiesta por un desarrollo mamario progresivo, que si bien en los primeros meses puede ser unilateral, termina siendo bilateral, y que puede ir acompañado o no de aparición de vello púbico. Las etapas del desarrollo puberal siguen estrictamente las descritas por Tanner y Marshall, de tal manera que la menarquia no suele presentarse antes de alcanzar el estadio IV. En cambio, en la pubertad precoz periférica el desarrollo mamario suele ser de evolución rápida, y aun antes de alcanzar el estadio IV de Tanner y Marshall se puede presentar el primer sangrado menstrual¹⁴³.

En las formas rápidamente evolutivas de pubertad precoz central, al desarrollo de las características sexuales secundarias se agrega una aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética, que en la mayoría de los casos provoca un cierre prematuro del cartílago epifisario y, en consecuencia, una talla final significativamente menor que la de las familias paterna y materna. En las formas lentamente evolutivas, la velocidad de crecimiento y la maduración esquelética se mantienen dentro de límites normales, por lo que el pronóstico de estatura final se acerca más a lo esperado genéticamente.

En la mayoría de los casos el diagnóstico diferencial requerirá la realización de determinaciones hormonales, pruebas de estimulación hipofisaria y ecografía pelviana. Los cambios hormonales se asemejan a los que tienen lugar durante la pubertad a edades normales, con pulsatilidad nocturna de la hormona luteinizante (LH), que después se hace diurna para aparecer posteriormente durante las 24 horas del día, y elevación de las concentraciones basales de esteroides gonadales (**testosterona** en el varón y **estradiol** en las mujeres).

Los niveles basales de LH y FSH también aumentan, encontrándose por lo general concentraciones plasmáticas superiores a 1 UI/L y una relación LH:FSH superior a 1. Sin embargo, en algunos casos es necesario realizar una prueba de estimulación con LHRH (100 µg intravenosos) para evaluar la respuesta hipofisaria. Cuando existe un estado hormonal puberal, las concentraciones de LH aumentan hasta niveles puberales (superiores a 8-10 UI/L), en tanto que el incremento de FSH es menor.

La administración de un análogo de LHRH (acetato de leuprolide, 500 µg por vía subcutánea) permite la exploración hormonal simultánea de la hipófisis y de las gónadas. En casos de pubertad precoz, la respuesta máxima de las gonadotropinas hipofisarias se produce unas tres horas después de la administración del fármaco, mientras que el pico máximo de secreción gonadal se detecta entre las 18 y las 24 horas. Se considera que la respuesta es sugestiva cuando las concentraciones plasmáticas de **estradiol** son iguales o superiores a 150 pmol/L (40.8 pg/mL).

En las niñas con pubertad precoz la ecografía pelviana muestra un útero y ovarios de características puberales, es decir, una longitud uterina mayor a 35 mm, una relación de cuerpo/cuello uterino superior a 1 y un volumen ovárico superior a 2 mL, con presencia de quistes foliculares periféricos¹⁶².

La pubertad precoz secundaria a radiaciones para el tratamiento de tumores intracraneales o leucemia, se observa particularmente en niñas que recibieron entre 81 y 72 Gy, y puede coexistir con deficiencia de GH. Si bien la aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética puede enmascarar la deficiencia de GH, el pronóstico de talla final es significativamente menor si no se da tratamiento combinado con análogos de LHRH para bloquear el proceso puberal y de GH biosintética^{163, 164}.

En individuos con mielomeningocele, generalmente asociado a hidrocefalia, es frecuente la aparición precoz de la pubertad, sobre todo en mujeres, lo que viene a complicar los cuidados higiénicos, ya de por sí difíciles por la coexistencia de incontinencia de los esfínteres urinario y anal¹⁶⁵.

Las niñas hipotiroideas con tratamiento insuficiente o tardío pueden presentar desarrollo mamario, galactorrea y sangrados vaginales, con presencia ocasional de quistes foliculares en los ovarios. Aparentemente esto se debe a un aumento de la secreción de LH y FSH por los niveles persistentemente elevados de TSH pero, a diferencia de la pubertad precoz primaria, los signos clínicos de pubertad regresan casi totalmente al instaurar un

tratamiento sustitutivo adecuado¹⁶⁶.

En los varones, y con menos frecuencia en las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita que iniciaron el tratamiento después de los cuatro años de edad, así como en los pacientes con adhesión insuficiente al tratamiento y en casos de tumores gonadales productores de andrógenos, puede observarse la aparición de pubertad precoz central, debido a que los niveles crónicamente elevados de andrógenos durante los primeros años de la vida producen una activación prematura de la secreción pulsátil de LHRH. Se ha propuesto que, además, el adelanto de la maduración somática desencadena por sí misma una maduración sexual prematura, y que el descenso rápido de los esteroides sexuales al iniciar un tratamiento efectivo, suprime la inhibición fisiológica de las gonadotropinas hipofisarias^{167, 168}.

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

El desarrollo de la pubertad independiente de la función hipotálamo-hipofisaria es una causa poco frecuente de pubertad precoz. En estos casos existe una producción autónoma de esteroides sexuales que no va acompañada de cambios en el patrón de secreción de LHRH, LH ni FSH, por lo que de manera característica en estos casos no existe elevación de las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas hipofisarias, pero el [estradiol](#) o la [testosterona](#) alcanzan niveles puberales.

Forma isosexual en mujeres

Se debe a un incremento de la secreción autónoma de estrógenos por un ovario que no está madurando de manera normal o por las glándulas suprarrenales.

Los tumores y quistes ováricos producen un desarrollo puberal rápidamente evolutivo, en el cual la pigmentación de la areola es más intensa de lo habitual y va acompañada de aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética. Los sangrados uterinos suelen ser irregulares y pueden ser la primera manifestación, mientras que el crecimiento y desarrollo mamarios presentan aceleraciones episódicas. La exploración abdominal, y en particular el tacto rectal, puede revelar la presencia de una tumoración ovárica, que se corrobora mediante ecografía. La persistencia de los quistes durante más de tres meses, especialmente si presenta un componente sólido en la imagen obtenida por ecografía debe alertar sobre la posibilidad de un tumor de células de la granulosa. Cuando existen tumores de la granulosa, de la teca o mixta, el 70% de las niñas presentan pubertad precoz¹⁶⁹.

La aparición de telarquía, con o sin pubarquía asociada, puede deberse a la utilización de productos cosméticos que contienen extractos de placenta, de estrógenos o sustancias con efecto estrogénico, particularmente champú y cremas para evitar los cambios dérmicos asociados a la edad¹⁷⁰.

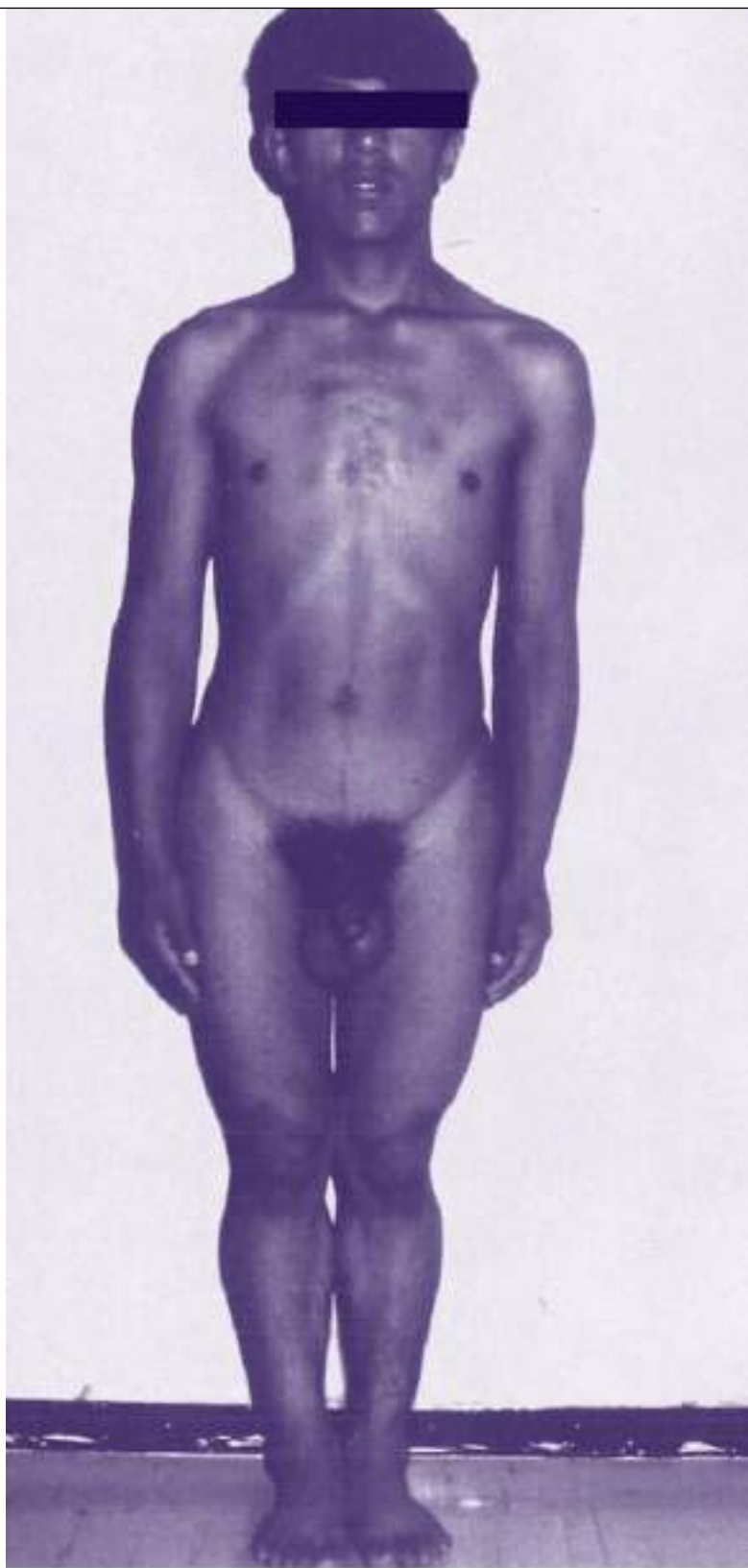
Los tumores suprarrenales feminizantes son excepcionalmente raros, y habitualmente producen también andrógenos, por lo que además de telarquía existirá pubarquía.

Forma isosexual en varones

La hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa produce aumento del volumen del pene sin aumento del volumen testicular (a menos que existan restos adrenales paratesticulares), aparición de vello púbico, aceleración de la velocidad de crecimiento y progresión rápida de la maduración esquelética, que progresan velozmente si no se recibe tratamiento sustitutivo ([Fig. 21.7](#)), ya que las concentraciones plasmáticas persistentemente elevadas de ACTH estimulan la producción de precursores androgénicos (dehidroepiandrosterona, androstenediona) y de testosterona¹⁷¹.

Figura 21.7.

Varón de 9 años de edad con pseudopubertad precoz secundaria a hiperplasia suprarrenal congénita virilizante simple. Nótese el gran tamaño de los testículos, debido a la presencia de restos adrenales paratesticulares que condicionan gran hipertrofia. En el momento del diagnóstico la edad ósea era de 17 años, con talla de 154 cm



Fuente: Manuel Pombo, L. Audi, M. Bueno, R. Calzada, F. Cassorla, C. Diéguez, A. Fernández, J. J. Heinrich, R. Lanes, M. Moya, R. Sandrini, R. Tojo: *Tratado de endocrinología pediátrica*, 4e; www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Los tumores secretores de gonadotropina coriónica son raros y producen pubertad precoz prácticamente sólo en varones, al estimular la secreción de **testosterona** por las células de Leydig, en tanto que en las mujeres esta hormona tiene poco efecto sobre el desarrollo de los folículos ováricos. Estos tumores incluyen los localizados en el SNC (germinoma y corioepitelioma) o en otras regiones (hepatoblastoma, teratoma presacro y seminoma). El cuadro clínico está determinado por la velocidad de crecimiento del tumor, y se caracteriza por aumento en las velocidades de crecimiento y de maduración ósea, incremento del volumen del pene y vello púbico, sin aumento de volumen de los testículos. Un cuadro similar se observa en los tumores testiculares productores de andrógenos y en la hiperplasia de células de Leydig¹⁷².

La testotoxicosis familiar es una alteración que se transmite con un patrón autosómico dominante, y presenta pubertad precoz a edades muy tempranas (3 a 4 años). Se debe a una activación prematura del receptor para LH, consecuencia de una mutación en los receptores unidos a la proteína G. El tamaño testicular, aunque aumentado para la edad cronológica, es menor del esperado en relación con el tamaño del pene. Los niveles de **testosterona** son muy elevados y en todos los casos se observa tanto hiperplasia de células de Leydig como de células de Sertoli y espermatogénesis. La secreción pulsátil de LH y la respuesta de la LH a la LHRH son prepuberales, y al alcanzar la edad adulta los pacientes tienen una respuesta normal, aunque en algunos casos existe disfunción progresiva de la espermatogénesis y niveles elevados de FSH^{173, 174}.

La resistencia primaria al cortisol es una entidad extremadamente rara, en la que los receptores para glucocorticoides son inefficientes, lo que desencadena un hipercortisolismo por resistencia hipotalámica e hipofisaria que induce una elevación persistente de la ACTH. Los pacientes muestran un síndrome de Cushing acompañado por niveles elevados de **testosterona** plasmática. Los varones afectados presentarán pubarquia y aumento del volumen del pene, pero no de los testículos, aunque la velocidad de crecimiento y el adelanto en la edad ósea son poco evidentes debido al exceso de cortisol¹⁷⁵.

Forma isosexual en ambos sexos

El síndrome de McCune-Albright se caracteriza por la asociación de displasia fibrosa polioestótica y lesiones dérmicas de color café con leche, planas, únicas o múltiples, de bordes irregulares pero no dispersos (en forma de "costa de Maine"). Su distribución es característica, ya que no rebasan la línea media, suelen localizarse en el mismo lado en el que la afección esquelética es más grave y son más frecuentes en el sacro, nalgas y región lumbar. Generalmente las lesiones cutáneas existen desde el momento del nacimiento, pero en algunos casos aparecen en los primeros diez años de la vida, y excepcionalmente se presentan después de haberse iniciado las manifestaciones endocrinas de hiperfunción hormonal.

Las lesiones esqueléticas son múltiples, expansivas; causan fracturas, deformidad y atrapamiento de nervios y típicamente se desarrollan antes de los diez años de edad. Aparecen siguiendo un patrón de erosión multilocular endósica, y aunque pueden afectar a cualquier hueso, son más frecuentes en el fémur y en la pelvis.

