



TALLA BAJA

ANA BERNAL
ENERO-2013

SOMATOMETRÍA

PESO: niño desnudo

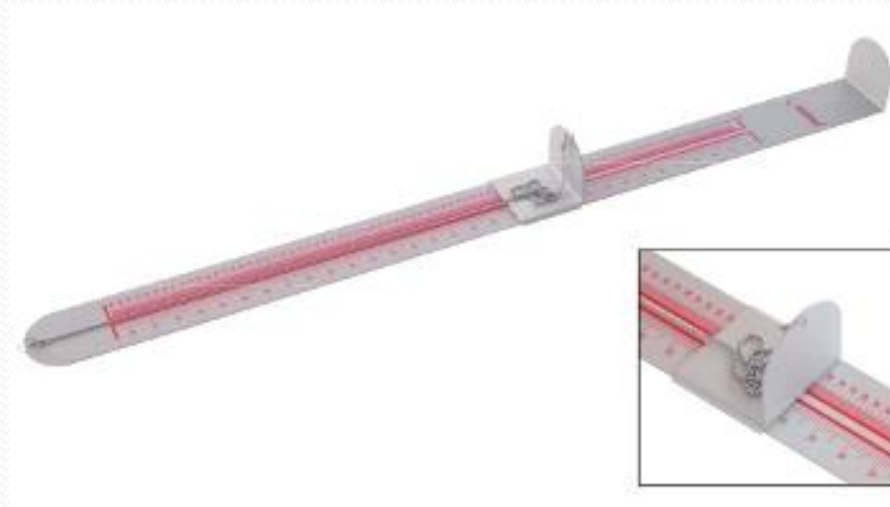
- Lactantes y < 10 Kg
 - balanza “pesabebés”, con el niño en decúbito supino o sentado
 - error < 10 gr
- Niños > 10 Kg
 - báscula con error máximo = 50 gr



SOMATOMETRÍA

TALLA

- < 2 años = LONGITUD: niño en decúbito supino.
 - El dispositivo tiene 2 partes: fija sobre la que se coloca la cabeza y pieza vertical para los pies que se desliza sobre el tablero horizontal con metro.

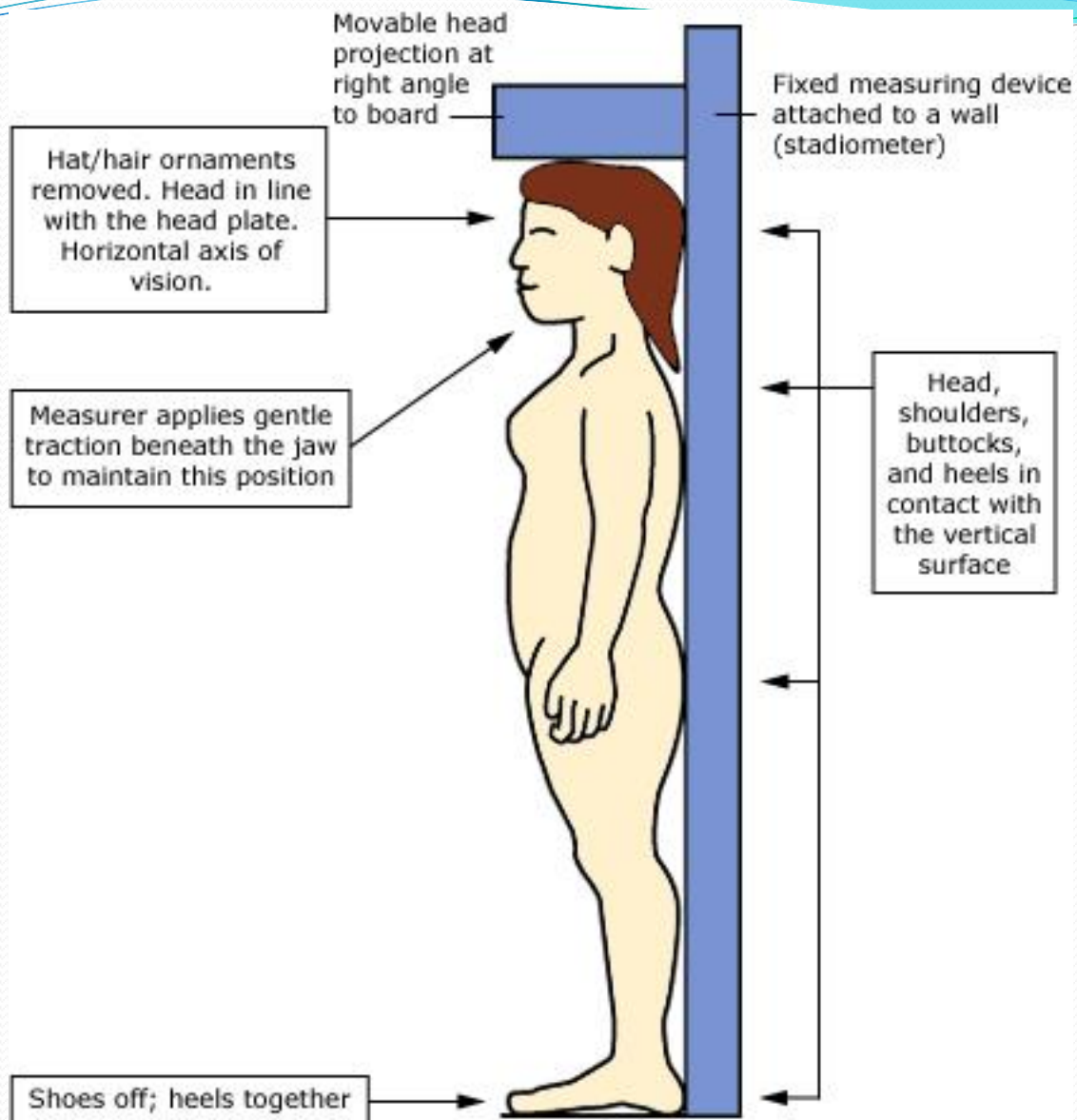


SOMATOMETRÍA

TALLA

- >2 años = TALLA: niño de pie, apoyando talones, nalgas y occipucio sobre el plano de medida. Talones juntos.
 - tablero vertical con cinta métrica + tablero horizontal que se baja hasta la cabeza
 - tablero horizontal deslizante que se mueve sobre un engranaje de cremallera y piñón con un contador adosado para dar una lectura digital directa





Curvas de crecimiento

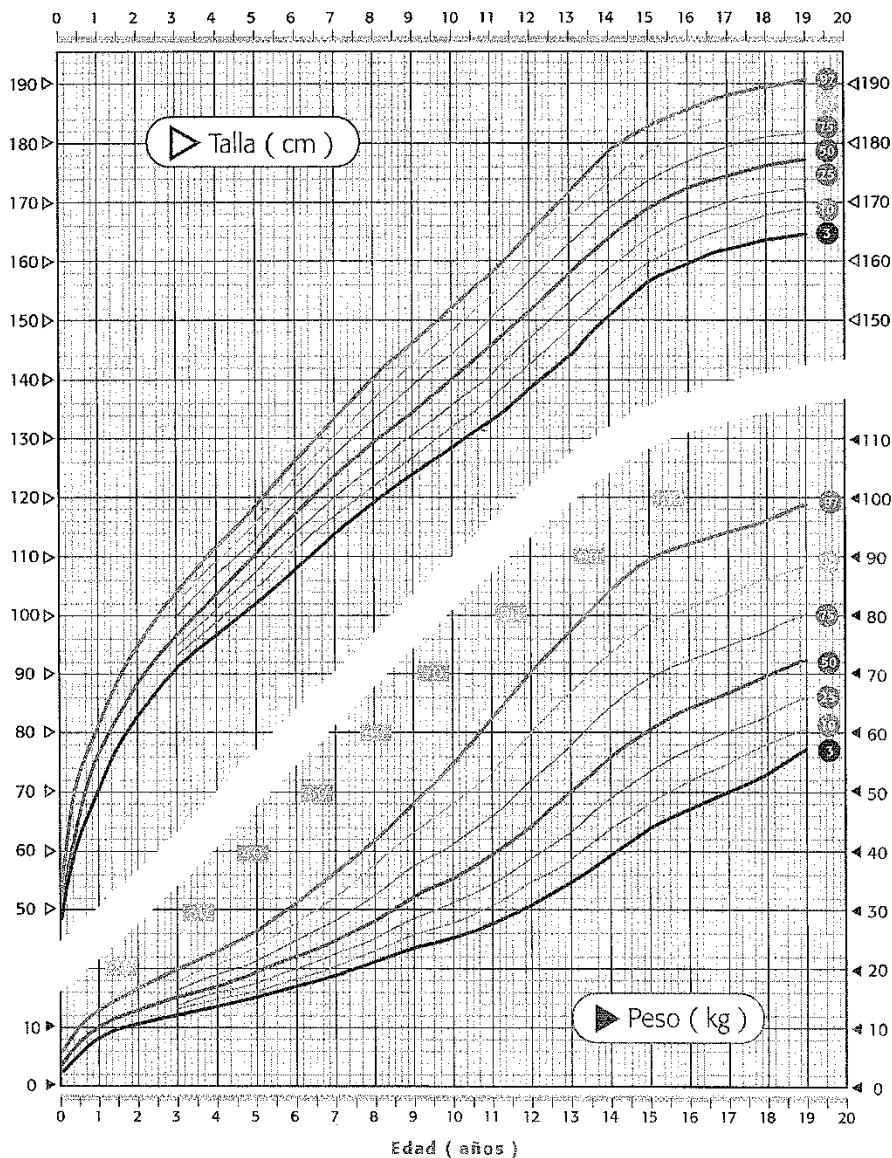
- Deben elegirse las obtenidas a partir de una muestra de **población semejante** a la que pertenece el niño que se quiere comparar
- La representación puede realizarse mediante desviaciones estándar ó percentiles
- Entre $-2DS (= p3)$ y $+2DS (= p 97) = \text{“NORMAL”}$

VARONES



Fecha Nacimiento: / / Nombre: _____
1º Apellido: _____
2º Apellido: _____

Edad (años)



Varones



Valores de talla (cm)
expresados como Media y
Desviación Estándar (DE)

Talla (cm)			
Edad en años	Nº	Media	DE
0,00	2974	50,02	1,92
0,25	233	61,06	3,05
0,50	214	67,57	2,62
0,75	213	72,61	2,43
1,00	169	75,88	2,81
1,25	166	79,66	2,80
1,50	149	82,64	3,13
1,75	153	85,61	3,00
2,00	182	88,21	2,83
2,50	263	92,29	3,10
3,00	508	97,89	3,23
3,50	463	100,01	4,00
4,00	469	103,67	4,13
4,50	438	106,59	4,13
5,00	370	110,25	4,58
5,50	363	113,61	4,43
6,00	332	116,30	4,98
6,50	341	120,30	5,15
7,00	321	123,42	5,41
7,50	336	126,11	5,62
8,00	299	129,08	5,50
8,50	337	132,60	5,82
9,00	339	136,27	5,40
9,50	369	137,43	5,96
10,00	374	139,71	6,14
10,50	378	142,24	6,87
11,00	369	144,78	6,00
11,50	342	147,60	7,10
12,00	319	151,38	7,45
12,50	301	154,65	7,61
13,00	330	157,26	7,90
13,50	339	161,10	8,00
14,00	297	164,18	8,44
14,50	273	166,46	7,60
15,00	305	169,25	7,70
15,50	293	171,32	7,36
16,00	256	171,65	7,12
17,00	590	174,78	7,29
18,00	563	175,97	8,06
Adultos	1275	177,33	6,42

Valores de peso (kg)
expresados como Media y
Desviación Estándar (DE)

Peso (Kg)			
Edad en años	Nº	Media	DE
0,00	2974	5,31	0,43
0,25	233	6,25	0,90
0,50	214	8,16	1,09
0,75	213	9,32	1,13
1,00	169	10,37	1,12
1,25	166	11,22	1,40
1,50	149	12,08	1,45
1,75	153	12,59	1,34
2,00	182	12,90	1,42
2,50	263	14,14	1,60
3,00	508	15,40	2,00
3,50	463	16,32	2,61
4,00	469	17,50	2,63
4,50	438	18,58	2,83
5,00	370	19,71	3,48
5,50	363	21,41	3,65
6,00	332	22,27	3,75
6,50	341	24,10	4,34
7,00	321	25,81	5,07
7,50	336	27,25	5,41
8,00	299	29,04	5,39
8,50	337	32,23	7,48
9,00	339	33,44	7,23
9,50	369	35,42	7,89
10,00	374	36,79	8,28
10,50	378	38,83	9,51
11,00	369	41,38	9,77
11,50	342	43,08	10,06
12,00	319	46,37	10,95
12,50	301	49,16	11,15
13,00	330	50,32	11,26
13,50	339	54,47	11,18
14,00	297	57,77	12,12
14,50	273	59,73	12,50
15,00	305	61,85	12,46
15,50	293	64,27	11,65
16,00	257	64,97	12,80
17,00	590	68,47	12,02
18,00	563	70,20	10,48
Adultos	1275	74,26	11,24

Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida la reproducción total o parcial de esta obra.

Autores:

Carrascosa A., Fernández JM., Fernández C.,
Fernández A., López-Siguero JP., Sánchez E.,
Sobradillo B., Veste D. y Grupo Colaborador Español*

* Arep U., Baguri L., Copi A., Luna ID., Guzmán M., Urada A.,
Lobato H., Mayayo E., Moreno JA. y Ruiz C.

Deposito Legal: B-19509 - 2008

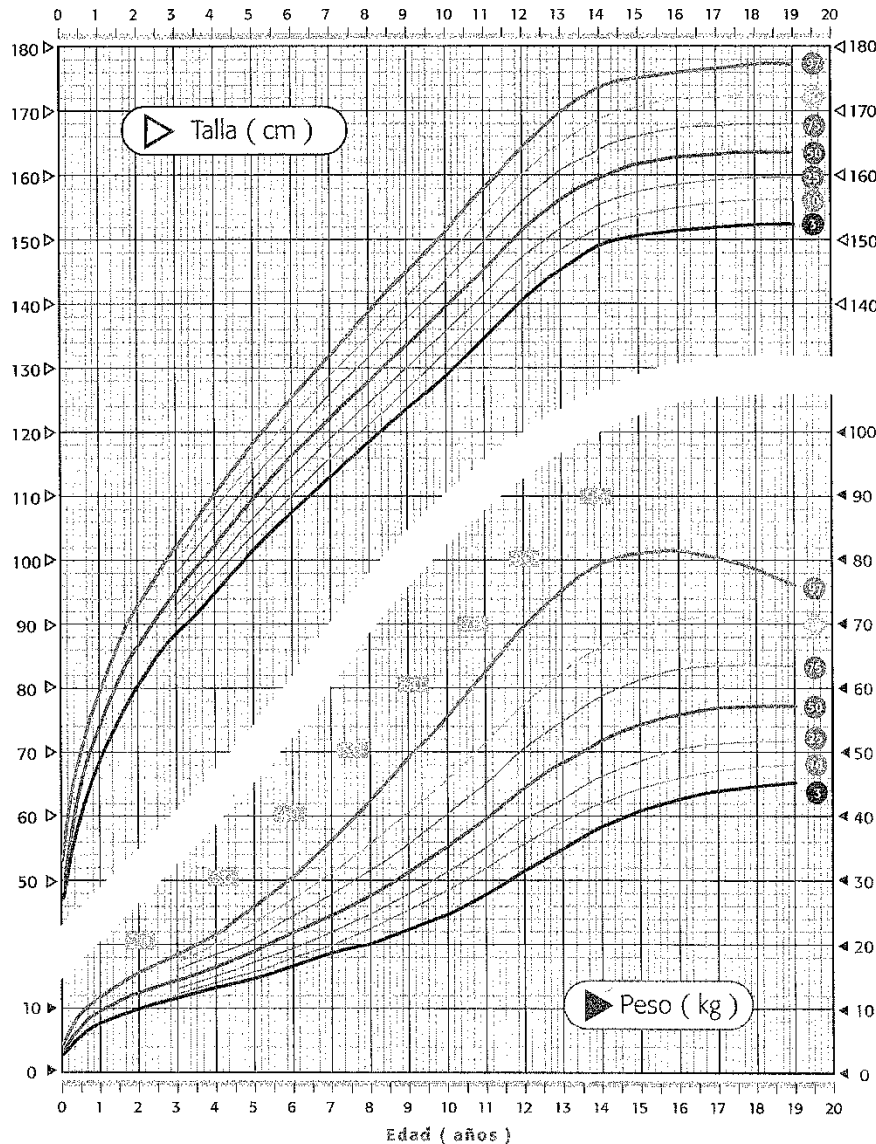
I.S.B.N. 978-84-912-3277-2

MUJERES



Fecha Nacimiento: / / Nombre:
 1º Apellido:
 2º Apellido:

Edad (años)



Mujeres



Valores de talla (cm)
 expresados como Media y
 Desviación Estándar (DE)

Talla (cm)				
Edad en años	Nº	Media	DE	
0,00	2822	49,43	1,73	
0,25	233	59,06	2,81	
0,50	205	65,60	2,68	
0,75	186	70,26	2,75	
1,00	175	74,27	2,87	
1,25	138	77,57	2,67	
1,50	125	80,91	2,85	
1,75	106	83,93	3,08	
2,00	114	86,73	2,96	
2,50	193	91,11	3,55	
3,00	474	95,57	3,79	
3,50	382	98,61	3,60	
4,00	420	102,88	4,17	
4,50	358	106,15	3,93	
5,00	407	108,95	4,51	
5,50	370	113,04	4,51	
6,00	336	116,33	4,65	
6,50	334	119,32	5,01	
7,00	364	122,03	4,48	
7,50	366	125,40	5,04	
8,00	367	128,20	5,24	
8,50	313	131,23	5,63	
9,00	325	133,78	5,78	
9,50	302	136,76	6,10	
10,00	316	139,11	6,68	
10,50	333	143,10	6,58	
11,00	373	145,82	6,74	
11,50	310	148,99	6,56	
12,00	328	151,57	6,64	
12,50	288	154,53	6,84	
13,00	276	156,72	6,10	
13,50	287	158,84	6,35	
14,00	253	160,55	6,65	
14,50	275	161,26	6,30	
15,00	271	162,06	6,76	
15,50	256	162,28	6,62	
16,00	252	163,59	7,23	
17,00	501	163,22	6,58	
18,00	431	163,85	6,58	
Adultos	1292	163,96	5,96	

Valores de peso (kg)
 expresados como Media y
 Desviación Estándar (DE)