Este síndrome está ocasionado por una mutación de los receptores acoplados a las proteínas G (sustitución de histidina o **cistina** por arginina en el aminoácido 201 de la subunidad β), que inhibe la actividad GTPasa y produce una actividad permanente del AMPc, de tal manera que se origina una hiperfunción tisular cuya extensión depende del momento en que se produce la mutación durante la embriogénesis. Así, si ésta se manifiesta en las primeras semanas de la gestación, resultarán afectados todos los tejidos, mientras que si tiene lugar en etapas más tardías, afectará únicamente a los tejidos que deriven de una de las hojas embrionarias¹⁷⁶.

Desde el punto de vista endocrino, se manifiesta a menudo como pubertad precoz, aunque también puede hacerlo como nódulos tiroideos autónomos que producen hipertiroidismo independiente de TSH, hiperplasia suprarrenal multinodular o síndrome de Cushing independientes de la ACTH, gigantismo por exceso en la secreción de GH que presenta una respuesta paradójica a estímulos, hiperprolactinemia, hiperparatiroidismo, raquitismo hiperfosfatémico hiperfosfatúrico y osteomalacia.

La pubertad precoz se caracteriza por desarrollo mamario sin aparición de vello púbico y frecuentemente asociado a sangrados uterinos desde el inicio del desarrollo puberal, debido a la producción intermitente de estrógenos secundarios al desarrollo de quistes foliculares. Los niveles plasmáticos de **estradiol** pueden, en consecuencia, presentar fluctuaciones amplias y encontrarse tanto elevados como bajos, pero invariablemente tanto la LH como la FSH se hallan en concentraciones prepuberales, y la respuesta de la LH a la LHRH es prepuberal. La ecografía pelviana muestra crecimiento y regresión de los quistes ováricos, cuyo tamaño es proporcional a la concentración plasmática de estrógenos. La gammagrafía detecta, incluso antes de que existan manifestaciones clínicas, una hipercaptación ósea en las zonas de displasia esquelética. A largo plazo, la elevación de estrógenos circulantes puede sensibilizar al hipotálamo, desarrollándose una pubertad precoz dependiente de LHRH¹⁷⁷.

Forma heterosexual en mujeres

En las mujeres se debe a la secreción de hormonas con acción androgénica, siendo las causas más frecuentes la hiperplasia suprarrenal congénita, los tumores ováricos y suprarrenales o la administración exógena de anabolizantes.

La virilización se manifiesta como un aumento del tamaño del clítoris, aparición rápida de vello corporal en cantidad, grosor y coloración mayor de lo esperado para las características genéticas, así como un adelanto acusado de la maduración esquelética y aceleración de la velocidad de crecimiento.

La hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (no perdedora de sal) es probablemente la causa más frecuente de virilización en las niñas, y se manifiesta por un crecimiento rápido del clítoris, pubarquia rápidamente evolutiva, aceleración de la velocidad de crecimiento y un adelanto muy intenso de la velocidad de maduración esquelética^{178, 179}.

Entre los tumores ováricos, los arrenoblastomas producen alteraciones en la esteroidogénesis, con predominio de la androstenediona sobre la **testosterona** en las células intersticiales tumorales. Otros tumores virilizantes son los de la granulosa, de la teca y del hilio ovárico y los disgerminomas; estos últimos causan virilización si contienen elementos de células intersticiales.

En las niñas, la resistencia primaria al cortisol, al producir un aumento de cortisol sérico y de los andrógenos suprarrenales, produce síndrome de Cushing acompañado por signos de virilización (hirsutismo, clitoromegalia, aparición de vello púbico), sin acelerar de manera significativa la velocidad de crecimiento ni la maduración esquelética, debido al efecto del hipercortisolismo¹⁸⁰.

Forma heterosexual en varones

La aparición de ginecomastia antes de la edad puberal es poco frecuente y obliga a establecer un diagnóstico diferencial con la pubertad precoz heterosexual. Puede ser debida a un tumor productor de estrógenos, a aumento de la aromatización periférica de andrógenos o a determinados defectos enzimáticos, como el de la 17 α -hidroxilasa y el de la 11-hidroxilasa.

La ginecomastia puede deberse a la administración de distintos fármacos, como la **espironolactona**, la **cimetidina**, las fenotiazinas y al consumo de drogas como la marihuana. Se ha descrito ginecomastia secundaria a la contaminación accidental o voluntaria de alimentos con estrógenos¹⁸¹.

Hiperinsulinismo

Se ha descrito talla alta asociada a hiperinsulinismo, acantosis pigmentaria, hiperandrogenismo y obesidad sin elevación de GH ni de IGF-I, junto con rasgos acromegaloides. Aunque en algunos pacientes el hiperinsulinismo pudiera ser responsable del hipercrecimiento, como ocurre en hijos de madres diabéticas mal controladas o en cuadros de hiperinsulinismo primario, no es así en estos casos, y en ellos se ha propuesto la existencia de un factor acromegaloides diferente de la GH¹³¹.

Hipertiroidismo

Es una causa poco frecuente de talla alta, y va acompañada de síntomas típicos de hiperfunción tiroidea como bocio, taquicardia, pérdida de peso, sudoración, insomnio, retracción de párpado superior, problemas de comportamiento y alteraciones del rendimiento escolar. La aceleración del crecimiento coincide con la enfermedad y cede cuando ésta se trata. La talla final de estos niños suele ser normal.

Homocistinuria

Trastorno autosómico recesivo resultante de un defecto de la enzima cistationina L-sintetasa que ocasiona elevación de los niveles séricos de metionina y homocisteína con disminución de los de glicina y excreción urinaria anormal de homocisteína, datos con el que se confirma la sospecha diagnóstica. En el momento del nacimiento los pacientes son física y psíquicamente normales, pero luego desarrollan hábito marfanoide, luxación del cristalino, osteoporosis juvenil y retraso mental progresivo. Por lo general existe historia de trombosis venosa como resultado del efecto tóxico de la homocisteína en el endotelio vascular. El tratamiento dietético previene el retraso mental que aparece en los pacientes con afección grave. La administración de **piridoxina** (cofactor para la reacción enzimática normal), produce mejoría en el 50% de los casos¹⁸² (Fig. 21.8).

Figura 21.8.

Homocistinuria en dos hermanos de 6 y 9 años de edad con hábito marfanoide. (Cortesía de la Dra. Victoria del Castillo. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Pediatría, México.)



Fuente: Manuel Pombo, L. Audi, M. Bueno, R. Calzada, F. Cassola, C. Diéguez, A. Fernández, J. J. Heinrich, R. Lanes, M. Noya, R. Sandrini, R. Tojo: *Tratado de endocrinología pediátrica*, 4e: www.accessmedicina.com.
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Lipodistrofia de Berardinelli

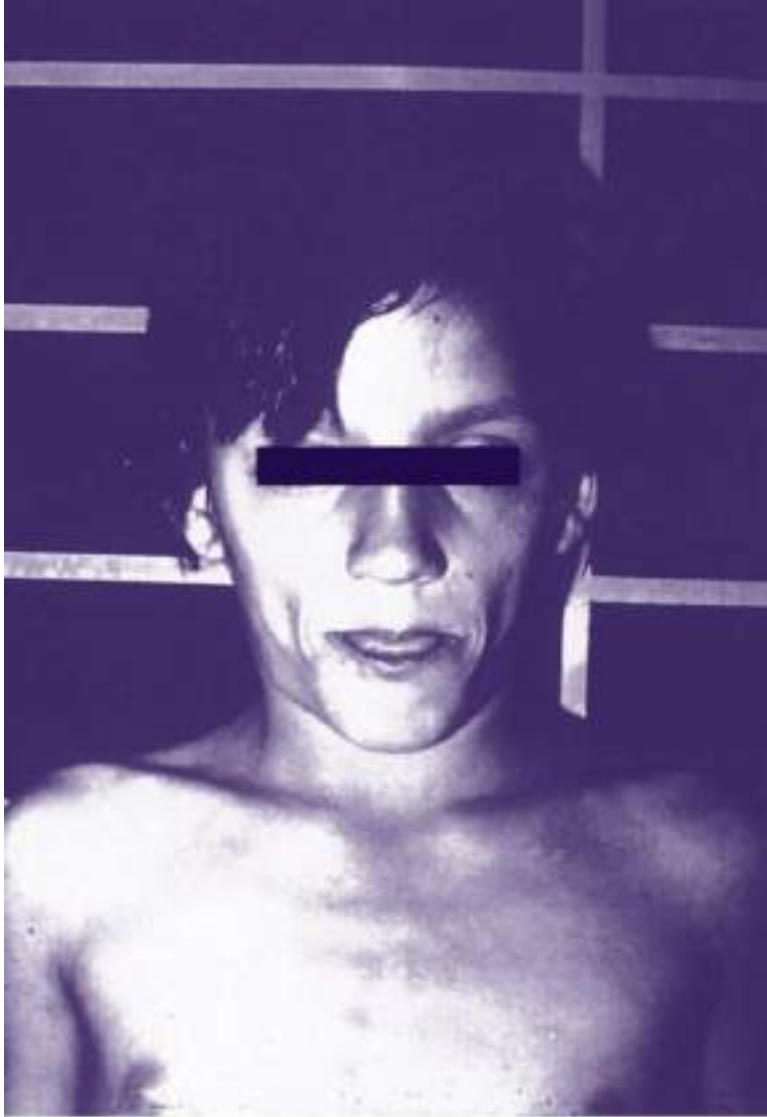
Es una enfermedad más frecuente en varones y se hereda de forma autosómica recesiva. Está causada por mutaciones del gen AGPAT2 que codifica la síntesis de α -acilglicerol-3-fosfato-O-aciltransferasa tipo 2, localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34), y del gen BSCL2 localizado en 11q13.

Se caracteriza por lipodistrofia generalizada con ausencia de tejido graso subcutáneo e hipertrofia muscular que es más aparente que real,

gigantismo moderado con rasgos acromegaloides y genitales externos grandes. Suele ir acompañado de déficit psicomotor en grado variable, hiperlipemia (con xantomas eruptivos e incluso pancreatitis) e hiperglucemia no cetósica, con resistencia a la insulina o incluso diabetes mellitus y acantosis pigmentaria¹⁸³ (Fig. 21.9).

Figura 21.9.

Lipodistrofia de Berardinelli en un varón de 8 años de edad. Nótese la pérdida del tejido graso subcutáneo y los rasgos acromegaloides. (Cortesía de la Dra. Victoria del Castillo. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Pediatría.)



Fuente: Manuel Poreba, L. Audi, M. Bueno, R. Calzada, F. Cassorla, C. Diéguez, A. Ferrández, J. J. Heinrich, R. Lanas, M. Moya, R. Sandrini, R. Tojo: Tratado de endocrinología pediátrica, 4e; www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

También puede aparecer infiltración grasa del hígado, que ocasiona cirrosis y varices esofágicas.

Produce aumento de la velocidad de crecimiento (asociada a apetito voraz), que produce estatura alta proporcionada; pero debido a que la edad ósea se encuentra adelantada, se produce una pubertad temprana, por lo que la estatura final puede situarse en los límites normales. En un número considerable de pacientes se presenta piel oscura, hirsutismo y venas superficiales visibles^{184, 185}.

Obesidad

La obesidad exógena se asocia con un crecimiento esquelético rápido y un inicio temprano de la pubertad, de manera tan característica que el niño con obesidad y talla baja debe ser evaluado en búsqueda de patología genética o endocrina. La talla final, sin embargo, es normal para la talla familiar¹⁸⁶.

En el paciente obeso la liberación de GH es inversamente proporcional al exceso de peso, y se ha demostrado que tanto la concentración basal de GH como la respuesta al estímulo de su secreción con arginina, hipoglucemia insulínica, [clonidina](#), LHRH y levodopa están disminuidas y se normalizan cuando disminuye el peso. Se han propuesto mecanismos para esta disminución de GH: mayor depuración, disminución de la síntesis y secreción, exceso del tono somatostatinérgico, efecto inhibitor de los ácidos grasos libres a nivel hipofisario, así como hiperinsulinemia. Se ha demostrado que la administración de [piridostigmina](#) (un inhibidor de la colinesterasa) normaliza la respuesta de GH a GRH, debido al aumento de sensibilidad de las células somatotropas hipofisarias al IGF-I y a la disminución del tono colinérgico¹⁸⁷⁻¹⁹².

Por otro lado, los niveles de IGF-I y de IGFBP-3 son significativamente más altos en obesos prepúberes que en los púberes, probablemente debido a una hipernutrición crónica que aumenta las concentraciones de insulina, como consecuencia de lo cual aumentan los niveles de IGFBP-1. Sin embargo, a partir de la pubertad, en la fase de postabsorción se constata disminución de GH, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 e IGF-I total, con aumento del IGF-I libre, en comparación con sujetos delgados, lo que se ha interpretado como una adaptación compensadora al hiperinsulinismo. En función de esta adaptación, el aumento de las concentraciones hepáticas de insulina durante la noche suprime la producción hepática y la secreción de IGFBP-1, y causa un incremento de IGF-I libre, que disminuye los niveles de GH por retroalimentación negativa y ocasiona una disminución transitoria del IGF-I total y del IGFBP-3¹⁹³⁻¹⁹⁷.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B

Es un trastorno debido a una mutación en el gen que codifica el receptor de tirosina quinasa en el cromosoma 10 (10q11.2). Mutaciones en este gen también causan carcinoma medular de tiroides de tipo familiar, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A y algunos casos de enfermedad de Hirschsprung¹⁹⁸.

Existe una combinación de feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y neuromas mucosos. Muchos pacientes presentan una apariencia marfanoide con talla alta, y labios prominentes, tórax excavado, cifosis, lordosis, escoliosis, hiperlaxitud articular, debilidad de los músculos proximales de las extremidades, lesiones nodulares en la lengua, laringe y membranas mucosas intestinales, y párpados antevertidos. También puede asociarse con escoliosis, debilidad muscular y ganglioneuromatosis (desde la boca hasta el colon) que ocasiona estreñimiento, diarrea o dificultades para la alimentación¹⁹⁹ ([Fig. 21.10](#)).

Figura 21.10.

Varón de 8 años de edad con talla alta, hábito marfanoide y neuromas en lengua. Se confirmó la existencia de neoplasia endocrina múltiple tipo 2B con carcinoma medular de tiroides.



Fuente: Manuel Pombo, L. Audi, M. Bueno, R. Calzada, F. Cassorla, C. Dóñez, A. Ferrández, J. J. Heinrich, R. Lanes, M. Moya, R. Sandrini, R. Tojo: *Tratado de endocrinología pediátrica*, 4e; www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Resistencia a estrógenos y deficiencia de aromatasa

La descripción reciente de talla alta y epífisis abiertas, resultante de una mutación del receptor para estrógenos en un varón con maduración sexual normal, resalta la importancia de los estrógenos en la promoción del cierre epifisario y la terminación del crecimiento normal del esqueleto²⁰⁰.