Peso (Kg)				
Edad en años	Nº	Media	DE	
0,00	2822	3,18	0,41	
0,25	233	5,64	0,80	
0,50	205	7,40	0,92	
0,75	186	8,71	1,15	
1,00	175	9,73	1,08	
1,25	138	10,32	1,14	
1,50	125	11,12	1,30	
1,75	106	11,82	1,31	
2,00	114	12,49	1,40	
2,50	193	13,61	1,52	
3,00	474	14,55	1,68	
3,50	382	15,61	2,28	
4,00	420	16,80	2,41	
4,50	358	18,06	2,55	
5,00	407	19,37	3,00	
5,50	370	20,65	3,75	
6,00	336	22,19	3,88	
6,50	334	23,69	4,18	
7,00	364	24,82	4,54	
7,50	366	27,11	5,29	
8,00	367	28,80	6,02	
8,50	313	31,08	6,70	
9,00	325	32,78	7,82	
9,50	302	34,63	7,63	
10,00	316	36,55	8,76	
10,50	333	38,93	8,77	
11,00	373	42,11	9,95	
11,50	310	43,54	9,34	
12,00	328	45,61	9,90	
12,50	288	48,71	11,99	
13,00	276	51,69	11,41	
13,50	287	53,54	10,99	
14,00	253	53,72	10,32	
14,50	275	55,56	10,51	
15,00	271	56,30	11,44	
15,50	256	56,74	9,33	
16,00	252	58,42	11,25	
17,00	501	57,82	9,67	
18,00	431	68,52	9,87	
Adultos	1292	57,62	8,48	

Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida la reproducción total o parcial de esta obra.

Autores:

Corcososa A., Fernández JM., Fernández C.,
 Ferrández A., López-Siguero JP., Sánchez E.,
 Sobradillo B., Yeste D. y Grupo Colaborador Español*

* Aresti U., Bayarri L., Capil A., Lano JD., Gutpiñi M., Juaredo A.,
 Labarta JL., Mayayo E., Moreno JH. y Ruiz C.

Depósito Legal: B-195503 - 2008

ISBN: 978-84-612-3277-2

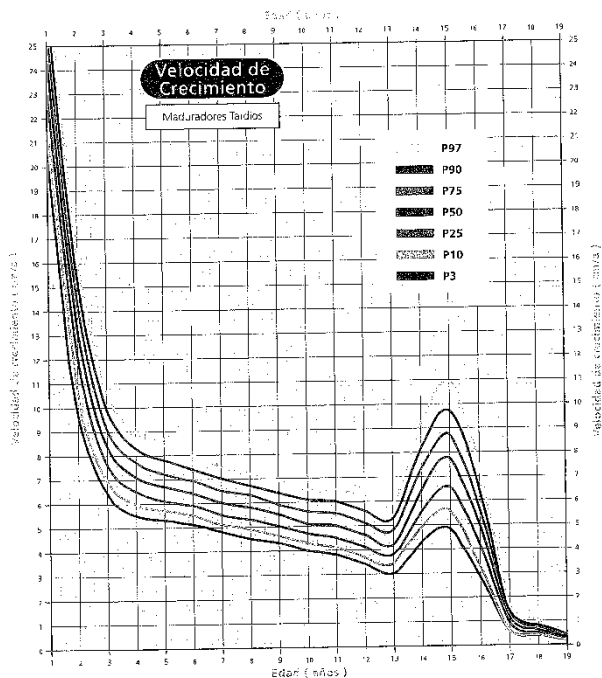
Velocidad de crecimiento

- Incremento de talla por unidad de tiempo
- En **cm/año**
- Intervalo mínimo de 6 meses (mejor 12 meses) para evitar errores y variaciones estacionales (VC mayor en verano y primavera)

VARONES

Representación gráfica percentilada de la velocidad de crecimiento (cm/a) de los varones para el grupo de Maduradores Tardíos.

Fecha de nacimiento:
 Nombre:
 1ª Apellido:
 2ª Apellido:

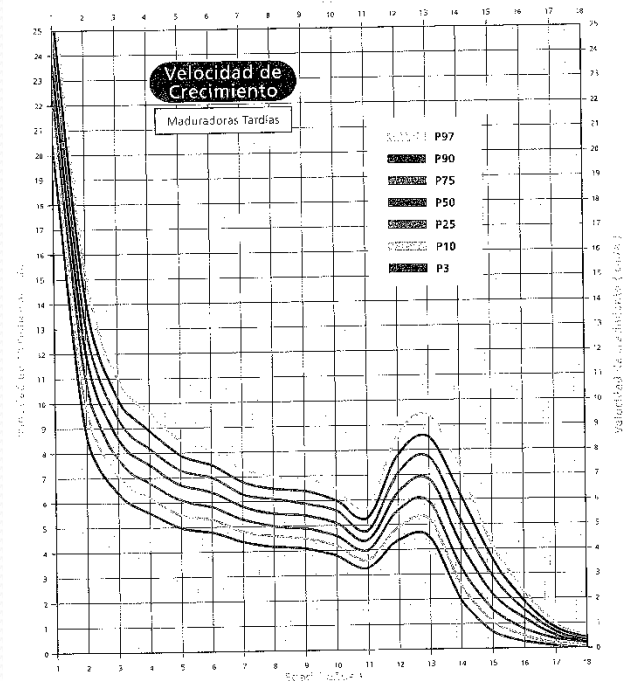


Terrández A, et al. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 7:473-509
 Carrascosa A, et al. *Arch Clin Oncol* 2008; 130:645-649
 Solaredo B, et al. *Archivos de Pediatría y Adolescencia* 2003; 107:100-104
 Terrández A, Carrascosa A, et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22:725-726

MUJERES

Representación gráfica percentilada de la velocidad de crecimiento (cm/a) de las mujeres para el grupo de Maduradoras Tardías.

Fecha de nacimiento:
 Nombre:
 1ª Apellido:
 2ª Apellido:



Terrández A, et al. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 7:473-509
 Carrascosa A, et al. *Arch Clin Oncol* 2008; 130:645-649
 Solaredo B, et al. *Archivos de Pediatría y Adolescencia* 2003; 107:100-104
 Terrández A, Carrascosa A, et al. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22:725-726

Talla baja- CONCEPTO

- Talla en gráficas de crecimiento $< - 2 \text{ DS}$ ó $< p_3$ para su edad y sexo (en relación a la media de la población de referencia) $\Rightarrow$ Concepto estático
- Hipocrecimiento: cuando velocidad de crecimiento $< - 1\text{DE}$ ó $< p_{25}$, durante 2-3 años consecutivos, para la edad ósea $\Rightarrow$ Concepto dinámico

Clasificación etiológica

- **TALLA BAJA IDIOPATICA:**
80%

- Con antecedentes de talla baja familiar
- Con antecedentes de retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCD)
- Con antecedentes de talla baja familiar y RCCD
- Sin antecedentes de talla baja familiar ni RCCD
- No filiadas o etiología desconocida

- **TALLA BAJA PATOLÓGICA**

- **Con desproporción de segmentos corporales**

- Osteocondrodisplasias: acondroplasia, alteraciones gen SHOX (Leri-Weil,...), ..
- Enfermedades óseas metabólicas: raquitismo
- Alteraciones vertebrales congénitas ó adquiridas

- **Con proporciones corporales normales**

- **Inicio prenatal:**

- Crecimiento intrauterino retardado: Idiopático; Origen fetal(adquiridos, genéticos,...);Origen materno (drogas...); Insuficiencia placentaria
- Síndromes dismórficos: Prader-Willi, Di George, Silver Rusell...
- Cromosomopatías: S. Turner, Down,..
- Alteraciones genéticas

- **Inicio postnatal**

- Malnutrición
- Enfermedad sistémica crónica o recurrente: nefropatía, cardiopatía, celiaquía, malabsorción, inmunodeficiencias...
- Endocrinopatías:
 - » Déficit de hormona de crecimiento (5%)
 - » Hipotiroidismo
 - » Hipercortisolismo
 - » Pseudohipoparatiroidismo
 - » Hipogonadismo
 - » Diabetes mellitus mal controlada
- Deprivación afectiva

Clasificación etiológica

- **TALLA BAJA IDIOPATICA: 80%**
 - Con antecedentes de **talla baja familiar**
 - Con antecedentes de **retraso constitucional de crecimiento y desarrollo** (RCCD)
 - Con antecedentes de **talla baja familiar y RCCD**
 - Sin antecedentes de **talla baja familiar ni RCCD**
 - No filiadas o etiología desconocida

Clasificación etiológica

- **TALLA BAJA PATOLÓGICA**
 - **Con desproporción de segmentos corporales**
 - **Osteocondrodisplasias:** acondroplasia, alteraciones gen SHOX (Leri-Weil,...), ..
 - **Enfermedades óseas metabólicas:** raquitismo
 - **Alteraciones vertebrales** congénitas ó adquiridas
 - **Con proporciones corporales normales**

Clasificación etiológica

- **TALLA BAJA PATOLÓGICA**
 - **Con proporciones corporales normales**
 - **Inicio prenatal:**
 - **Crecimiento intrauterino retardado/ PEG :**
 - Idiopático
 - Origen fetal: adquiridos, genéticos, sindrómicos, cromosomopatías
 - Origen materno: drogas, alcohol, tabaco...
 - Insuficiencia placentaria
 - **Síndromes dismórficos:** Prader-Willi, Di George, Silver Rusell...
 - **Cromosomopatías:** S. Turner, Down,...
 - **Alteraciones genéticas**