La deficiencia de estrógenos debida a la mutación del gen de la aromatasa (CYP19) no afecta a la maduración sexual ni al desarrollo de la pubertad, pero como no se produce estirón puberal, el crecimiento continúa hasta la vida adulta, alcanzándose estaturas muy elevadas en ambos sexos. Existe intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo, alteraciones en el perfil de lípidos y osteoporosis de presentación temprana en ambos sexos. Las mujeres

presentan virilización puberal y desarrollo de ovarios poliquísticos debido al exceso de gonadotropinas hipofisarias y andrógenos. De lograrse una gestación, existe virilización tanto de la madre como del feto, que será más evidente en el feto femenino, el cual puede presentar franca ambigüedad de genitales²⁰¹.

Síndrome de Beal

Es un trastorno autosómico dominante, con un fenotipo parecido al del síndrome de Marfan pero que, además de la cardiopatía y la aracnodactilia (86%), presenta camptodactilia (78%), desviación cubital de los dedos, contracturas articulares múltiples —particularmente a nivel de rodillas (81%), codos (86%) y cadera (26%)—, cifoescoliosis acusada (46%), cuello corto, metatarso varo, pie equinovaro (32%) y pabellones auriculares grandes y “arrugados”. Se debe a alteraciones en la fibrilina 2, codificada por la región cromosómica 5q23-31^{202, 203}.

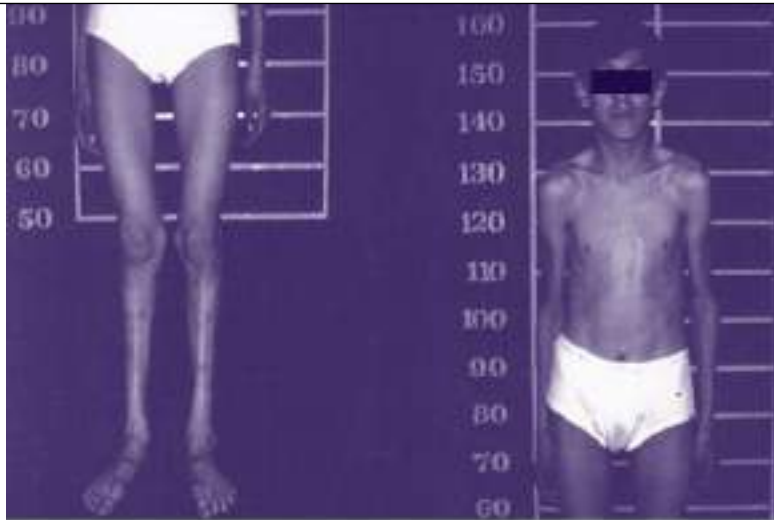
Síndrome de Marfan

Se trata de una enfermedad autosómica dominante con variabilidad de expresión, aunque hasta el 25-30% de los casos son esporádicos. Tiene una incidencia de un caso por cada 10 000 nacidos vivos, y se ha sugerido que tanto Abraham Lincoln como Niccolò Paganini lo padecían. Es un trastorno del tejido conectivo debido a alteraciones en el gen de la fibrilina, una proteína glicosilada de 350 kDa que, junto con otras proteínas, contribuye a la constitución y estabilización de las microfibrillas de la matriz extracelular. El gen FBN1, de 110 kilobases, tiene 56 exones, contiene un dominio N-terminal similar al factor de crecimiento de tipo epidérmico y varios sitios que conforman puentes disulfuro a través de residuos de [cisteína](#), y se localiza en el brazo largo del cromosoma 15 (15q15-21.3). La mayoría de las alteraciones identificadas se deben a mutaciones aisladas que afectan a la región que contiene [cisteína](#), y sólo las formas neonatales muy graves presentan mutaciones en el dominio aminoterminal²⁰⁴.

El síndrome se presenta desde el nacimiento y se caracteriza por talla alta (con media de 191 cm en varones y 175 cm en mujeres), extremidades largas y aracnodactilia. Muchos de estos pacientes presentan defectos cardiovasculares congénitos y progresivos, particularmente prolapso mitral y dilatación de la aorta ascendente, que a veces puede ir acompañado de aneurisma disecante, no siempre detectado en la exploración física, por lo que es conveniente descartarlo mediante ecografía. Poseen muy poca grasa corporal, hipotonía muscular y laxitud articular. El 60% presentan escoliosis, cifosis, tórax excavado o en quilla y pie plano. La cara es estrecha, el paladar es ojival y los dientes se superponen. Desde la infancia existe miopía grave, escleróticas azules y subluxación del cristalino, que puede ocasionar glaucoma agudo si la lente se desplaza hacia la cámara anterior del ojo. El desarrollo psicomotor es normal^{205, 206} ([Fig. 21.11](#)).

Figura 21.11.

Varón de 13 años de edad con talla alta, aracnodactilia, escasa grasa corporal, hipotonía muscular, laxitud articular, escoliosis, cifosis, tórax excavado, cara estrecha, miopía grave, escleróticas azules y subluxación del cristalino, en quien se diagnosticó síndrome de Marfan. (Cortesía de la Dra. Victoria del Castillo. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Pediatría, México.)



Fuente: Manuel Pombo, L. Audi, M. Bueno, R. Calzada, F. Casarola, C. Dróquez, A. Fernández, J. J. Heinrich, R. Lanas, M. Moya, R. Sandrini, R. Tojo: Tratado de endocrinología pediátrica, 4e; www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

La forma neonatal grave muestra una longitud considerablemente grande en el momento del nacimiento, y la mortalidad es muy elevada en el primer mes de vida debido a las complicaciones cardíacas²⁰⁷.

Frecuentemente, al iniciarse la pubertad aparecen estrías a la altura de la columna lumbar, en ángulo recto con el crecimiento vertical del esqueleto, y puede haber herniación de la duramadre, que ocasiona compresión de las raíces nerviosas.

Aunque la envergadura es más larga que la estatura, la sospecha diagnóstica se debe establecer en un individuo con estatura cercana al percentil 97, siempre y cuando su envergadura sea más de 8 cm superior a la estatura, ya que esta desproporción sólo se observa en el 5% de los individuos con talla alta constitucional²⁰⁸.

Para confirmar el diagnóstico de síndrome de Marfan cuando no existen antecedentes familiares de talla alta, es necesario que estén presentes defectos cardíacos u oculares²⁰⁹.

Para considerar que el sistema esquelético se encuentra afectado, deben existir por lo menos dos criterios mayores o uno mayor y dos menores. Los criterios mayores para el diagnóstico son: tórax excavado o en quilla que requiere cirugía, disminución de la relación entre el segmento superior e inferior o envergadura-talla mayor de 1:05, signos de la muñeca y del pulgar, escoliosis de más de 20° o espondilolistesis, disminución de la extensión del codo (<170°), pie plano y protrusión o dislocación del acetábulo. Son criterios menores: tórax excavado leve o moderado, articulaciones con hiper movilidad, paladar ojival con apiñamiento de dientes, dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos y fisuras palpebrales antimongoloides.

Existe compromiso ocular cuando se encuentran dos criterios menores (córnea plana, aumento en la longitud axial del globo ocular, iris hipoplásico y miosis), además del único criterio mayor: subluxación de cristalino, habitualmente hacia arriba con defectos en el ligamento suspensorio.

Los criterios cardiovasculares mayores son dilatación de la aorta ascendente con o sin reflujo aórtico y disección de la aorta ascendente, en tanto que son criterios menores el prolapso de la válvula mitral, dilatación de la arteria pulmonar antes de los 40 años, calcificación del anillo mitral antes de los 40 años y dilatación o disección de la aorta torácica descendente o de la aorta abdominal. La afectación cardiovascular se establece ante la presencia de cualquiera de los criterios menores o por lo menos de uno mayor.

No existen criterios mayores que determinen la afectación pulmonar; se considera criterio menor el pneumotórax espontáneo.

La afectación de la piel y tegumentos requiere por lo menos un criterio menor (estrías no asociadas con cambios bruscos en el peso o hernias recurrentes o incisionales), en presencia de ectasia de la duramadre lumbosacra.

No existe tratamiento específico, por lo que la conducta más adecuada es vigilar la escoliosis para definir el momento en el que se requiere tratamiento ortopédico o quirúrgico. El aneurisma de la aorta, principal causa de muerte, puede presentarse a cualquier edad y, por tanto, se debe

vigilar durante toda la vida. Se ha intentado el uso de betabloqueantes para retrasar el ensanchamiento de la aorta que precede al desarrollo del aneurisma, pero su utilización en niños se asocia frecuentemente con alteraciones del sueño y letargia acentuada. Si mediante ecocardiografía se detecta que la raíz de la aorta tiene un diámetro superior a los 5 cm, está indicada la corrección quirúrgica mediante el procedimiento de Bentall. Durante la infancia es más frecuente encontrar prolapsos mitral que dilatación aórtica, el cual ocasiona insuficiencia mitral en la vida adulta, aunque también se ha descrito insuficiencia de la válvula aórtica²¹⁰.

Dado que la luxación del cristalino puede producir glaucoma, es necesario un control oftalmológico periódico.

Estos pacientes pueden sufrir pneumotórax por ruptura de una bulla pulmonar, así como apneas obstructivas durante el sueño, causa de la sensación de cansancio que habitualmente se atribuye a los problemas cardíacos, por no pensar que aunque son delgados pueden presentar apneas nocturnas²¹¹.

Síndromes con aracnodactilia

Comprenden un conjunto de enfermedades hereditarias caracterizadas por alteración del tejido conjuntivo y que comparten un hábito marfanoide con talla alta, extremidades finas, cara alargada y aracnodactilia²¹².

El diagnóstico suele ser clínico y se basa en determinar el índice metacarpiano (cociente de longitud media de 2º y 5º metacarpianos y la media de su anchura en el punto central), que en individuos normales es menor de 7.9 y en estos pacientes es siempre superior a 8.5²¹³.

Sin embargo, la aracnodactilia es un rasgo clínico presente en la osteogénesis imperfecta, la distrofia miotónica, el síndrome de Ehlers-Danlos, e incluso más de la mitad de los pacientes con talla alta familiar la presentan, con una considerable superposición respecto al índice metacarpiano de los afectados por síndrome de Marfan²¹⁴.

Entre las entidades que deben diferenciarse con el síndrome de Marfan están la homocistinuria y otros síndromes caracterizados por aracnodactilia y laxitud articular:

- a. Síndrome de Archard: laxitud articular, braquicefalia y retraso mental²¹²,
- b. Síndrome marfanoide con hipermovilidad: laxitud articular y cutis laxa²¹²,
- c. Aracnodactilia congénita: autosómica dominante, contracturas y orejas displásicas²¹²,
- d. Síndrome de Mirhosseini: laxitud articular, retraso mental y catarata²¹²,
- e. Síndrome de Lupian: ligado al X, laxitud articular, comunicación interauricular, macrocefalia, retraso mental y agenesia del cuerpo calloso^{150, 212},
- f. Síndrome de Frago: laxitud articular, retraso mental y facies anormal²¹⁵,
- g. Síndrome de Luján: recesivo ligado al X, con retraso mental y alteraciones en el lenguaje²¹⁶,
- h. Síndrome de Houlston: autosómico recesivo, retraso psicomotor, microcefalia, glomerulonefritis y leucemia²¹⁷,
- i. Síndrome de Saúl: recesivo ligado al X (?), convulsiones, pupilas ectópicas y retraso mental²¹⁸,
- j. Síndrome de Furlong: camptodactilia, craneosinostosis, insuficiencia mitral y estatura normal²¹⁹, y
- k. Síndrome de Tamminga: contracturas congénitas y leucodistrofia²²⁰.

Síndrome de Proteus

Debe su nombre a que las manifestaciones varían considerablemente, y aunque puede presentarse talla alta, es más frecuente observar hipercrecimientos locales debidos a mutaciones somáticas de un factor local de crecimiento que produce proliferación tisular. La afección

generalizada es letal, por lo que los individuos afectados deben ser considerados mosaicos. Se piensa que el famoso “hombre elefante” podría haber padecido esta alteración, y no neurofibromatosis²²¹.

Aun cuando puede confundirse con el síndrome de Klippel-Trenauney-Weber, los pacientes presentan, a partir del primer año de vida, macrodactilia y un engrosamiento verrucoso o cerebriforme de las plantas de los pies, que se considera patognomónico de la entidad. A menudo presentan también dolicocefalia, cara larga, fisuras palpebrales antimongoloides, ptosis y narinas antevertidas. Puede además cursar ocasionalmente con engrosamiento de los huesos del cráneo, nevos flameados de tipo no organoide, lipomas, ausencia regional de grasa, malformaciones vasculares venosas, capilares y linfáticas localizadas predominantemente en el tórax y el abdomen superior, hemihipertrofia, hiperostosis en el cráneo, defectos de angulación de las rodillas, escoliosis, dislocación de cadera, deformidades en valgo o hálux, clinodactilia, vértebras displásicas, nevos de tejido conectivo y una gran variedad de tumores benignos y anomalías cerebrales²²².

El cuadro tiende a autolimitarse al término de la pubertad, pero en los siguientes años se presenta un aumento de la morbilidad por estenosis espinal con secuelas neurológicas, enfermedad pulmonar enfisematosa quística, tumores de sistema nervioso central, abscesos y embolismo pulmonar²²³.

Síndrome XXX

Las niñas con un cariotipo 47XXX son a menudo más altas de lo esperado para su familia, aunque su estatura se sitúa dentro de los percentiles de población normales, con talla final media de 172 cm. Su fenotipo es completamente femenino, el coeficiente intelectual es normal aunque menor que el de sus hermanos (media de 85 a 90), el desarrollo puberal y la fertilidad son normales y sus proporciones corporales no son eunucoideas. Sin embargo, es frecuente encontrar retraso en el desarrollo motor y problemas de coordinación, de comprensión verbal y de expresión del lenguaje²²⁴.

Dentro del fenotipo destaca ligera hipoplasia mediofacial, fisuras palpebrales mongoloides, hipertelorismo ocular moderado, epicanto y micrognatia ligera. Ocasionalmente existe clinodactilia del quinto dedo, sinostosis radioulnar y disminución de las crestas digitales en los dedos. Con menor frecuencia se presentan alteraciones en el electroencefalograma, con o sin crisis convulsivas, y ventriculomegalia cerebral moderada.

La prevalencia es de 1:1000 y se ha relacionado con la edad avanzada de los padres en el momento de la concepción²²⁵.

Síndrome de Klinefelter

Se debe a la falta de disyunción del cromosoma Y por error tipo I de la meiosis paterna (con mayor cantidad de espermatozoides XY conforme aumenta la edad) en el 50% de los casos, error tipo I (en hijos de madres añosas) o tipo II de la meiosis materna o error de la mitosis poszigótica en el 50% restante. Tiene una prevalencia de 1:1000 nacidos vivos, y se caracteriza por talla elevada desde la infancia, con una talla final superior frecuentemente al percentil 75 de la población^{226, 227}.

El cariotipo 47XXY es el más frecuente, pero pueden presentarse otras variantes, como los mosaicismos XXY/XY, que tienen un mejor pronóstico para la función testicular, y la fórmula cromosómica XXYY, que cursa con mayor retraso mental y problemas de comportamiento.

Es la causa genética más frecuente de hipogonadismo e infertilidad y se presenta en 1 de cada 500 varones. Los afectados presentan un coeficiente intelectual promedio de entre 85 y 90, con mejor desempeño verbal que funcional, problemas en la pronunciación y expresión del lenguaje, dificultades para lectura comprensiva, tremor de intención (20-50%), problemas de comportamiento por inmadurez, inseguridad y evaluación de prioridades, así como tendencia al comportamiento antisocial, sobre todo en los casos en que existe retraso intelectual²²⁸.

Las proporciones eunucoideas son más acentuadas cuanto mayor es la estatura, y es frecuente el desarrollo de acné nódulo quístico durante la pubertad. Pueden aparecer algunas alteraciones esqueléticas como sinostosis radiocubital, clinodactilia del quinto dedo y frecuente taurodontismo (pulpa grande con superficie pequeña de las piezas dentales)²²⁹.

Durante la infancia el pene y los testículos pueden ser pequeños, y si bien la mayoría de los individuos inician espontáneamente la pubertad, rápidamente muestran disminución de la producción de **testosterona**, con una longitud testicular que es inferior a 2.5 cm. Cuando la función testicular es normal los niveles de **testosterona** se mantienen en niveles fisiológicos, pero habitualmente las concentraciones plasmáticas se encuentran muy disminuidas (50% con respecto a lo normal) y puede existir disespermatogénesis, con una relación directa de su gravedad con la hialinización y fibrosis de los túbulos seminíferos con la elevación de las gonadotropinas. Una tercera parte de los pacientes presenta ginecomastia puberal

persistente y en más del 50% la virilización es incompleta²³⁰.

Con menor frecuencia se observa criptorquidia, hipospadias, pubertad precoz central, escoliosis, diabetes mellitus (8%), bronquitis crónica, ataxia de leve a moderada, lesiones ulcerativas de la piel sobre la cara anterior de las piernas, varices, trombosis de venas profundas, tumores extragonadales de células germinales entre los 15 y 30 años de edad, cáncer de mama (20 veces más frecuente que en la población general), cáncer pulmonar, osteoporosis y enfermedades autoinmunitarias²³¹.

El diagnóstico se establece mediante el cariotipo, pero se aconseja no alarmar a los familiares ni al paciente, sobre todo cuando se llega al diagnóstico de manera casual, ya que el seguimiento de un grupo de estos niños no demostró ninguna alteración de conducta en los primeros 12 años de la vida²³².

Los pacientes con cariotipo 48XXYY y 49XXXXY suelen ser muy altos en la infancia, con predominio del segmento distal; habitualmente presentan hialinización de los túbulos seminíferos y desarrollo testicular insuficiente. Como la pubertad no es completa, tardan más tiempo en alcanzar la talla final y, por tanto, sobrepasan la talla media familiar²³³.

Síndrome de cromosoma X frágil

Trastorno ligado al cromosoma X y que se debe a la expansión de la repetición del trinucleótido CGG (entre 54 y 200 en los varones y mujeres con premutación y más de 200 en los afectados, en contraste con las 6 a 54 que se observan en individuos normales), en la región promotora del gen FMR1 localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq27.3)²³⁴.

Las mujeres portadoras tienen un 20% más de riesgo de presentar fallo ovárico precoz asociado a trastornos afectivos y ansiedad, y los varones con premutación evidencian ansiedad progresiva, deficiencias en la ejecución de funciones y tremor de tipo cerebelar²³⁵.

Aunque la hija de un varón con premutación no tendrá ningún riesgo de presentar el síndrome, el hijo de ésta tiene un 50% de posibilidades de padecerlo, en tanto que cada hija de una mujer con premutación tiene 15 a 30% de probabilidades de estar afectada (dependiendo del número de repeticiones CGG)²³⁶.

La prevalencia de la enfermedad es de un caso por cada 3 717 a 8 918 recién nacidos, pero en estudios de individuos con retraso mental es del 5.9% para varones y del 0.3% para mujeres²³⁷.

La velocidad de crecimiento aumenta de manera progresiva pero ligera en los primeros años de edad, situando al paciente poco a poco por encima del percentil familiar, y la asociación de este patrón de crecimiento con retraso motor y del aumento del volumen testicular debe ser suficiente para establecer la sospecha diagnóstica. El cráneo es grande desde los primeros años de la vida, y conforme aumenta la edad y se acerca el inicio de la pubertad, se aprecia un aumento lento pero constante del prognatismo, ensanchamiento del puente nasal, pabellones auriculares grandes con cartílago de consistencia disminuida, pliegues epicánticos, apiñamiento de dientes y prominencia del frontal²³⁸.

Con menor frecuencia pueden presentarse nistagmo, estrabismo, epilepsia, miopía, hipotonía, hiperflexibilidad de dedos, cutis laxa leve, tortícolis, tórax excavado, cifoescoliosis, pies planos, paladar hendido submucoso, prolapso de la válvula mitral y dilatación de la aorta.

El coeficiente intelectual oscila entre 30 y 55 (30-50% en mujeres y 50-70% en varones), pero puede ser superior e incluso límite, y el perfil psicológico muestra falta de atención, comportamiento hiperactivo, inestabilidad emocional, características autistas (60%) tales como morderse las manos o moverlas de manera oscilatoria (60%), mantener poco contacto visual (90%), falta de desarrollo de lenguaje en los casos de retraso acusado o tener un lenguaje desorganizado caracterizado por repetición de frases cortas en sujetos con mayor coeficiente intelectual²³⁹.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ENFOQUE

En un porcentaje importante de pacientes, la sospecha etiológica puede establecerse por la presencia de un fenotipo característico o sugestivo. En caso de duda, es conveniente realizar un abordaje sindrómico que permita definir el tipo de estudios complementarios necesarios para confirmar el diagnóstico y así proporcionar un tratamiento específico, cuando éste existe, y consejo genético en los casos que lo requieran.

El primer paso de importancia es definir si la talla elevada se expresó ya en el momento del nacimiento o durante la vida posnatal, ya que la etiología difiere de manera casi absoluta entre los dos grupos.

EVALUACIÓN EN EL PERÍODO NEONATAL (FIG. 21.12)

Figura 21.12.

Algoritmo de enfoque de los pacientes con talla alta al momento del nacimiento.



Fuente: Manual Femia, L., Audi, H., Basso, R., Calzade, F., Cassorla, G., Delgado, A., Ferrández, J., J. Hemrich, R., Larios, M., Novas, R., Sandrini, R.; Tjot: Tratado de embriología pediátrica, 4a ed. www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Ante un recién nacido con talla alta, se debe descartar en primer lugar la existencia de hipoglucemia, debido a sus posibles repercusiones sobre morbilidad y mortalidad, y sólo posteriormente realizar el resto del estudio diagnóstico.

1. Existe hipoglucemia neonatal

En los pacientes con longitud aumentada al nacer, la causa más frecuente de consulta con el especialista es la hipoglucemia de difícil control, que se hace evidente en las primeras horas de la vida. Ya sea que esta complicación esté presente o sólo se consulte por la talla alta del recién nacido, se debe descartar el síndrome de Beckwith-Wiedemann o que se trate de un hijo de madre diabética.

- Debe investigarse tanto la presencia de diabetes mellitus durante la gestación como la existencia de manifestaciones sugestivas, ya que no en todos los casos puede haberse establecido el diagnóstico. Cuando este antecedente es positivo, es muy probable que se trate de un hijo de madre diabética.
- Cuando no hay antecedente de diabetes gestacional pero el perímetro cefálico es normal, aun cuando parece pequeño para la talla, y existe hepatomegalia sin nefromegalia, hipocalcemia o policitemia, hay que pensar que se trata de un hijo de madre diabética no diagnosticada.
- Ante la ausencia de diabetes gestacional y la presencia de perímetro cefálico grande y armónico con la talla, macroglosia, onfalocelo, hepatomegalia y nefromegalia, hemihipertrofia o fisuras en los lóbulos de las orejas, el diagnóstico más probable es el de síndrome de Beckwith-Wiedemann. En estos casos, además del control de la hipoglucemia, deben descartarse neoplasias, particularmente tumor de Wilms. Cuando no hay macroglosia ni onfalocelo, deberá sospecharse síndrome de Perlman.

2. El peso es bajo para la talla

Excepto en el síndrome de Marshall, y ocasionalmente en el de Sotos, los casos de talla alta neonatal presentan un peso armónico con la longitud corporal, a menos que haya existido retraso de crecimiento intrauterino disarmónico por alteraciones nutricionales graves en el último trimestre de la gestación.

- Si el paciente presenta un perímetro cefálico normal, el diagnóstico más probable es el de síndrome de Marshall, y de manera obligada se deben descartar atresia de coanas y alteraciones pulmonares.
- Si, por el contrario, existe macrocefalia y dolicocefalia, es muy probable que se trate de un síndrome de Sotos.

3. El perímetro craneal es grande y la edad ósea se encuentra adelantada

Se debe diferenciar entre los síndrome de Beckwith-Wiedemann, Sotos y Weaver-Smith. El primero puede cursar con hipoglucemia neonatal grave, en tanto que los otros dos no presentan esta complicación.

- Si el paciente presenta hipertensión, diámetro bifrontal grande y occipucio plano (cara redonda), orejas grandes, micrognatia, pulpejos prominentes con uñas pequeñas, camptodactilia y clinodactilia, el diagnóstico más probable es el de síndrome de Weaver-Smith.
- Si existe macrodolicocefalia y la cara es tosca, debe descartarse el síndrome de Sotos.

4. El perímetro craneal es grande y la edad ósea es normal o está retrasada

- Si el paciente presenta obesidad, nistagmo o coloboma, es muy posible que se trata de un síndrome de Momo. Habitualmente la edad ósea se encuentra retrasada.
- Si la edad ósea es normal y el paciente presenta megaencefalia, lipomas, hemangiomas múltiples y máculas pigmentadas en el pene, se debe establecer el diagnóstico de síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y descartar la existencia de pólipos en el íleon terminal y colon.

5. El perímetro craneal es normal y no existe hipoglucemia neonatal

Si el peso es bajo, deberá pensarse en un síndrome de Marshall, y en caso contrario en:

- Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, caracterizado por labios gruesos, efélides peribucales y una depresión en la línea media del labio inferior, tórax excavado, escoliosis, hernia umbilical o inguinal, hepatoesplenomegalia y polidactilia postaxial. Se debe descartar cardiopatía congénita.
- Síndrome de Nevo, que presenta hipotonía generalizada, edad ósea avanzada, cifoescoliosis grave y edema de las manos, con dedos afilados y muñecas en péndulo.

6. Existe talla alta pero no dismorfias

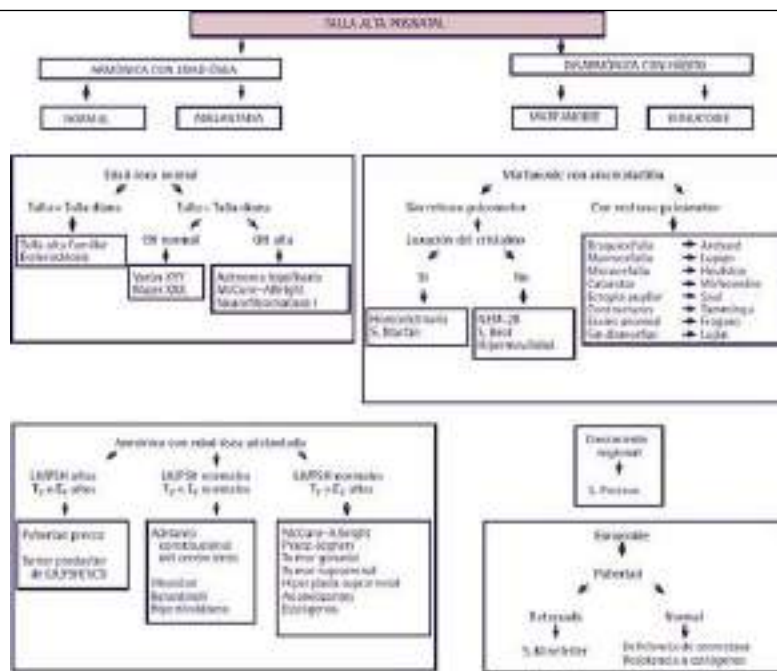
Cuando no se identifican dismorfias ni alteraciones funcionales, es probable que nos encontremos ante un caso de talla alta familiar, aunque por lo general estos niños presentan un crecimiento intrauterino normal y expresan la talla alta sólo en la vida posnatal.

EVALUACIÓN EN EL PERÍODO POSNATAL

En el período posnatal el estudio es más complejo, debido a que se tienen que descartar variantes normales del crecimiento, que pueden compartir algunas características con las entidades patológicas. Por eso, el análisis de la curva de crecimiento, los antecedentes familiares y la predicción de talla final tienen un papel importante en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento²⁴⁰ (Fig. 21.13).

Figura 21.13.

Algoritmo de enfoque de los pacientes con talla alta posnatal.



Se han desarrollado varios métodos para calcular la talla final, siendo los más conocidos los de Tanner y Bayley-Pinneau, que utilizan a la edad ósea como un indicador del grado de maduración esquelética. El primero usa una metodología desarrollada por el autor, en tanto que el segundo utiliza el atlas de Greulich y Pyle; pero dado que ambos métodos están basados en escalas discontinuas, existe una gran variabilidad entre estudios y dentro de un mismo estudio²⁴²⁻²⁴⁶.

Por otro lado, cuando existe talla alta patológica, la predicción de talla final es menos segura, ya que los estándares se realizan con población sana. Particularmente para talla alta familiar, las diferencias entre la estatura predicha y la alcanzada a los 25 años varían considerablemente según el método utilizado, si bien todos son más precisos para mujeres que para varones. Así, por ejemplo, con el método de Bayley-Pinneau se produce una sobrestimación de 2.8 ± 3.6 cm en los varones y 0.5 ± 2.7 cm en las mujeres. Con el método de Tanner y Whitehouse el margen de error es de -0.9 ± 4.8 cm y -0.8 ± 3.1 cm, respectivamente, y con una metodología basada en un modelo informatizado denominado CASAS, el error es de -1.7 ± 4.2 y -0.7 ± 3.2 cm, respectivamente. Probablemente el método más sencillo para predecir la talla final en individuos con talla alta sea extrapolar la desviación estándar de talla a la edad ósea (Greulich y Pyle), con lo que el error absoluto de una predicción individual varía de 2.3 a 5.3 en varones y de 1.9 a 3.7 cm en mujeres^{247, 248}.