Clasificación etiológica

- **TALLA BAJA PATOLÓGICA**
 - **Con proporciones corporales normales**
 - **Inicio postnatal**
 - **Malnutrición**
 - **Enfermedad sistémica** crónica o recurrente: nefropatía, cardiopatía, celiaquía, malabsorción, inmunodeficiencias...
 - **Endocrinopatías:**
 - » Déficit de hormona de crecimiento (5%)
 - » Hipotiroidismo
 - » Hiperkortisolismo
 - » Pseudohipoparatiroidismo
 - » Hipogonadismo
 - » Diabetes mellitus mal controlada
 - **Deprivación afectiva**



Displasia mesomélica
de Langer



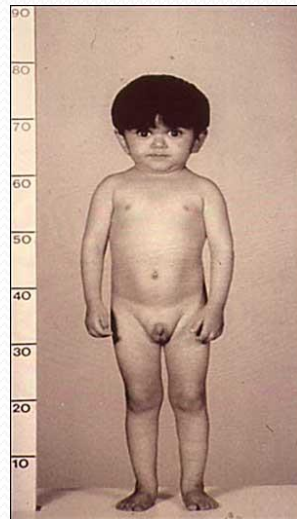
Sd Leri-Weil



Acondroplasia



Sd Turner



Sd de Laron



Deficit de hormona
de crecimiento



Talla baja
idiopática

ORIENTACION DIAGNÓSTICA: ANAMNESIS

- **Antecedentes personales**
 - Gestación
 - Parto, Apgar
 - **Edad gestacional y antropometría al nacimiento** (fundamental)
 - Neonatal: ictericia, hipoglucemia..
 - Desarrollo psicomotor, rendimiento escolar
 - Enfermedades previas y tratamientos
 - Anamnesis por aparatos (síntomas hipotiroidismo, celiacía...)
 - Patrón de crecimiento : reconstruir gráficas
 - Desarrollo puberal: inicio caracteres sexuales, menarquia
 - Situación psicosocial

ORIENTACION DIAGNÓSTICA: ANAMNESIS

- **Antecedentes familiares**
 - **Talla madre, padre** (fundamental)
 - Tallas familiares próximos
 - **Hipocrecimientos disarmónicos familiares**
 - **Rasgos fenotípicos anormales en familiares**
 - Pubertad padres, hermanos, familiares próximos
 - Consanguinidad
 - País de origen : ¿distintas gráficas?
 - Enfermedades hereditarias
 - Enfermedades endocrinas, autoinmunes...
 - Ambiente familiar

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA: EXPLORACIÓN FÍSICA

- **Inspección general:** proporcionalidad, hábito constitucional, estado nutricional,...
- **Exploración por aparatos completa:** focalidad neurológica, cardiopulmonar, masas/megalias abdominales, tiroides, HTA,...
- **Búsqueda de rasgos sindrómicos:** Turner, Prader-Willi,...(implantación pelo, obesidad, asimetrías, cubitus valgus...)
- **Desarrollo puberal**
- **Medición parámetros antropométricos**

PARÁMETROS AUXOLÓGICOS

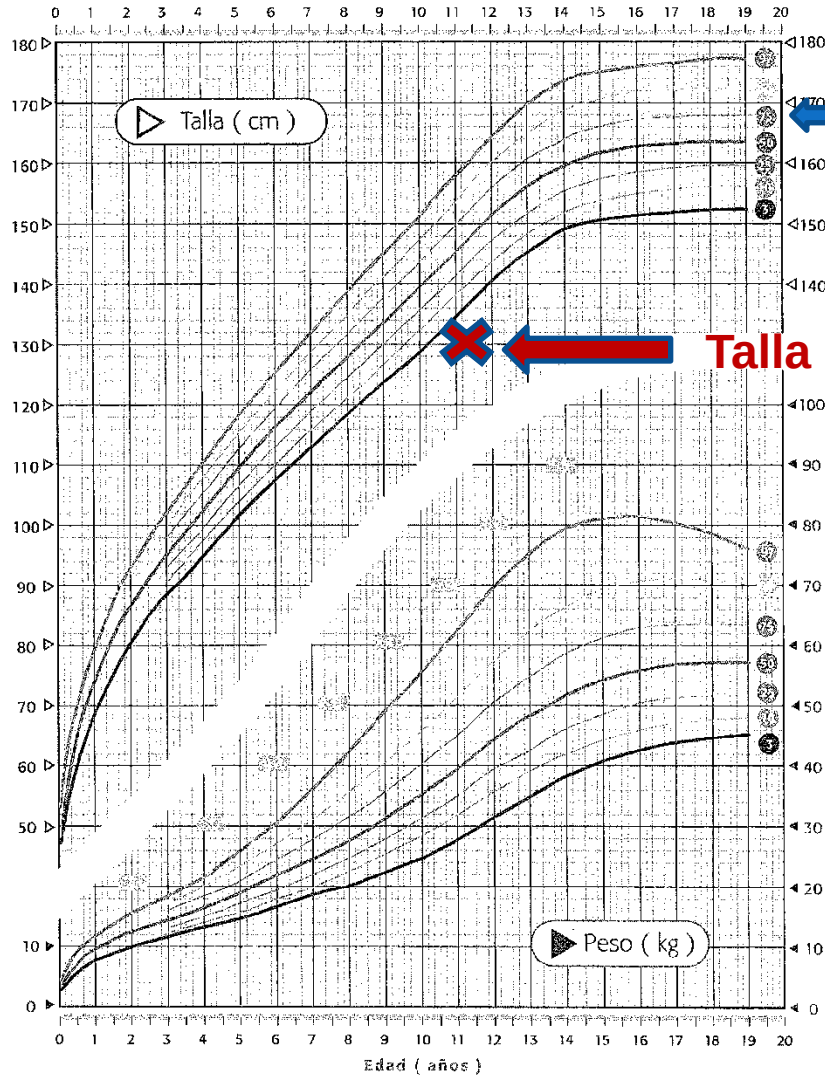
- PESO
- TALLA
- PERIMETRO CEFALICO
- VELOCIDAD DE CRECIMIENTO
- **Correlación con talla parental- Talla diana ó Talla genética:**
 - Niños: $\text{Talla padre} + \text{Talla madre} / 2 + 6.5 \pm 10 \text{ cm}$
 - Niñas: $\text{Talla padre} + \text{Talla madre} / 2 - 6.5 \pm 10 \text{ cm}$

MUJERES



Fecha Nacimiento: / / Nombre: _____
1º Apellido: _____
2º Apellido: _____

Edad (años)



Talla diana

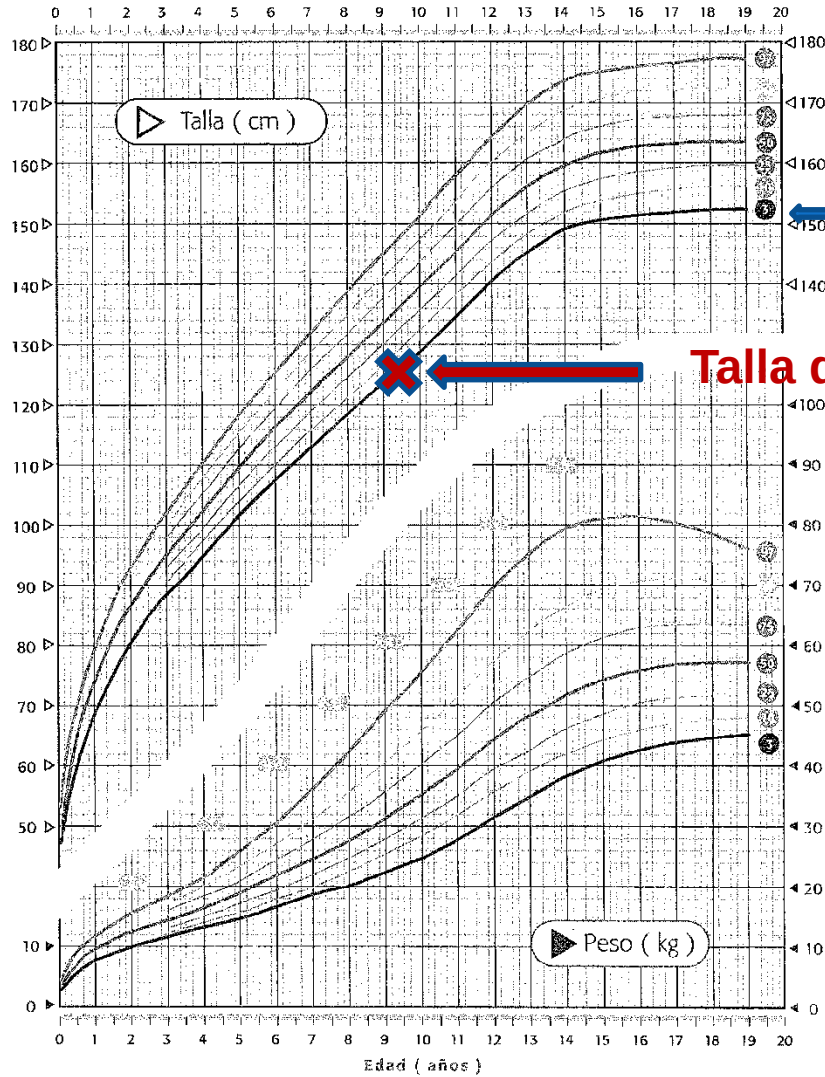
Talla de la paciente

MUJERES



Fecha Nacimiento: / / Nombre: _____
1º Apellido: _____
2º Apellido: _____

Edad (años)



PARÁMETROS AUXOLÓGICOS

- **Proporciones corporales**

- Talla sentado/ Talla: patológico > 55,5%
- Braza/ talla : patológico < 96,5%
- Proporcionalidad entre las partes de los miembros: descartar rizomelia (acortamiento proximal), mesomelia (acortamiento medial), acromelia (acortamiento distal)

TABLA 3. Evolución de las relaciones braza/talla y segmento corporal superior/inferior (SS/SI) a lo largo de la infancia y adolescencia.