De Wall ha propuesto una fórmula para cada sexo, y de este modo la predicción de estatura final es -1.4 ± 3.2 cm en varones y -0.5 ± 3.1 cm en mujeres. Utiliza la talla actual del paciente (T), la talla diana familiar (TD), la edad cronológica (EC) y la edad ósea (EO) de acuerdo con el método de Greulich y Pyle. La variación estándar residual es de 2.6 cm²⁴⁹.

Una vez calculada la estatura final, un enfoque diagnóstico sencillo se basa en el análisis de la proporcionalidad corporal (armónica, marfanoide o eunucoide), la velocidad de crecimiento, la edad ósea y la presencia de características sexuales.

1. Las proporciones corporales son armónicas y la edad ósea es normal

Al evaluar las radiografías es necesario determinar si existe un incremento de la densidad ósea, ya que en tal caso deberá descartarse la existencia de esclerostosis.

- Si la estatura del niño se sitúa dentro del percentil esperado para la talla diana familiar, y la velocidad de crecimiento es normal, el diagnóstico más probable es el de talla alta familiar.
- Cuando la estatura es superior a la esperada para la familia y la velocidad de crecimiento se encuentra acelerada, será necesario analizar las concentraciones séricas de GH basal, IGF-I, IGFBP-3, e incluso determinar la excreción urinaria de GH. Si existe la sospecha de hipersecreción de

GH, se puede realizar una prueba de inhibición mediante la administración oral de glucosa, aunque en los niños esta prueba produce a menudo resultados ambiguos. Recuérdese que en los primeros 4 años de la vida y durante la pubertad, los pacientes con talla alta familiar presentan una velocidad de crecimiento acelerada, y que un porcentaje elevado de estos niños pueden expresar una secreción hipofisaria de GH que recuerda al cuadro bioquímico acromegálico. Por ello se recomienda observar la velocidad de crecimiento durante un período de 3 a 6 meses y, en caso de sospecha, realizar estudios de imagen, particularmente RM, para descartar adenomas de menos de 3 mm de diámetro, o bien determinar receptores para [somatostatina](#) con Octreoscan, que permiten identificar prácticamente todos los tumores carcinoides secretores de GHRH²⁵⁰. Si se demuestra hipersecreción de GH, deberá descartarse adenoma hipofisario, neurofibromatosis de tipo I y síndrome de McCune-Albright, aunque en ocasiones no están presentes todos los elementos clínicos característicos.

- c. Si las determinaciones de GH, IGF-I e IGFBP-3 arrojan valores normales para la edad, es conveniente realizar un cariotipo para descartar polisomías del X en mujeres y del Y en varones.

2. Las proporciones corporales son normales pero la edad ósea se encuentra adelantada

Es necesario determinar las concentraciones séricas de gonadotropinas hipofisarias y esteroides gonadales. Además, es indispensable descartar la utilización de andrógenos con acción anabólica, ya que cuando se realiza un perfil hormonal es posible que no se detecte la presencia de éstos si no se solicita de manera específica su búsqueda.

Aunque es muy difícil que un paciente con hipertiroidismo solicite atención médica por talla alta, es posible que exista una velocidad de crecimiento acelerada y una edad ósea adelantada. Recuérdese que los pacientes con síndrome de McCune Albright pueden mostrar hipertiroidismo e hipergonadismo, además de talla alta.

- a. Si los esteroides gonadales y las gonadotropinas hipofisarias se encuentran en niveles fisiológicos para la edad y se demuestra que el pronóstico de talla final se encuentra dentro de lo esperado para las características familiares, y que existen antecedentes de un patrón de maduración rápido con tallas finales normales en uno o más familiares directos, se puede diagnosticar aceleración constitucional del crecimiento.
- b. Si las concentraciones de [testosterona](#) o [estradiol](#) se encuentran elevadas, pero las gonadotropinas hipofisarias son prepuberales, se establece el diagnóstico sindrómico de pseudopubertad precoz, y es obligado descartar los síndromes de McCune-Albright y de Peutz-Jeghers. En caso de que no se demuestren estas enfermedades, en las mujeres deberán estudiarse la posibilidad de quistes ováricos, tumores ováricos o suprarrenales y exposición a estrógenos. En los varones las causas más frecuentes son la hiperplasia suprarrenal congénita, la testotoxicosis, los tumores testiculares y suprarrenales y la exposición a andrógenos.
- c. Si los esteroides gonadales y las gonadotropinas hipofisarias se encuentran elevados, el diagnóstico más probable es pubertad precoz verdadera, y deben descartarse neoplasias supraselares y tumores productores de gonadotropinas (hepatoblastoma, teratomas, coriocarcinoma y disgerminomas).
- d. Si existe ausencia de tejido subcutáneo e hipertrofia muscular, debe establecerse el diagnóstico de lipodistrofia de Berardinelli, y es obligado descartar la existencia de hiperlipidemia e hiperglucemia.

3. Aspecto marfanoide con aracnodactilia, sin retraso mental

Si la talla se encuentra próxima al percentil 97 y la envergadura supera en 8 cm a la estatura, se establece el diagnóstico sindrómico de hábito marfanoide, ya que esta desproporción sólo se observa en el 5% de los individuos con talla alta constitucional. El diagnóstico se complementa con la determinación de un índice metacarpiano superior a 8.5.

- a. Si existe subluxación del cristalino y la excreción urinaria de homocisteína se encuentra elevada, se hace el diagnóstico de homocistinuria, en tanto que si es normal es probable que nos encontremos ante un síndrome de Marfan, y se deberá estudiar una posible patología de la válvula mitral y de la aorta ascendente. Para establecer el diagnóstico de síndrome de Marfan cuando no existen antecedentes familiares de talla alta, es necesario que estén presentes defectos cardíacos u oculares. Recuérdese que un paciente con homocistinuria tiene un desarrollo normal en los primeros años de la vida, pero que luego puede presentar retraso psicomotor progresivo.
- b. Si no existe subluxación de cristalino pero sí neuromas mucosos en lengua y párpados y hay antecedentes familiares de tumores endocrinos,

de los cuales el carcinoma medular de tiroides es habitualmente el primero en aparecer, seguido por feocromocitoma, es obligada la determinación de **calcitonina** y la realización de estudios gammagráficos de tiroides ante la posibilidad de neoplasia endocrina múltiple 2B. Por otro lado, si el paciente presenta un hábito marfanoide acompañado de contracturas articulares múltiples, cifoescoliosis grave y pabellones auriculares grandes y “arrugados”, el diagnóstico es de síndrome de Beal; en tanto que si existe laxitud articular y piel laxa, corresponde a un síndrome marfanoide con hipermovilidad.

4. Aspecto marfanoide con aracnodactilia y retraso mental

Entre las entidades que deben diferenciarse están los síndromes caracterizados por laxitud articular:

- Si no se detectan otras anomalías asociadas, lo más probable es que se trate de un síndrome de Luján.
- Anormalidades del cráneo: el síndrome de Archard presenta braquicefalia, el de Lupian cursa con macrocefalia y agenesia del cuerpo calloso y el de Houlston, con microcefalia.
- Alteraciones oculares: la presencia de cataratas orienta hacia el síndrome de Mirhosseini, en tanto que la ectopia de pupilas se presenta sólo en el de Saul.
- Si el paciente presenta contracturas articulares deberá descartarse el síndrome de Tamminga; una facies anormal sugiere el síndrome de Fragoso.

5. Aspecto eunucoide

La envergadura más larga de lo esperado para la talla, con extremidades inferiores largas y tronco normal, se denomina aspecto eunucoide. En ocasiones es difícil diferenciar éste del hábito marfanoide, debido a que en ambos casos la envergadura puede ser superior en más de 8 cm a la estatura; un dato útil es que en los pacientes eunucoides habitualmente no existe aracnodactilia.

El hábito eunucoide se manifiesta sólo a partir de la edad en la que debe iniciar la pubertad, por lo que en la infancia los individuos afectados pueden mostrar una envergadura normal para la talla, y el único dato sugestivo es que las extremidades inferiores son largas, pero esto puede darse también en otras entidades e incluso puede ser normal.

- Cuando existe una maduración sexual retrasada, debe descartarse el síndrome de Klinefelter, que cursa con hipogonadismo hipergonadotropo, ginecomastia y atrofia testicular.
- Cuando la maduración sexual es normal, la etiología más probable es la resistencia a estrógenos o las alteraciones en el gen de la aromatasa, en cuyo caso debe evaluarse si existe intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo, alteraciones en el perfil de lípidos y osteoporosis de aparición temprana. Las mujeres presentan virilización puberal y ovarios poliquísticos.

6. Gigantismo regional

Un hipercrecimiento focalizado, acompañado de macrodactilia y engrosamiento verrucoso de las plantas de los pies, se considera patognomónico del síndrome de Proteus, y es obligado descartar tumores benignos y anomalías cerebrales.

TRATAMIENTO

El planteamiento terapéutico debe enfocarse al tratamiento o a la resolución de la causa cuando ésta es conocida, como en los adenomas hipofisarios, los tumores productores de hormonas sexuales o de gonadotropinas, la hiperplasia suprarrenal congénita, la pubertad precoz y el hipertiroidismo.

También es importante considerar que la talla excesiva puede producir problemas tanto físicos, del tipo de posturas cifóticas, como psicológicos por inadaptación social, fallo escolar, dificultad para encontrar ropa y calzado adecuados, etc. La corrección quirúrgica u ortopédica está indicada en los casos de gigantismos parciales o con dismorfias.

ADENOMAS HIPOFISARIOS

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección, pero la curación total no es frecuente, ya que cuando se diagnostican estos tumores, suelen tener un gran tamaño, están mal delimitados o predomina la hiperplasia. En estos casos la hipofisectomía debe ser muy amplia, a veces casi total, a pesar de lo cual los niveles de GH posquirúrgicos no siempre descienden, quedando como secuela un hipopituitarismo. Un resultado similar se obtiene cuando se utiliza radioterapia sola o asociada a la cirugía. Dada la corta edad de los pacientes el desarrollo de hipopituitarismo no es deseable y por ello se han ensayado tratamientos farmacológicos con [bromocriptina](#) y [octreotida](#).

Cuando no se observan imágenes definidas en la resonancia magnética nuclear, o si el tratamiento quirúrgico falla, se aconseja recurrir como primera opción a la [octreotida](#), y si no se llega a cifras de GH inferiores a 4 µg/L se puede añadir [bromocriptina](#) en dosis elevadas (27.5 mg/día), excepto en los pacientes con síndrome de McCune-Albright, que no responden a este medicamento²⁵¹⁻²⁵³.

La radioterapia no ha mostrado utilidad como tratamiento inicial de adenomas hipofisarios, por lo que, salvo que se considere imprescindible, debe posponerse²⁵⁴.

OTRAS CAUSAS DE TALLA ALTA

Pocas veces se requiere tratamiento, y en todo caso éste es de tipo estético, dirigido a reducir la talla final del individuo provocando una pubertad anticipada en forma artificial con hormonas sexuales. Se logra así el cierre de los cartílagos de crecimiento, y por eso su eficacia es mayor si se inicia entre los 9 y los 10 años de edad, sobre todo en las mujeres cuyo pronóstico de talla exceda 180 cm.

Los estrógenos disminuyen la secreción y actividad del IGF-I y aceleran la maduración ósea, tanto en los varones como en las mujeres. Su efecto es diferente en las epífisis de las piernas que en las del tronco, sobre todo cuando se utilizan en dosis elevadas; inicialmente aceleran la velocidad de crecimiento, pero después bloquean casi totalmente el crecimiento de las piernas, afectando mucho menos al segmento superior²⁵⁵.

La decisión de instaurar un tratamiento la deben tomar los padres y la paciente; el médico solamente debe sugerir el tratamiento en los casos extremos. Se han utilizado dosis de [estradiol](#) de entre 100 y 500 mg, o bien 0.3 a 0.5 mg/día de etinilestradiol, aunque recientemente se ha notificado que una dosis de 0.1 mg/día es tan eficaz como las anteriores. Los resultados son variables, obteniéndose reducciones en la predicción de talla de entre 3.5 y 7.3 cm. Una vez iniciado el tratamiento, debe vigilarse la progresión de la edad ósea, y constatar que ésta avanza 1.5 años por cada año de tratamiento transcurrido; también hay que vigilar la aparición de efectos secundarios como náuseas, exceso de peso, calambres en las piernas, pigmentación de areolas, galactorrea e incluso desarrollo de prolactinomas y metrorragia²⁵⁶⁻²⁶⁰.

En el varón se pueden utilizar dosis altas de [testosterona](#), y vigilar los efectos secundarios, como acné acusado, exceso de peso, edema y una disminución transitoria del volumen testicular. Los resultados son variables, y se ha publicado una reducción de talla desde 5.4 cm con 500 mg/m²/mes hasta 7.2 cm con 500 mg cada 15 días durante 6 meses^{261, 262}.

Un estudio realizado en pacientes con talla alta 10 años después de haber sido tratados para disminuir la talla final, que fueron comparados con un grupo similar que no recibió tratamiento, no mostró diferencias en características de los ciclos menstruales (a excepción de que un 5% de las mujeres tratadas tuvieron amenorrea durante 6 meses o más al suspender el tratamiento), ni en la progresión de 127 embarazos ni en la incidencia de neoplasias en las mujeres. En los varones tampoco se encontraron diferencias en la calidad del esperma, el volumen testicular ni los valores séricos de [testosterona](#), SHBG ni LH, pero la FSH, aunque en rangos normales, era más elevada en el grupo que había recibido tratamiento²⁶³.

En individuos con talla alta que no presentan un adenoma hipofisario, el tratamiento con [octreotida](#) durante 6 meses o durante 2 años utilizando una dosis nocturna, si bien disminuye los valores de GH y de IGF-I, desacelera la velocidad de crecimiento y no modifica la progresión acelerada de la edad ósea, por lo que logra restar sólo 4.9 cm en varones y 3.58 cm en mujeres al pronóstico inicial de talla final^{264, 265}.