	<i>Recién nacido</i>	<i>Infancia</i>	<i>Adolescencia</i>
Braza	≈ 2,5 cm < longitud	≈ longitud	≈ 2 (♂) a 4 (♀) cm > talla
Cociente SS/SI	≈ 1,7	≈ 1	≈ 0,9-1

La medición del segmento corporal superior (SS) por medio de la talla en sedestación, su extrapolación a los estándares de referencia y su correlación con el segmento corporal inferior (SI, SI = talla en bipedestación – talla en sedestación) permite establecer la proporcionalidad entre el crecimiento del tronco y los miembros. Para este fin también se puede emplear el estadiómetro Harpenden.



Figura 2. Estadiómetro Harpenden para medición de la talla sentado

CUADRO 14.1. TABLAS DE NORMALIDAD PARA CADA SEGMENTO CORPORAL DE ACUERDO A LA EDAD DEL PACIENTE

MEDICIONES NORMALES NIÑO							MEDICIONES NORMALES NIÑA					
Edad	Talla	Envergadura	S. proximal	S. distal	Co-ciente	Perímetro craneal	Talla	Envergadura	S. proximal	S. distal	Co-ciente	Perímetro craneal
Nacimiento	51.3	48.5	32.3	19.1	1.69	35.3	50.5	48.3	32.0	18.5	1.73	34.5
6 meses	67.1	64.5	41.4	25.7	1.61	44.9	66.0	63.0	40.6	25.4	1.60	43.9
1 año	74.9	71.9	45.5	29.4	1.54	47.2	73.7	70.4	44.5	29.2	1.52	46.2
2 años	86.1	83.1	50.8	35.3	1.44	49.3	84.8	81.5	49.8	35.1	1.42	48.3
3 años	94.7	91.9	54.1	40.6	1.33	50.3	93.2	89.2	53.1	40.1	1.32	49.3
4 años	102.1	98.6	57.2	45.0	1.27	51.1	100.6	96.8	55.9	44.7	1.25	50.0
5 años	108.5	105.2	59.4	49.9	1.21	51.8	107.2	103.4	58.2	49.0	1.19	50.8
6 años	114.3	111.8	60.9	53.3	1.14	52.1	113.3	109.9	60.2	53.1	1.13	51.1
7 años	119.9	117.3	62.7	57.2	1.10	52.3	118.9	116.8	62.0	56.9	1.09	51.6
8 años	124.9	123.4	64.3	60.7	1.06	52.6	124.2	122.4	63.5	60.7	1.05	51.8
9 años	130.0	129.5	66.0	64.0	1.03	53.1	129.3	128.0	65.3	64.0	1.02	52.1
10 años	135.1	135.6	68.1	67.1	1.02	53.3	134.6	133.6	67.8	66.8	1.01	52.6
11 años	140.2	141.2	69.9	70.4	0.99	53.6	140.5	140.5	70.4	40.1	1.00	53.1
12 años	145.0	147.1	71.9	73.2	0.98	53.8	146.3	146.1	72.9	73.4	0.99	53.3
13 años	149.6	152.9	73.9	75.7	0.98	54.4	151.6	151.6	75.4	76.2	0.99	53.8
14 años	154.2	157.2	75.9	78.2	0.97	54.9	155.9	155.7	77.7	78.2	0.99	54.4
15 años	158.5	162.8	77.9	80.5	0.97	55.4	158.8	160.0	79.2	79.2	1.00	54.9
16 años	162.6	167.1	80.0	82.6	0.97	55.9	160.5	161.5	80.3	80.3	1.00	55.1
17 años	166.1	171.5	81.8	84.3	0.97	56.4	161.8	163.1	81.0	80.8	1.00	55.4
18 años	169.2	174.2	83.3	85.9	0.97	56.9	162.6	164.6	81.5	81.0	1.01	55.6
19 años	171.5	177.3	84.8	86.6	0.98	57.2	162.6	164.6	81.5	81.0	1.01	55.6
20 años	172.7	178.8	85.6	87.1	0.98	57.2	162.6	164.6	81.5	81.0	1.01	55.6

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- 1^{er} NIVEL:
 - Radiografía de **muñeca y mano** izquierda
 - Valorar *edad ósea* (Maduración ósea): Atlas Greulich y Pyle
 - Signos de *displasia*: braquidactilia, acortamiento 4^º metacarpiano (pseudohipoparatiroidismo), deficiencia gen SHOX (deformidad Madelung, deformación piramidal carpo, triangularización de la cabeza del radio, radiolucidez del borde cubital del radio)
 - Signos de *raquitismo*: Aumento de la **distancia entre diáfisis y epífisis**, irregularidades **núcleos de osificación**, hipertrofia cartilaginosa, ensanchamiento metaepisario de huesos largos = *imagen en cáliz o copa de champán*

EDAD OSEA

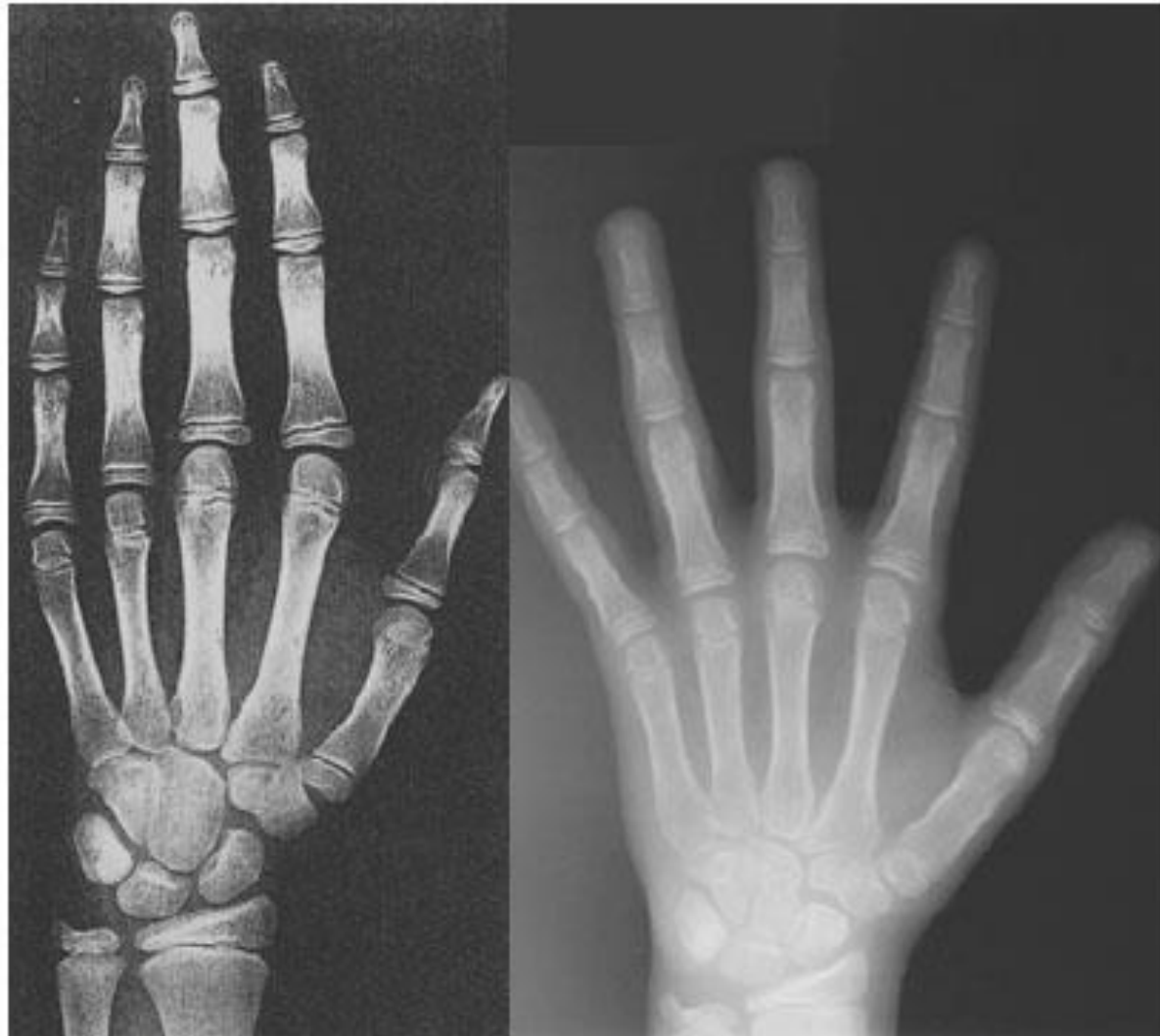


FIGURE 1 - Comparison of hand and wrist radiograph of 10-year-old girl and the corresponding standard in the Greulich & Pyle atlas⁷.

A veces difícil por discordancia madurativa entre los huesos

Únicamente se dispone de RX promedio para cada edad, no se conoce el margen de normalidad

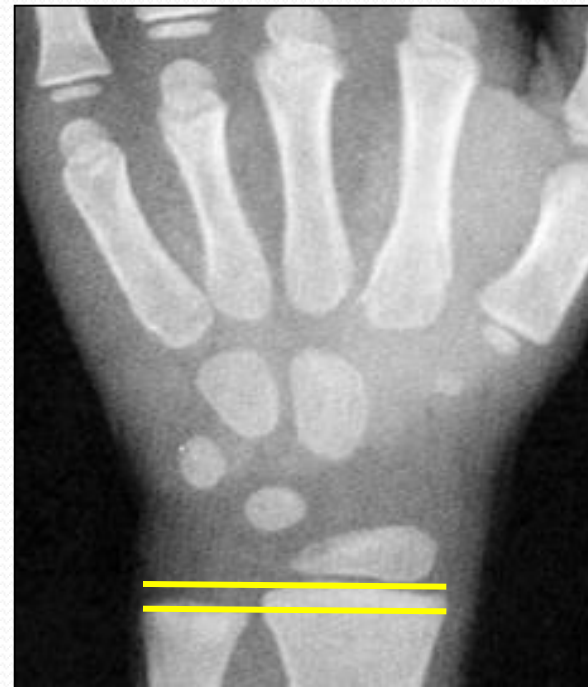
Subjetividad

Hallazgos Radiográficos en la deficiencia del gen SHOX : Leve



4º metacarpiano corto

Una línea trazada a través del extremo superior del 4º y 5º metacarpianos cruza la cabeza del 3º metacarpiano.



Disparidad de metáfisis radio-cubital

Diferencia en la altura del borde distal de la metáfisis radial comparado con el borde distal de la metáfisis cubital.

Hallazgos Radiográficos en la deficiencia del gen SHOX : Grave

Deformidad de Madelung

Articulación radial/cubital subluxada

Huesos carpianos en cuña

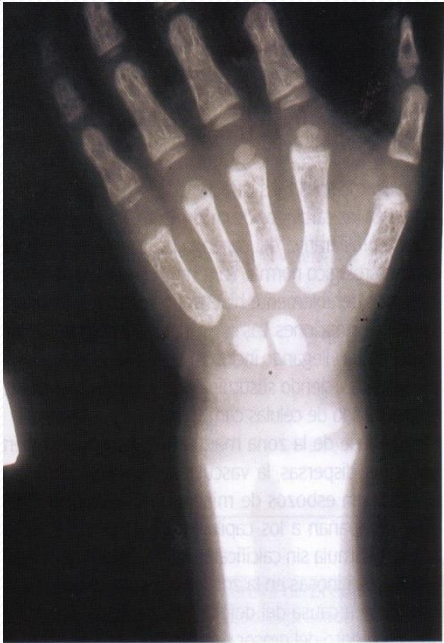
Deformación triangular de epífisis radial



Fusión de 1/2 de epífisis cubital

Cortesía de: **Judith Ross, MD,**
Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA.

RAQUITISMO



ra 46.5. Raquitismo carencial. Trastornos de la mineralización
el metafiso-epifisario. Imágenes en "copa de champán" o en
"jila".



Ensanchamiento
metaepifisario de huesos
largos = ***imagen en cáliz o
copa de champán***



ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- **Hemograma**
- **Bioquímica básica:** G, Ur, Cr, iones, transaminasas, Ca, P, fosfatasa alcalina, albúmina, ... → descartar enfermedad crónica: renal, hepática, metabol Ca/P, malnutrición
- **Metabolismo férrico**
- **Gasometría venosa**
- **Sedimento orina:** descartar tubulopatías, Sd nefrótico
- **IgA y serología celiaquía**
- **IGF1** (factor de crecimiento insulínico tipo 1 = somatomedina C), **IGFBP3:** proteínas GH dependientes, marcador de posible déficit- tablas por edad /sexo.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

IGF1, IGFBP3

Alter	Geschlecht	N	IGF-1 (ng/ml)					IGFBP-3 (µg/ml)				
			Percentile					Percentile				
			0,1	2,5	50	95	97,5	2,5	5	50	95	97,5
1-3a	m/w	45	10	10	13	27	32	0,5	0,5	0,5	0,7	0,9
4-15a	m/w	40	10	11	25	35	41	0,5	0,5	0,9	1,1	1,4
0,5-6m	m/w	25	39	48	155	272	313	0,6	0,7	1,5	2,8	2,9
6-12m	m/w	19	34	57	140	258	344	0,7	0,8	1,5	3,0	3,5
1,0-1,9a	m/w	27	33	55	134	284	327	0,7	0,8	1,6	3,2	3,6
2,0-2,9a	m/w	17	31	51	125	263	305	0,8	0,9	1,8	3,5	3,9
3,0-3,9a	m/w	5	30	49	119	251	289	0,9	1,0	2,0	3,8	4,3
4,0-4,9a	m/w	7	29	49	118	246	285	1,0	1,2	2,2	4,2	4,7
5,0-5,9a	m/w	13	30	50	119	243	286	1,1	1,3	2,4	4,6	5,2
6,0-6,9a	m/w	31	31	52	124	258	297	1,3	1,4	2,7	5,0	5,6
7,0-7,9a	w	9	39	62	140	277	316	1,7	1,9	3,3	5,7	6,3
7,0-7,9a	m	13	31	52	125	261	300	1,3	1,5	2,7	5,0	5,6
8,0-8,9a	w	15	44	70	155	302	344	1,9	2,1	3,6	6,0	6,7
8,0-8,9a	m	13	35	58	139	287	329	1,5	1,7	3,1	5,6	6,3
9,0-9,9a	w	15	52	81	178	343	389	2,1	2,3	3,8	6,4	7,1
9,0-9,9a	m	13	41	67	159	325	373	1,8	2,0	3,5	6,3	7,0
10,0-10,9a	w	25	62	97	210	400	453	2,3	2,6	4,2	6,9	7,6
10,0-10,9a	m	18	49	80	188	382	438	2,0	2,3	3,9	6,9	7,7
11,0-11,9a	w	23	79	122	259	488	551	2,6	2,9	4,6	7,4	8,1
11,0-11,9a	m	22	62	101	233	470	538	2,3	2,5	4,3	7,4	8,2
12,0-12,9a	w	18	101	155	324	604	680	2,9	3,2	5,0	7,9	8,6
12,0-12,9a	m	17	82	131	301	604	690	2,6	2,8	4,8	8,1	8,9
13,0-13,9a	w	25	125	190	391	716	805	3,2	3,5	5,4	8,4	9,2
13,0-13,9a	m	21	108	172	388	765	872	2,9	3,2	5,3	8,8	9,7
14,0-14,9a	w	30	148	222	446	800	896	3,4	3,7	5,8	8,8	9,6
14,0-14,9a	m	32	137	215	470	905	1026	3,2	3,6	5,8	9,3	10,3
15,0-15,9a	w	48	161	238	467	823	917	3,6	3,9	5,8	8,9	9,6
15,0-15,9a	m	40	153	236	500	940	1060	3,4	3,7	5,9	9,4	10,2
16,0-16,9a	w	41	157	228	438	755	839	3,5	3,8	5,7	8,5	9,2
16,0-16,9a	m	31	150	227	468	858	964	3,3	3,6	5,7	8,8	9,6
17,0-17,9a	w	30	135	194	363	615	680	3,4	3,7	5,4	8,1	8,7
17,0-17,9a	m	21	133	199	398	711	796	3,1	3,4	5,2	8,0	8,7
18,0-18,9a	w	22	114	162	296	491	541	3,2	3,5	5,1	7,4	8,0
18,0-18,9a	m	14	116	170	330	576	640	2,9	3,2	4,8	7,2	7,8
19,0-19,9a	w	16	99	138	247	403	442	3,0	3,3	4,7	6,8	7,3
19,0-19,9a	m	10	102	147	278	476	527	2,9	3,1	4,6	6,8	7,3
20,0-20,9a	w	36	88	122	217	351	384	2,9	3,2	4,5	6,5	7,0
20,0-20,9a	m	34	93	132	246	414	457	2,9	3,1	4,6	6,8	7,3
21,0-25,0a	m/w	155	85	116	199	313	341	3,5	3,7	5,3	7,4	7,9
26,0-30,0a	m/w	54	88	117	194	296	321	3,5	3,7	5,1	6,9	7,4
31,0-35,0a	m/w	48	85	113	183	275	297	3,4	3,6	4,9	6,5	6,9
36,0-40,0a	m/w	52	80	106	171	256	277	3,4	3,6	4,7	6,3	6,6
41,0-45,0a	m/w	50	74	98	160	241	261	3,3	3,5	4,7	6,2	6,6
46,0-50,0a	m/w	50	68	91	149	227	246	3,4	3,6	4,8	6,4	6,7
51,0-55,0a	m/w	52	63	84	140	215	233	3,4	3,6	4,9	6,5	6,9
56,0-60,0a	m/w	48	58	78	131	203	220	3,4	3,5	4,8	6,4	6,8
61,0-65,0a	m/w	78	54	72	123	191	207	3,2	3,3	4,5	6,1	6,4
66,0-70,0a	m/w	22	49	67	115	179	195	2,9	3,1	4,2	5,7	6,0
71,0-75,0a	m/w	56	45	62	107	168	184	2,6	2,8	3,8	5,2	5,5
76,0-80,0a	m/w	24	42	57	99	158	172	2,3	2,5	3,4	4,6	4,9
81,0-85,0a	m/w	13	38	53	92	148	162	2,0	2,1	2,9	4,0	4,2

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Hormonas **tiroides**: TSH, T₄L
- **Cortisol** basal. Si elevado ó sospecha hipercortisolismo: cortisol orina 24 horas.
- Estudio de **heces**: sangre, parásitos
- Test del **sudor**: si malnutrición, infecciones respiratorias recurrentes (descartar Fibrosis Quística)
- **Cariotipo**:
 - Niñas: todas (descartar Sd Turner)
 - Niños: si anomalías genitales, retraso psicomotor, rasgos dismórficos

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- 2º NIVEL
 - Serie ósea
 - Test de estimulación de hormona de crecimiento → déficit secreción de GH
 - Secreción espontánea de GH 24 h → disfunción neurosecretona de GH
 - Test de generación de IGF1 → resistencia o insensibilidad a GH
 - RM cerebral
 - Estudios genéticos

TABLA 5. Genes con mutaciones identificadas como causantes de hipocrecimiento en el ser humano (eje somatotropo y displasias óseas más comunes).