Los casos de talla alta constitucional no se tratan, ya que su talla final habitualmente está dentro de los límites normales. En la hiperplasia suprarrenal congénita virilizante se debe frenar la secreción elevada de ACTH hipofisaria administrando cortisol, con lo que se evitará la virilización progresiva, o bien utilizar antiandrógenos. Si existe un tumor virilizante, éste debe ser resecado. En la pubertad precoz idiopática, la eficacia del uso de análogos de la LHRH para retrasar el desarrollo puberal dependerá de la edad en que se inicie el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mascie-Taylor CGN. Biosocial influences on stature. *J Biosoc Sci* 1991; 23:113–128. [PubMed: 1999442]
2. Sorva R, Tolppanen EM, Lankinen S *et al.* Growth evaluation: parental and child specific height standards. *Arch Dis Chil* 1989; 64:1483–1487.
3. Garralda MD. Evolution of human height. En: *Human growth: Basic and clinical aspects*. Hernández M, Argente J(eds). Amsterdam, Excerpta Médica, 1992:135–142.
4. Styne DM, McHenry H. The evolution of stature in humans. *Horm Res* 1993; 39:3–6. [PubMed: 8262490]
5. Humphreys LG, Davey YC, Park PK. Longitudinal correlation analysis of standing height and intelligence. *Child Dev* 1985; 56:1465–1478. [PubMed: 4075869]
6. Hensley WE, Cooper R. Height and occupational success: a review and critique. *Psyc Rep* 1987; 60:843–849.
7. Taesdale TW, Owen DR, Sornssen TIA. Intelligence and educational level in adults males at the extremes of stature. *Hum Biol* 1991; 63:19–30. [PubMed: 2004741]
8. Blyth DA, Simmons RG, Bulcroft R *et al.* The effect of physical development on self-image and satisfaction with body-image for early adolescent male. *Res Comm Mental Health* 1981; 2:43–73.
9. Brook-Gunn J, Warren MP. The psychological significance of secondary sexual characteristics in nine to eleven-year-old girls. *Child Dev* 1988; 59:1061–1069. [PubMed: 3168614]
10. Davies E, Furnham A. Body satisfaction in adolescent girls. *Br J Med Psych* 1986; 59:279–287.
11. Martin S, Housley K, McCoy H *et al.* Self-esteem of adolescent girls as related to weight. *Perc Mot Skills* 1988; 67:879–884.
12. Wilson PR. Percentual distorsion of height as a function of ascribed academic status. *J Soc Physicol* 1868; 74:97–102.
13. Muzzo S. Talla alta. En: *Manual de Endocrinología Pediátrica*. Beas F. (ed). Santiago, Mediterráneo, 1993:68–75.
14. Cohen MM. A comprehensive and critical assessment of overgrowth and overgrowth syndromes. *Adv Hum Genet* 1993; 18:181–303.
15. Wilson RS. Concordance in physical growth for monozygotic and dizygotic twins. *Ann Hum Biol* 1976; 3:1–10. [PubMed: 945035]
16. Sussane C. Genetics and environmental influence on morphological characteristics. *Ann Hum Biol* 1975; 2:279–288. [PubMed: 16431681]
17. Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology* 2002; 63:317–332. [PubMed: 12417786]
18. Bentov I, Werner H. IGF, IGF receptor and overgrowth syndromes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 1:352–360. [PubMed: 16437028]
19. Calzada León R. El hijo de madre diabética. En : *Tratado de diabetología* . Gómez PFJ, Rull JA(eds). México, Instituto Nacional de la Nutrición, 1997; 315–332.
20. Landon MB, Gabbe SG. Diabetes in pregnancy. *Med Clin North Am* 1988; 72:1493–1511. [PubMed: 3054364]
21. Bradley RJ, Nicolaides KH, Brudenell JM. Are all infants of diabetic mothers macrosomic? *Br Med J* 1988; 297:583–587.
22. Nieger R. Fetal macrosomia in the diabetic patient. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:138–150. [PubMed: 1544239]
23. Cowett RM, Schwartz R. The infant of the diabetic mother. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29:1213–1231. [PubMed: 7133794]

-
24. Coustan OP. Maternal insulin to lower the risk of fetal macrosomia in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:288–295. [PubMed: 1868636]
-
25. Miller E, Hare JW, Cloherty JP *et al*. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981; 304:1331–1333. [PubMed: 7012627]
-
26. Sadler TW, Hunter ES, Wynn RE *et al*. Evidence for a multifactorial origin of diabetes-induced embryopathies. *Diabetes* 1989; 38:70–76. [PubMed: 2909414]
-
27. Visser GHA, Van Ballgooie E, Sluter WJ. Macrosomy despite well-controlled diabetic pregnancy. *Lancet* 1984; 1:283–285.
-
28. Langer O, Levy J, Brustman L *et al*. Glycemic control in gestational diabetes mellitus: how tight is tight enough: small for gestational age *versus* large for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:646–651. [PubMed: 2782347]
-
29. Neufeld ND. Infants of diabetic mothers: prenatal care and outcome for the infant. *Mount Sinai J Med* 1987; 54:266–271.
-
30. Weber HS, Copel JA, Reece EA *et al*. Cardiac growth in fetuses of diabetic mother with good metabolic control. *J Pediatr* 1991; 118:103–107. [PubMed: 1986073]
-
31. Ballard JL, Rosenn B, Kourty JC *et al*. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *J Pediatr* 1993; 122:115–119. [PubMed: 8419598]
-
32. Espinosa de los Monteros MA, Barranco JA, Cornejo BJ. Diabetes mellitus y embarazo. En: *Temas selectos en reproducción humana*. Karchmer KS (ed). México, Instituto Nacional de Perinatología, 1989; 305–315.
-
33. Parisi M. The spectrum and evolution of phenotypic findings in PTEN mutation positive cases of Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *J Med Genet* 2001; 38:52. [PubMed: 11332402]
-
34. Zhou XP, Waite KA, Pilarski R *et al*. Germiline PTEN promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome results in aberrant PTEN protein and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway. *Am J Hum Genet* 2003; 73:404–411. [PubMed: 12844284]
-
35. Cohen MM. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: renaming three formerly recognised syndromes as one etiological entity. *Am J Med Genet* 1990; 35:291. [PubMed: 2309773]
-
36. Bannayan GA. Lipomatosis, angiomas and macrocephaly: A previously undescribed congenital syndrome. *Arch Pathol* 1971; 92:–1.
-
37. Riley HD, Smith WR. Macrocephaly, pseudopapilledema, and multiple hemangiomas. *Pediatrics* 1960; 26:293.
-
38. Ruvalcaba RHA, Myhre S, Smith DW. A syndrome with macrocephaly, intestinal polyposis and pigmentary penile lesions. *Clin Genet* 1980; 18:413. [PubMed: 7449178]
-
39. Gorlin RJ, Cohen MM, Condon LM *et al*. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44:307–314. [PubMed: 1336932]
-
40. Fryburg JS, Pelgano JP, Bennett MJ *et al*. Long chain w-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase (L-CHAD) deficiency in a patient with the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52:97–102. [PubMed: 7977472]
-
41. Hendriks YMC. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: Further delineation and management of PTEN mutation-positive cases- *Familial Cancer* 2003; 2:79–80. [PubMed: 14574156]
-
42. Marsh DJ. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999; 8:1461–1463. [PubMed: 10400993]
-

43. Moutou C, Junien C, Henry I, Bonaiti-Pellie C. Beckwith Wiedemann syndrome: a demonstration of the mechanisms responsible for the excess of transmitting females. *J Med Genet* 1992; 29:217–220. [PubMed: 1583638]
44. Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. *Hum Mol Genet* 2003; 12:61. [PubMed: 12490533]
45. Debaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alteration of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003; 72:156–160. [PubMed: 12439823]
46. Maher AR, Brueton LA, Bowdin SC W et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology. *J Med Genet* 2003; 40:62–64. [PubMed: 12525545]
47. Drummond IA, Madden SL, Rohwer-Nutter P et al. Repression of the IGF-II gene by the Wilm's tumor suppressor WT1. *Science* 1992; 257:674–678. [PubMed: 1323141]
48. Normal AM. Recurrent Wiedemann-Becjwith syndrome with inversion of chromosome 11 (p11.2p15.5). *Am J Med Genet* 1992; 42:638–642. [PubMed: 1609847]
49. Weksburg R. Disruption of insuline-like growth factor 2 imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet* 1993; 5:143–147. [PubMed: 8252039]
50. Weksburg R. Molecular characterization of cytogenetic alterations associated with the Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) phenotype refines the localization and suggests the gen for BWS is imprinted. *Hum Mol Genet* 1993; 2:549–554. [PubMed: 8518793]
51. Jouvenot Y, Ginjala V, Zhang L M et al. Targeted regulation of imprinted genes by synthetic zinc-finger transcription factors. *Gene Ther* 2003; 10:513–522. [PubMed: 12621455]
52. Weng EY, Moeschler JB, Graham JM. Longitudinal observations on 15 children with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56:366–73. [PubMed: 7541608]
53. Sippel WG, Partsch CJ, Wiedemann HR: Growth, bone maturation and pubertal development in children with the EMG syndrome. *Clin Genet* 1989; 35:20–28. [PubMed: 2924431]
54. Jones KL. *Smith's Recognizable patterns of human malformation*, 5ª edición. Philadelphia: W. B. Saunders, 1997:1164–167.
55. Wiedemann HR. Complexe malformatif familial avec hernie ombilicate et magroglossie – un “syndrome nouveau”? *J Genet Hum* 1964; 13:223–227. [PubMed: 14231762]
56. Beckwith JB. Macroglosia, omphalocele, adrenal cytomegaly, gigantism, and hyperplastic visceromegaly. *Birth Defects* 1969; 5:188–194.
57. Sotelo-Avila C, Gooch WM. Neoplasms associated with the Beckwith-Wiedemann syndrome: their oncogenic potential. *Perspect Pediatr Pathol* 1976; 3:252–272.
58. Sotelo-Avila C, González-Crussi F, Fowler JW. Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: their oncogenic potential. *J Pediatr* 1980; 96:47–50. [PubMed: 7350313]
59. Wiedemann HR. Tumours and hemihypertrophy associated with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Paediatr* 1989; 141:129–136.
60. Marshall R, Graham C, Scott C, Smith D. Syndrome of accelerated skeletal maturation and relative failure to thrive: a newly recognized clinical growth disorder. *J Pediatr* 1971; 78:95–101. [PubMed: 4321601]

61. Fitch N. The syndromes of Marshall and Weaver. *J Med Genet* 1980; 17:174–178. [PubMed: 7401127]
62. Fitch N. Update on the Marshall-Smith-Weaver controversy. *Am J Med Genet* 1985; 20:559–562. [PubMed: 3993681]
63. Eich GF. Marshall-Smith syndrome: New radiographic, clinical and pathological observations. *Radiology* 1991; 181:183–189. [PubMed: 1909446]
64. Moreti-Ferreira D, Koiffmann CP, Listik M *et al.* Macrosomia, Obesity, Macrocephaly and Ocular abnormalities (MOMO syndrome) in two unrelated patients: delineation of a newly recognized overgrowth syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 46:555–558. [PubMed: 8322820]
65. Nevo S, Zelter M, Benderly A, Levy J. Evidence for autosomal recessive inheritance in cerebral gigantism. *J Med Genet* 1974; 11:158–165. [PubMed: 4841084]
66. Perlman M, Goldberg GM, Bar-Ziv J. Renal hamartomas and nephroblastomas with fetal gigantism: a familial syndrome. *J Pediatr* 1973; 83:414–418. [PubMed: 4353457]
67. Golabi M, Rosen L. A sex X-linked mental retardation overgrowth syndrome. *Am J Med Genet* 1984; 17:345–358. [PubMed: 6538755]
68. Hughes-Benzie R, Allanson J, Hunter A, Cole T. The importance of differentiating Simpson Golabi Behmel and Beckwith Wiedemann syndromes. *J Med Genet* 1992; 29:928–935. [PubMed: 1479609]
69. Pilia G, Hughes-Benzie RM, MacKenzie A *et al.* Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson Golabi Behmel overgrowth syndrome. *Nat Genet* 1996; 12:241–247. [PubMed: 8589713]
70. Weksberg R, Squire JA, Templeton DM. Glypicans: a growing trend. *Nat Genet* 1996; 12:225–227. [PubMed: 8589707]
71. DeBaun MR. Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Progress toward understanding the molecular basis of overgrowth, malformation, and cancer predisposition. *Mol Genet Metab* 2001; 72:279–283. [PubMed: 11286501]
72. Behmel A, Plöchl E, Rosenkrantz W. A new X-linked dysplasia gigantism syndrome: Identical with the Simpson dysplasia syndrome? *Hum Genet* 1984; 67:409–413. [PubMed: 6490008]
73. Gargantua CL, Bodurtha JN. Report of another family with Simpson Golabi Behmel syndrome and report of the literature. *Am J Med Genet* 1992; 44:129–135. [PubMed: 1456279]
74. Behmel A, Plöchl E, Rosenkrantz W. A new linked dysplasia gigantism syndrome: Follow up in the first family and report of a second austrian family. *Am J Genet Genet* 1988; 30:275–285.
75. König R, Fuchs S, Kern C *et al.* Simpson Golabi Behmel syndrome with severe cardiac arrhythmias. *Am J Med Genet* 1991; 38:244–247. [PubMed: 2018065]
76. Douglas J. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet* 2003; 72:132–136. [PubMed: 12464997]
77. Visser R, Matsumoto N. Genetics of Soto syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:598–606. [PubMed: 14631206]
78. Sotos JF, Dodge PR, Muihead D *et al.* Cerebral gigantism in childhood: A syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder. *N Engl J Med* 1964; 271:109–116. [PubMed: 14148233]
79. Sotos JF, Cutler EA, Dodge P. Cerebral gigantism. *Am J Dis Child* 1977; 131:625–628. [PubMed: 868814]
80. Cole TPR, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet* 1994; 31:20–32. [PubMed: 7512144]