<i>Entidad nosológica</i>	<i>Genes implicados</i>
Deficiencia aislada o bioinactividad de GH	<i>GH1, GHRH-R, BTK</i>
Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias	<i>POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4, HESX1, PHP</i>
Defectos en el receptor de GH	<i>GHR</i>
Defectos en la señalización de GH	<i>STAT5B</i>
Deficiencia de IGF	<i>IGF1</i>
Deficiencia de SAL	<i>IGFALS</i>
Defectos en el receptor de IGF-I	<i>IGF1R</i>
Displasia de Langer/discondrosteosis de Leri-Weill	<i>SHOX, PAR1</i>
Acondroplasia/hipocondroplasia	<i>FGFR3</i>

TABLA 4. Protocolos de realización de los principales test de estimulación de GH.

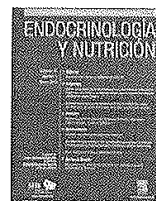
<i>Prueba de estimulación</i>	<i>Protocolo de realización</i>	<i>Extracciones para GH</i>
Sueño	Ingreso hospitalario	Basal y tras 1 y 2 horas del inicio del sueño
Ejercicio	Subir y bajar escaleras (10-20 minutos) Cicloergómetro 2 W/kg (10 minutos)	Basal, y tras 20-30 minutos del inicio
Levodopa	L-3,4-dihidroxitifenilalanina VO Peso < 15 kg: 125 mg 15-35 kg: 250 mg > 35 kg: 500 mg	- 30, basal, 30, 60, 90 y 120 minutos
Clonidina	0,15 mg/m ² de superficie corporal VO	- 30, basal, 30, 60, 90, 120 y 150 minutos
Guanfacina	1 mg/m ² de superficie corporal VO	- 30, basal, 30, 60, 90, 120 y 150 minutos.
Insulina	Insulina regular IV - 0,1 UI/kg - 0,05 UI/kg (si se sospecha deficiencia de ACTH)	-30, basal, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos
Arginina	Clorhidrato de arginina IV al 5-10% - 0,5 g/kg (máximo, 30 g) diluido en suero fisiológico a pasar a ritmo constante en 30 minutos	- 30, basal, 30, 60, 90 y 120 minutos
Glucagón	0,1 mg/kg (máximo, 1 mg) SC o IM	- 30, basal, 30, 60, 90 y 120 minutos
Ornitina	Clorhidrato de ornitina IV al 6,25% - 12 g/m ² de superficie corporal diluido en suero fisiológico a pasar a ritmo constante en 30 minutos	- 30, basal, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos
Metoclopramida	10 mg IV	- 30, basal, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos
Dexametasona	2 mg/m ² de superficie corporal, administrado directamente	- 30, basal, 30, 60, 90, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225, 240, 270 y 300 minutos
GHRH	GHRH (1-29)-NH ₂ , 1 µg/kg en bolo IV	- 30, basal, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos

VO: vía oral; IV: vía intravenosa; SC: vía subcutánea.



ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



Estandarización inmunoanálisis GH

Standardization of GH immunoassays

Laura Audí Parera^a, María Luisa Granada Ybern^{*,b}, Montserrat Mauri Dot^c y
María Gutiérrez Agulló^c

^aUnidad de Investigación de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bServicio de Bioquímica, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^cUnidad de Hormonas, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

La equivalencia para algunas concentraciones de GH
frecuentemente utilizadas sería:

Tabla de equivalencia

<i>IS 80/505</i>	<i>IS 98/574</i>
10 ng/ml	7,4 ng/ml
6 ng/ml	4,4 ng/ml
3 ng/ml	2,2 ng/ml
1 ng/ml	0,75 ng/ml

Tabla 1 Pruebas complementarias en la evaluación de talla baja

Prueba	Patología por descartar
Hemograma, Metabolismo del Hierro	Anemia; infecciones
Bioquímica básica incluyendo ionograma	Enfermedades renales; enfermedades del metabolismo fosfocálcico
Equilibrio ácido-base	Acidosis tubular renal
Anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso.	Enfermedad celíaca y otros tipos de malabsorción
IgA total	
TSH, T4L	Hipotiroidismo
Orina: pH, densidad, glucosa, proteínas	Enfermedad renal
Cortisol libre en orina (si obesidad presente)	Síndrome de Cushing
Eje GH-IGF-I-proteínas de transporte (IGFBP-3, ALS) ^a	Deficiencia de GH Resistencia periférica al mecanismo de acción de la GH (receptor GH, vías de señalización intracelular, IGF-I, receptor IGF-I, ALS)
Estudios genético-moleculares	Síndrome de Turner en niñas (cariotipo) Síndrome Noonan Mutaciones gen <i>SHOX</i>
Radiografía de mano y muñeca izquierda	Maduración ósea
Serie ósea (sólo en caso de encontrar en la exploración auxológica desproporción en los segmentos corporales y en los que tienen una talla muy baja con respecto a la talla parental)	Displasias óseas
RM cerebral (en niños sin clínica de patología intracraneal o defectos de línea media no hay indicación para su realización. Se realizará sólo si el estudio auxológico y las pruebas bioquímicas sugieren alteración del eje GH-IGF-1)	Hipopituitarismo

GH: hormona de crecimiento. IGF-I: *insulin-like growth factor-I*. IGFBP-3: *IGF-binding protein-3*. RM: resonancia magnética. T4L: tiroxina libre. TSH: hormona estimulante del tiroides.

^a Ante la presencia de alteraciones se debe completar el estudio del eje GH-IGF-I con pruebas de estimulación de GH y el test de generación de IGF-I.