81. Jones KL. *Smith's Recognizable patterns of human malformation*, 5ª ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1997:154–157.
82. Wit JN, Beemer FA, Barth PG *et al.* Cerebral gigantism (Sotos' syndrome): Compiled data of 22 cases: Analysis of clinical features, growth and plasma somatomedin. *Eur J Pediatr* 1985; 144:131–135 [PubMed: 4043122]
83. Hersch JH. Risk of malignancy in Sotos syndrome. *J Pediatr* 1992; 120:572–577. [PubMed: 1552397]
84. Schaeffer GB. The neuroimaging findings in Sotos syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 68:462–468. [PubMed: 9021022]
85. Weaver DD, Graham CB, Thomas IT *et al.* A new overgrowth syndrome with accelerated skeletal maturation, unusual facie and campodactyli. *J Pediatr* 1974; 84:547–552. [PubMed: 4366187]
86. Opitz JM. The syndromes of Sotos and Weaver: Reports and review. *Am J Med Genet* 1998; 79:294–300. [PubMed: 9781911]
87. TPR Cole, Dennis NR, Hughes HE. Syndrome of the month: Weaver syndrome. *J Med Genet* 1992; 29:332–337. [PubMed: 1583661]
88. Dickerman Z, Loewingeri, Laron Z. The pattern of growth in children with constitutional tall stature from birth to age 9 years: a longitudinal study. *Acta Paediatr Scan* 1984; 73:530–536.
89. Albertsson-Wikland K, Rosberg S: Analyses of 24-hours growth hormone profiles in children: relation to growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:493–500. [PubMed: 3410935]
90. Batrinos M, Georgiadis E, Panitsa-Fafli C *et al.* Increased GH response to GHRH in normal tall men. *Clin Endocrinol* 1989; 30:13–17.
91. Hindmarsh PC, Pringle PJ, Silvo S *et al.* A preliminary report on the role of Somatostatin analogue (SMS 201-995) in the management of children with tall stature. *Clin Endocrinol* 1990; 32:83–85.
92. Hindmarsh PC, Stanhope R, Kendall BE, Brook CDG. Tall stature: a clinical, endocrinological and radiological study. *Clin Endocrinol* 1986; 25:223–231.
93. Rochioccioli P, Messina A, Tauber M *et al.* Correlation of the parameters of 24 hour growth secretion with growth velocity in 93 children of varying height. *Horm Res* 1989; 31:115–118. [PubMed: 2744724]
94. Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK *et al.* Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J Pediatr* 1986; 108:428–431. [PubMed: 3950823]
95. Hall K, Filipsson R. Correlations between SMC in serum and body height development in healthy children and children with certain growth disturbances. *Acta Endocrinol* 1975; 75:239–242.
96. Evain-Brion D, Garnier P, Schimpff RM *et al.* Growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone and oral glucose-loading tests in tall children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:429–432. [PubMed: 6401755]
97. Tauber M, Pienkowski C, Rochiccioli P. Growth hormone secretion in children and adolescents with familial tall stature. *Eur J Pediatr* 1994; 153:311–316. [PubMed: 8033917]
98. García Blanco M, Evain Brion D. Studies in constitutionally tall adolescents: somatostatin decrease associated with growth hormone increase after TRH injection. *Clin Endocrinol* 1984; 21:459–463.
99. Calzada-León R. *Crecimiento del niño: Fundamentos fisiopatológicos*. México, McGraw-Hill Interamericana, 1988.
100. Beighton P, Durr L, Hamersma H. The clinical features of sclerosteosis: A review of the manifestations in 25 affected individuals. *An Intern Med*

1976; 84:393–398.

101. Blumberg DL, Sclar CA, David R. Acromegaly in an infant. *Pediatrics* 1989; 83:998–1001. [PubMed: 2657629]

102. Gelber SJ, Heffez DS, Donohue PA. Pituitary gigantism caused by growth hormone excess from infancy. *J Pediatr* 1992; 120:931–934. [PubMed: 1593354]

103. Mindermann T, Wilson CB. Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1994; 41:359–36.

104. Landis CA, Masters SB, Spada A *et al.* GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989; 40:692–696.

105. Lyons J, Landis CA, Harsh G *et al.* Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. *Science* 1990; 249:655–659. [PubMed: 2116665]

106. Landis CA, Harsh G, Lyons J *et al.* Clinical characteristics of acromegalic patients who's pituitary tumors contain mutant Gs protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1416–1420. [PubMed: 2121775]

107. Cai WY, Alexander JM, Hendley-Whyte ET *et al.* . Ras mutations in human prolactinomas and pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:89–92. [PubMed: 8288721]

108. LeRiche V, Asa SL, Ezzat S. Epidermal growth factor and its receptor (EGF-R) in human pituitary adenomas: EGF-R correlates with tumor aggressiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:656–660. [PubMed: 8636285]

109. Ezzat S, Smyth HS, Ramyar L *et al.* Heterogenous *in vivo* and *in vitro* expression of basic fibroblast growth factor by human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:878–881. [PubMed: 7883846]

110. Ezzat S, Wapola IA, Ramyar L *et al.* Membrane-anchored expression of transforming growth factor- α in human pituitary adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:534–539. [PubMed: 7852516]

111. Eggers M, Giglio C, Ugarte F. Gigantismo pituitario. *Rev Ch Pediatr* 1994; 65:219–222.

112. Alvi NS, Kirk JM. Pituitary gigantism causing diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12:907–909. [PubMed: 10614552]

113. Cuttler L, Jackson JA, Saeed us Zafar. Hypersecretion of growth hormone and prolactin in McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:114–117. [PubMed: 2491856]

114. Dötsch J, Kiess W, Hanze J *et al.* G α mutation at codon 201 in pituitary adenoma causing gigantism in a 6-year-old boy with McCune-Albright syndrome. Clinical case seminar. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3839–3842. [PubMed: 8923825]

115. Fuqua JS, Berkovitz GD. Growth hormone excess in a child with neurofibromatosis type 1 and optic pathway tumor: a patient report. *Clin Pediatr* 1998; 37:749–752.

116. Melmed S, Ho K, Klibanski A *et al.* Recent advances in pathogenesis, diagnosis and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3395–3402. [PubMed: 8530571]

117. Zimmerman D, Young WF, Ebersold MJ *et al.* Congenital gigantism due to growth-hormone releasing hormone excess and pituitary hyperplasia with adenomatous transformation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:216–222. [PubMed: 8421089]

118. Daughday WH. Pituitary gigantism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:633–647. [PubMed: 1521516]

119. Scheithauer BW, Carpenter PC, Bloch B, Brazeau P. Ectopic secretion of a growth hormone-releasing factor: report of a case of acromegaly with

bronchial carcinoid tumor. *Am J Med* 1984; 76:605–616. [PubMed: 6424465]

120. García-Luna PP, Leal-Cerro A, Montero C *et al.* A rare cause of acromegaly: ectopic production of growth hormone-releasing factor by a bronchial carcinoid tumor. *Surg Neurol* 1987; 27:563–568. [PubMed: 3107152]

121. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocr Rev* 1988; 9:357–373. [PubMed: 3145190]

122. Schteithauer BW, Kovacs K, Randal RV *et al.* Hypothalamic neuronal hamartoma and adeno-hypophyseal neuroma choristoma: their association with growth hormone adenoma of the pituitary gland. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983; 42:648–663. [PubMed: 6631456]

123. Asa SL, Schteithauer BW, Bilbao JM. A case for hypothalamic acromegaly: a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:796–803. [PubMed: 6423659]

124. Ezzat S, Foster MJ, Berchtold P *et al.* Acromegaly: Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994; 73:233–244. [PubMed: 7934807]

125. Ezzat S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:703–723. [PubMed: 9429856]

126. Asa SL: Diseases of the pituitary. *Neurosurg Clin North Am* 1994; 5:71–96.

127. Ho KY, Weissberger AJ. Characterization of 24-hours growth hormone secretion in acromegaly: implications for diagnosis and therapy. *Clin Endocrinol* 1994; 41:75–83.

128. Evain-Brion D, Garnier P, Blanco García M. *et al.* Studies in constitutional tall adolescents. II Effects of bromocriptine on growth hormone secretion and adult height prediction. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:1022–1026. [PubMed: 6427255]

129. Alster DK, Bowers CT, Jaffe CA *et al.* The growth hormone (GH) response to GH-releasing peptide (His-DTrp-Ala-Tr-DPhe-Lys-NH₂), GH-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:842–846. [PubMed: 8370708]

130. Holl RW, Bucher P, Sorgo W, Heinze E *et al.* Suppression of growth hormone by oral glucose in the evaluation of tall stature. *Horm Res* 1999; 51:20–24. [PubMed: 10095165]

131. Daughaday WH. Pituitary gigantism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:633–647. [PubMed: 1521516]

132. Jones JL, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16:3–26. [PubMed: 7758431]

133. Grinspoon S, Clommons D, Swearingen B *et al.* Serum insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in the diagnosis of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:927–932. [PubMed: 7533774]

134. Thissen JP, Ketelslegers JM, Maiter D. Use of IGF-I and IGFBP-3 in the diagnosis of acromegaly and growth hormone deficiency in adults. *Growth Reg* 1996; 6:222–229.

135. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Evidence supporting surgery as treatment of choice for acromegaly. *J Endocrinol* 1997; 155:53–55.

136. Barkan AL, Halasz I, Dornfeld J *et al.* Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma IGF-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3187–3191. [PubMed: 9329336]

137. Jennings AM, Robinson A, Kandler RH *et al.* Severe peripheral neuropathy and elevated plantar pressures causing foot ulceration in pituitary gigantism. *Clin Endocrinol* 1993; 31:113–118.

138. Cassorla F, Ugarte F. Pubertad precoz y adelantada. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Argente J, Carrascosa A, Gracia A y Rodríguez F (eds). Madrid, Editores Médicos, 1995; 699–711.
139. Gómez F, Vargas F, Pérez P, Pico AM. Pubertad precoz central orgánica. En: *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. Gracia Bouthelier R (ed). Salamanca, Eli Lilly, 1994; 223–226.
140. Kasa Vubu JZ, Kelch RP: Precocious and Delayed Puberty: Diagnosis and Treatment. En: *Endocrinology*. De Groot L J. (ed). Philadelphia, W. B. Saunders, 1995; 1953–1977.
141. Pombo M, Castro FL, Barreiro J *et al.* . Cronología de los cambios puberales. *An Esp Pediatr* 1999;27-29.
142. Ross JL, Pescovitz OH, Barnes K *et al.* Growth hormone secretory dynamics in children with precocious puberty. *J Pediatr* 1987; 110:369–372. [PubMed: 3819937]
143. Pathomvanich A, Merke D, Chrousos GP. Early puberty: A cautionary tale. *Pediatrics* 2000; 105:115–116. [PubMed: 10617713]
144. Juul A, Scheike T, Nielsen CT *et al.* Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 levels are increased in central precocious puberty: effects of two different treatment regimens with gonadotropin-releasing hormone agonists, without or in combination with and antiandrogen (cyproterone acetate). *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3059–3067. [PubMed: 7559897]
145. Brook CGD, Hindmarsh PC. The somatotropin axis in puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:767–782. [PubMed: 1486875]
146. Proos LA. Anthropometry in adolescence-secular trends, adoption, ethnic and environmental differences. *Horm Res* 1993; 39:18–24. [PubMed: 8262488]
147. Herman-Giddens MA, Slora EJ, Wasserman RC *et al.* Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office setting network. *Pediatrics* 1997; 99:505–512. [PubMed: 9093289]
148. Ferrández A, Mayayo E, Valle A *et al.* Constitutional growth and development delay. Compared final results between treated and untreated children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9:345–357. [PubMed: 8887180]
149. Styne DM. New aspects in the diagnosis and treatment of pubertal disorders. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:505–529. [PubMed: 9130932]
150. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: Implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics* 1999; 104:936–941. [PubMed: 10506238]
151. Palmert MR, Boepple PA. Variations in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2364–2368. [PubMed: 11397824]
152. Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? *Pediatrics* 2003; 111:47–51. [PubMed: 12509553]
153. Rosenfeld RL, Bachrach LK, Chernausk SD, Gertner JM, Gottschalk M, Hardin DS, Pescovitz OH, Saenger P. Current age of onset of puberty. *Pediatrics* 2000; 106:622–623. [PubMed: 11012339]
154. Rodríguez-Arnan MD, Rodríguez Sánchez MD, Gómez-Pan A: *Pubertad precoz*. *Medicine* 1993; 6:1408–1417.
155. Klein KO. Precocious puberty: Who has it? Who should be treated ? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:411–414. [PubMed: 10022393]
156. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC *et al.* Sexual precocity: Sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child* 1994; 70:116–118. [PubMed: 8129431]

157. Grumbach MM. Pathophysiology and treatment of sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:785–789. [PubMed: 2205623]
158. Lee PA. Central precocious puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:901–918. [PubMed: 10609126]
159. Mahachoklertwattana P, Kaplan SL, Grumbach MM. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:118–124. [PubMed: 8325933]
160. Arita K, Ikawa F, Kurisu K *et al.* The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg* 1999; 91:211–220. [PubMed: 10505507]
161. Jung H, Carmel P, Schwartz MS *et al.* Some hypothalamic hamartomas contain transforming growth factor alfa, a puberty-inducing growth factor, but not luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4695–4701. [PubMed: 10599738]
162. Buzi F, Pilotta A, Dordoni D *et al.* Pelvic ultrasonography in normal girls and girls with pubertal precocity. *Acta Paediatr* 1998; 87:1138–1145. [PubMed: 9846915]
163. Oberfield SE, Chin D, Uli N *et al.* Endocrine late effects of childhood cancers. *J Pediatr* 1997; 131:37–41.
164. Cara JF, Kreiter ML, Rosenfield RL. Height prognosis of children with true precocious puberty and growth hormone deficiency: Effect of combination therapy with gonadotropin releasing hormone agonist and growth hormone. *J Pediatr* 1992; 120:709–715. [PubMed: 1533661]
165. Abdolvahabi RM, Mitchell JA, Díaz FG *et al.* A brief review of the effects of chronic hydrocephalus on the gonadotropin releasing hormone system: implications for amenorrhea and precocious puberty. *Neurol Res* 2000; 22:123–126. [PubMed: 10672590]
166. Pringle PJ, Stanhope R, Hindmarsh P *et al.* Abnormal pubertal development in primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1988; 28:479–486.
167. Pescovitz OH, Comité F, Cassorla F *et al.* True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia. Treatment with LHRH analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58:857–861. [PubMed: 6368580]
168. Calzada-León R, Robles VC, Ulloa A, BJP Méndez. Restos suprarrenales paratesticulares, hiperplasia suprarrenal congénita y pubertad precoz verdadera. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994; 51:279–286.
169. Cronje HS, Niemad I, Bam RH *et al.* Granulosa and theca cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. *Obstet Gynecol Surg* 1998; 53:240–247.
170. Tiwary Cm Premature sexual development in children following the use of estrogenor placenta-containing hair products. *Clin Pediatr* 1998; 37:733–739.
171. Miller WL. Pathophysiolog, genetics and treatment of hyperandrogenism. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:375–395. [PubMed: 9130926]
172. Schedewie HK, Reiter EO, Beitem IZ *et al.* Testicular Leydig cell hyperplasia as a cause of familial sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:271–278. [PubMed: 6780588]
173. Kremer H, JWM Martens, Van Reen M *et al.* A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1136–1140. [PubMed: 10084607]
174. Low LC, Wang Q. Gonadotropin independent precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11:497–507. [PubMed: 9777570]
175. Malchoff CD, Javier RC, Malchoff DM. *et al.* Primary cortisol resistance presenting as isosexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:503–507. [PubMed: 2105334]

176. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV *et al.* Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:1688–1695. [PubMed: 1944469]
177. Spiegel AM. Genetic basis of endocrine disease: Mutations in G proteins and G-protein-coupled receptors in endocrine disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2334–2342.
178. Rosenfield RL. Hyperandrogenism in peripuberal girls. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37:1333–1358. [PubMed: 2259543]
179. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Non classic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:810–815. [PubMed: 8157702]
180. Chrousos GP. A new “new” syndrome in the new world: Is multiple postreceptor steroid hormone resistance due to a corregulator defect? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4450–4453. [PubMed: 10599701]
181. Styne DM. Puberty and its disorders in boys. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:43–48. [PubMed: 2029888]
182. McKusich VA: *Mendelian Inheritance in Man: A catalog of human genes and genetic disorders*, 11^a edición . Baltimore, The John Hopkins University Press, 1994; no. 236200.
183. Berardinelli W. An undiagnosed endocrine-metabolic syndrome; report of two cases. *J Clin Endocrinol* 1954; 14:193–195.
184. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000; 108:143–149. [PubMed: 11126308]
185. Agarwall AA. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalizad lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4840–4846. [PubMed: 14557463]
186. Forbes GB. Nutrition and growth. *J Pediatr* 1977; 91:40–48. [PubMed: 874662]
187. Glass A. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73:139–160. [PubMed: 2643001]
188. Topper E, Gild AI, Bauman B *et al.* Plasma growth hormone response to oral clonidine as compared to insulin hipoglycemia in obese children and adolescents. *Horm Metab Res* 1984; 16:127–130. [PubMed: 6398251]
189. Glass AR, Burman KD, Dahma WT, Boenm TM. Endocrine function in human obesity. *Metabolism* 1981; 30:89–101. [PubMed: 6780754]
190. Bowers CY A new dimension on the induced release of growth hormone in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:817–821. [PubMed: 8473388]
191. Ghigo E, Mazza E, Conas A *et al.* Effect of cholinergic enhancement by piridostigmine on growth hormone secretion in obese adults and children. *Metabolism* 1989; 38:631–633.
192. Williams T, Berelowitz M, Joffe JN *et al.* Impaired growth hormone response to GHRH in obesity, a pituitary defect reversed with weight reduction. *N Engl J Med* 1984; 311:403–406.
193. Attia N, Tamborlane W, Heptulla R *et al.* The metabolic syndrome and ING-1. Regulation in adolescent obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1467–1471. [PubMed: 9589640]
194. Argente J, Caballo N, Barrios V *et al.* Multiple endocrine anomalies of the growth hormone and insuline like growth factor axis in prepuberal children with exogenous obesity. Effects of short and long term weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2076–2083. [PubMed: 9215275]
195. Travers SH, Labarta JI, Gargosky SE *et al.* Insulin-like growth factor binding protein I levels are strongly associated with insulin sensitivity and

obesity in early puberal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 83:1935–1939.

196. Bideci A, Cinaz P, Hasanoglu A, Elberg S. Serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10:295–299. [PubMed: 9388822]

197. Coyote EN, Mejía ZL: Cambios endocrinos en la pubertad. En: *Repercusiones del medio ambiente en el crecimiento*. Calzada León R (ed). México, Litografía Bermúdez, 1999; 37-67.

198. Van Heyningen V. One gene - four syndromes. *Nature* 1994; 367:319–320. [PubMed: 7906865]

199. Torre M. Diagnostic and therapeutic approach to multiple endocrine neoplasia type 2 in pediatric patients. *Pediatr Surg Int* 2002; 18:378–386. [PubMed: 12415360]

200. Smith EP, Boyd J, Frank GR *et al*. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man. *N Engl J Med* 1994; 331:1056–1062. [PubMed: 8090165]

201. MacGillivray MH, Morishima A, Conte F *et al*. Pediatric endocrinology update: an overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover: lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. *Horm Res* 1998; 49:2–8. [PubMed: 9554463]

202. Patton MA. Genetic and dysmorphic syndromes with tall stature. En: *Growth disorders: Pathophysiology and treatment*. CJH Kelmar, Savage MO, Stirling H, Saenger P (eds). London: Chapman & Hall, 1998:321–335.

203. Gupta PA. Ten novel FBN-2 mutations in congenital contractural arachnodactyly: Delineation of the molecular patogénesis and clinical phenotype. *Hum Mutat* 2002; 19:39–45. [PubMed: 11754102]

204. Jones KL. *Smith's Recognizable patterns of human malformation*. 6ª ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006; 546–551.

205. Pyeritz RE, Mackusick VA. The Marfan syndrome: Diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979; 300:772–777. [PubMed: 370588]

206. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2000; 51:481–512. [PubMed: 10774478]

207. Buntix MI, Willems PJ, Spitaels SE *et al*. Neonatal Marfan syndrome with congenital arachnodactyly, flexion contractures, and severe cardiac valve insufficiency. *J Med Genet* 1991; 28:267–273. [PubMed: 1856834]

208. Schott GD. The extent of man from Vitruvius to Marfan. *Lancet* 1992; 340:1518–1520. [PubMed: 1361608]

209. Jones EG. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 109:100–106. [PubMed: 11977157]

210. JCS Dean. Management of Marfan syndrome. *Heart* 2002; 88:97–102. [PubMed: 12067963]

211. Cistulli PA, Sullivan CE. Sleep apnea in Marfan's syndrome: increased upper airway collapsibility during sleep. *Chest* 1995; 108:631–635. [PubMed: 7656608]

212. Uiljoen D, Beignton B. Marfan syndrome: a diagnostic dilemma. *Clin Genet* 1990; 37:417–422. [PubMed: 2383927]

213. Elridge R. The metacarpal index: a useful aid in the diagnosis of the Marfan syndrome. *Arch Intern Med* 1964; 71:349–352.

214. Nelle M, Tröger J, Rupprath G *et al*. Metacarpal index in Marfan's syndrome and in constitutional tall stature. *Arch Dis Child* 1994; 70:149–150. [PubMed: 8129443]

215. Fragoso R, Cantú JM. A new psychomotor retardation syndrome with peculiar facies and marfanoid habitus. *Clin Genet* 1984; 25:187–190.

[PubMed: 6705253]

216. Lujan JE. A form of X-linked mental retardation with marfanoid habitus. *Am J Med Genet* 1984; 17:311–322. [PubMed: 6711603]
217. Houlston RS, Iragorri S, Murday V et al. : Microcephaly, focal segmental glomerulonephritis and marfanoid habitus in two sibs. *Clin Dysmorph* 1992; 1:111–113. [PubMed: 1345513]
218. Saul RA, Stevenson RE. Ectopic pupils, marfanoid habitus and mental retardation in two siblings. *Proc Greenwood Genet Center* 1982; 1:14–15.
219. Furlong J, Kurczynski TW, Hennessy JR. New marfanoid syndrome with craniosynostosis. *Am J Med Genet* 1987; 26:599–604. [PubMed: 3565476]
220. Tamminga P, FGI Jennekens, Barth PG. An infant with marfanoid phenotype and congenital contractures associated with ocular and cardiovascular anomalies, cerebral white matter hypoplasia and spinal axonopathy. *Eur J Pediatr* 1985; 143:228–231. [PubMed: 3921377]
221. Cohen MM. Proteus syndrome: clinical evidence for somatic mosaicism and selective review. *Am J Med Genet* 1993; 47:645–652. [PubMed: 8266991]
222. Clark RD, Donnai D, Rogers J et al. Proteus syndrome: an expanded phenotype. *Am J Med Genet* 1987; 27:99–117. [PubMed: 3605210]
223. Turner JT. Reassessment of the Proteus syndrome literatura: Application of diagnostic criteria top Publisher cases. *Am J Med Genet* 2004; 130:111–117.
224. Liebezeit BU. Tall stature as presenting symptom in a girl with triple X syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:233–235. [PubMed: 12713263]
225. SLS Drop, SWJ Lamberts: Constitutional advanced growth and gigantism. En: *Growth disorders: Pathophysiology and treatment*. CJH Kelnar, Savage MO, Stirling H y Saenger P (eds). London, Chapman & Hall Medical, 1998; 775–789.
226. Jacobs PA. Klinefelter's syndrome: An analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet* 1988; 52:93–104. [PubMed: 2907853]
227. Lowe X. Frequency of XY sperm increase with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 69:1046–1050. [PubMed: 11582569]
228. Graham JM. Oral and written language habilities of XXY boys: Implications for anticipatory guidance. *Pediatrics* 1988; 81:795–799. [PubMed: 3368277]
229. Cadwell PD, Smith DW. The XXY syndrome in childhood: Detection and treatment. *J Pediatr* 1972; 80:250–258. [PubMed: 5008821]
230. Ratcliffe SG, Pan H, McKie M. Growth during puberty in the XYY boy. *Ann Hum Biol* 1992; 19:579–587. [PubMed: 1476413]
231. Swerdlow J. Mortality and cancer incidente in persons with chromosome abnormalities. A cohort study. *Ann Hum Genet* 2001; 65:177–182. [PubMed: 11427177]
232. Robinson A, Lubs HA, Beysme D. Summary of clinical findings in children and young adults with sex chromosomes anomalies. *Birth Defects* 1991; 26:225–241.
233. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter's syndrome. *Arch Intern Med* 1998; 158:1309–1313. [PubMed: 9645824]
234. Sutherland GR. Fragile sites on human chromosomes: Demostration of their independence on the type of tissue cultura médium. *Science* 1977; 197:265–272. [PubMed: 877551]

235. Crawford DC. FMR1 and the fragile X syndrome: Human genome epidemiology review. *Genet Med* 2001; 3:359–365. [PubMed: 11545690]
236. Fu Y. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: Resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991; 67:1047–1051. [PubMed: 1760838]
237. Turner G. Conference report: Second Internacional Workshop on the fragile X and on X-linked mental retardation. *Am J Med Genet* 1986; 23:11–30.
238. Chudley AE, Hagerman RJ. Fragile X syndrome. *J Pediatr* 1987; 10:821–828.
239. Hagerman RJ, Hagerman PJ. Fragile X syndrome: A model of gene-brain-behavior relationships. *Mol Genet Metab* 2001; 74:89–97. [PubMed: 11592806]
240. Blizzard R, Johanson A. Differential diagnosis of overgrowth. En *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. 4ª ed. Wilkins W (ed). Philadelphia, W. B. Saunders, 1995; 424–429.
241. Bayley N, Pinneau S. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40:423–441. [PubMed: 14918032]
242. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2ª edición. Stanford: Stanford University Press, 1959.
243. Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2ª ed. Oxford, Blackwell Scientific, 1962.
244. Tanner JM, Whitehouse RM, Cameron N et al. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2-method)*. 2ª ed. London, Academic Press, 1983.
245. Roche AF, Dávila GH, Eyman SL. A comparison between Greulich-Pyle and Tanner-Whitehouse assessments of skeletal maturity. *Radiology* 1971; 98:273–280. [PubMed: 4322351]
246. Kemperdick HF. Skelettalter-Bestimmung bei Kindern mit normalem und abweichendem wachstumsverlauf. *Fortschritte der Medizin* 1981; 99:152–156. [PubMed: 7274957]
247. Wenzel A, Melsen B. Replicability of assessing radiographs by the Tanner and Whitehouse-2 method. *Hum Biol* 1982; 54:575–581. [PubMed: 7173841]
248. Van Teunenbroek A, De Waal WJ, Roks A et al. Computer-aided skeletal age scores in healthy children, girls with Turner syndrome and children with constitutionally tall stature. *Pediatr Res* 1996; 39:360–367. [PubMed: 8825813]
249. De Waal WJ, Greyn-Fokker MH, Stijnen T et al. Accuracy of final height prediction and effect of growth reductive therapy in 362 constitutionally tall children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1206–1216. [PubMed: 8772601]
250. SLS Drop, SWJ Lamberts. Constitutional advanced growth and gigantism. En *Growth disorders: Pathophysiology and treatment*. CJH Kelnar, Savage MO, Stirling H y Saenger P (eds). London, Chapman & Hall Medical, 1998:775–789.
251. Cuttler L, Jackson JA, us-Zafar Saeeds et al. Hipersecretion of growth hormone and prolactine in McCune Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:1148–1154. [PubMed: 2498385]
252. Lamberts SW, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin analogs in the treatment of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:737–752. [PubMed: 1355729]
253. Robbins JR. Depot somatostatin analogs - a new first line therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:15–17.

254. Colao A, Ferone D, Lastoria S *et al.* Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2356–2361. [[PubMed: 8964877](#)]
255. Brinkers JM, Lamoré PJ, Gevers EF *et al.* The effect of oestrogen treatment on body proportions in constitutionally tall girls. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 237–240. [[PubMed: 8194553](#)]
256. Hindmarsh P. Oestrogen therapy for girls with tall stature. *Clin Endocrinol* 1992; 37:199–200.
257. Joss EE, Zeuner J, Zurbrugg RP *et al.* Impact of different doses of ethinyl oestradiol on reduction of final height in constitutionally tall girls. *Eur J Pediatr* 1994; 153:797–801. [[PubMed: 7843192](#)]
258. Bierich JR. Estrogen treatment of girls with constitutional tall stature. *Pediatrics* 1978; 62:1966–1970.
259. Trygstad O. Oestrogen treatment of adolescent tall girls: short term side effects. *Acta Endocrinol* 1986; 113(279):170–174.
260. Brook CG, Stanhope R, Preece MA *et al.* Oestrogen treatment of tall stature. *Arch Dis Child* 1998; 79:199–203. [[PubMed: 9797612](#)]
261. Prader A, Zachmann M. Treatment of excessively tall girls and boys with sex hormones. *Pediatrics* 1987; 62:1202–1209.
262. Bradmswing JH, Von Legerke HJ, Schmidt H *et al.* The results of short term high dose of testosterone treatment on bone age and adult height in boys of excessively tall stature. *Eur J Pediatr* 1988; 148:104–106. [[PubMed: 3234428](#)]
263. De Waal WJ, Torn M, Keizer-Schrama SMPF De Muinck *et al.* Long term sequelae of sex steroid treatment in the management of constitutionally tall stature. *Arch Dis Child* 1995; 73:311–315. [[PubMed: 7492194](#)]
264. Tauber MT, Tauber JP, Vigoni F. Effect of long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 on growth rate reduction of predict adult height in ten tall adolescents. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:176–181. [[PubMed: 2321479](#)]
265. Hindmarsh PC, Pringle PJ, Stanhope R. The effect of a continuous infusion of somatostatin analogue (octreotide) for two years on growth hormone secretion and height prediction in tall children. *Clin Endocrinol* 1995; 42:509–515.