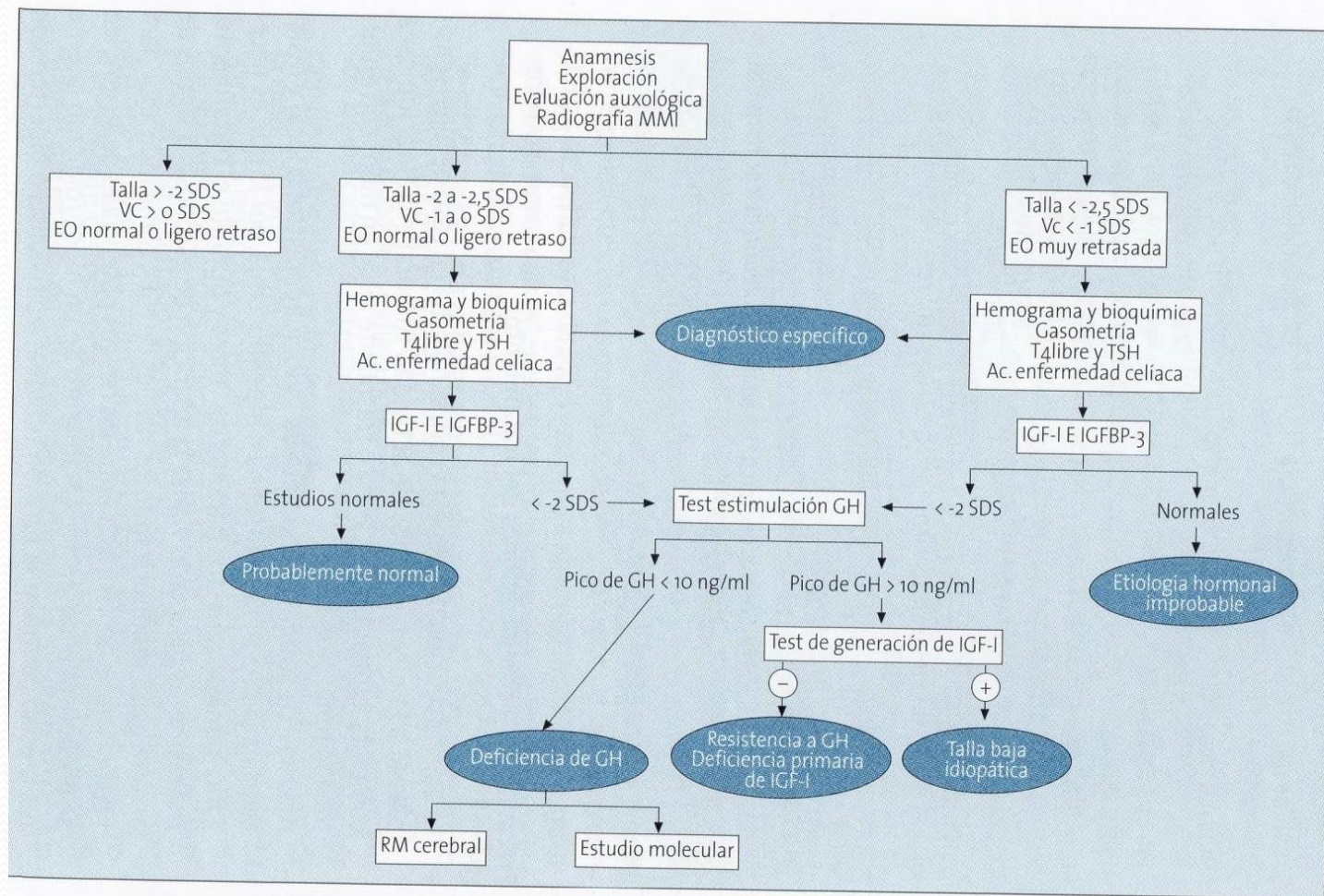
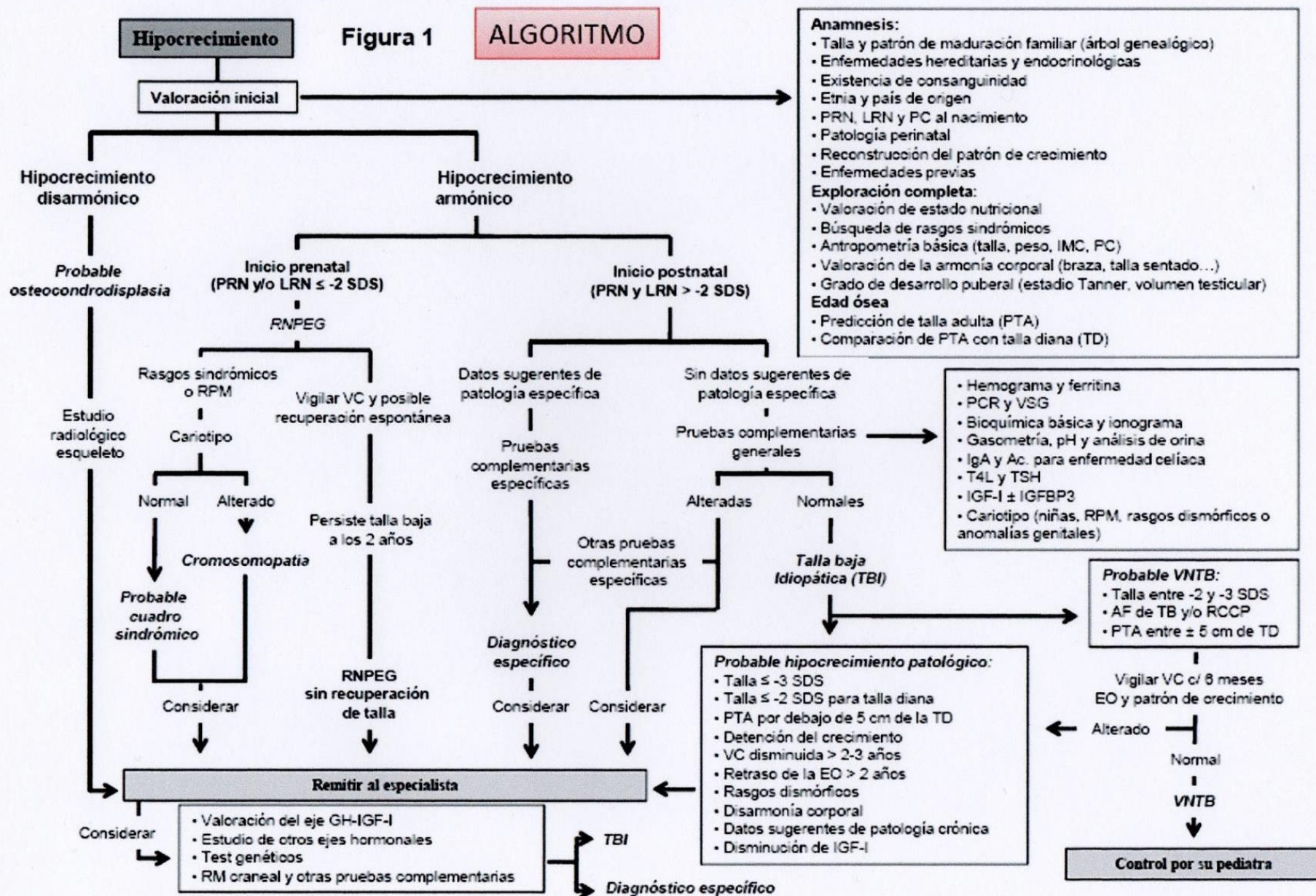


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en hipoprecimiento armónico.

Ac: anticuerpos, EO: edad ósea, GH: hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento similar a insulina número 1; IGFBP-3: proteína transportadora de IGF número 3; MMI: mano y muñeca izquierdas, RM: resonancia magnética; SDS: desviaciones estándar con respecto a edad y sexo; T4 libre: tiroxina libre; TSH: hormona estimuladora del tiroides; VC: velocidad de crecimiento.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante un hipoprecimiento en el ámbito extrahospitalario.



TRATAMIENTO

- Según etiología :
 - Dieta sin gluten
 - Hormonas tiroideas
 -
 - Hormona de crecimiento
 - IGF₁



CRITERIOS PARA LA UTILIZACIÓN RACIONAL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS

I INDICACIONES TERAPEUTICAS OFICIALMENTE APROBADAS¹

Talla baja patológica por:

1. Déficit clásico o defecto de Hormona de Crecimiento (HC).
2. Síndrome de Turner.
3. Insuficiencia renal crónica, en niños en período prepuberal.
4. Síndrome de Prader Willi (SPW).
5. Crecimiento intrauterino retardado (CIR).
6. Deficiencia de crecimiento debida a alteración del gen SHOX.

II INICIO DEL TRATAMIENTO

El paciente deberá reunir todos los criterios de tratamiento auxológicos y analíticos, que se especifican para cada indicación en el apartado IV, cumplimentando el protocolo de utilización de Hormona de Crecimiento y las gráficas de crecimiento según los estándares auxológicos integrados españoles (2.008). El protocolo y las gráficas correspondientes serán remitidos al Comité Asesor junto con el Consentimiento Informado del paciente.



IV CRITERIOS DE TRATAMIENTO

1.- DEFICIT CLASICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO.-

A.- CRITERIOS DE INCLUSION.-

1.- Criterios auxológicos.-

- 1.1.- Talla baja:
Inferior a -2 DE ó por debajo de 1 DE de la talla media parental y, en su caso, predicción de talla adulta inferior a la talla genética en más de 1 DE.
- 1.2.- Velocidad de crecimiento disminuida:
Por debajo de P10 para su correspondiente edad ósea, mantenida durante un mínimo de 6 meses.
- 1.3.- Retraso de la maduración ósea:
En más de 1 año, en relación a la edad cronológica, salvo en el excepcional caso de asociación a pubertad precoz central secundaria a radioterapia.
- 1.4.- Recién nacido:
En caso de manifestación clínica de déficit de HC en época neonatal (Hipoglucemia), no es necesario cumplir criterios auxológicos.

2.- Determinaciones analíticas.-

- 2.1.- Test farmacológicos de secreción de HC:
Se realizarán al menos dos test farmacológicos de secreción de HC, con distintos estímulos, indicando el estado puberal.
En aquellos pacientes en edad puberal y sin signos de gonadarquia, sólo se considerarán negativas las pruebas de secreción de HC, si han sido realizadas tras primación esteroidea: varones con propionato de testosterona 25 mg/día i.m. durante 5 días, y mujeres con etinilestradiol 100 mcg/día, 3 días.
- 2.2.- T_4 libre².
- 2.3.- IGF-1 e IGFBP3³.
- 2.4.- Marcadores de enfermedad celíaca.
- 2.5.- Estudio de genética molecular (en su caso).- Se remitirá fotocopia del informe correspondiente.

3.- Pruebas complementarias.-

- 3.1.- Una vez confirmado el déficit de HC, se realizará Resonancia Magnética de la zona hipotálamo hipofisaria.

B.- CRITERIOS DE EXCLUSION.-

- 1.- Incumplimiento de uno de los criterios de inclusión.
- 2.- Enfermedad crónica o sistémica.

(.../...) DEFICIT CLASICO DE HORMONA DE CRECIMIENTO

² Expresados en:

T_4 libre (ng/dl.) (1 pmol/l=0,0777 ng/dl).
IGF-1 (ng/ml.) (1 nmol/l=7,64900 ng/ml).
IGFBP3 (ng/ml.)

(.../...)



- 3.- Displasia ósea.
- 4.- Diabetes mellitus insuficientemente controlada.
- 5.- Proceso tumoral activo.
- 6.- Enfermedad aguda en fase crítica.
- 7.- Patología asociada al retraso de crecimiento, no resuelta en el momento de solicitud de tratamiento con HC.
- 8.- Edad ósea adulta.

C.- DOSIS RECOMENDADA.-

La dosis se calculará en función del peso, sin embargo en caso de obesidad, se hará en función de la superficie corporal.

mg/Kg./día	mg/m ² S.C./día
0,025-0,035	0,7-1,0

D.- CRITERIOS DE SEGUIMIENTO ANUAL.-

1.- Datos auxológicos requeridos.-

- 1.1.- Talla y peso.
- 1.2.- Velocidad de crecimiento.
- 1.3.- Edad ósea actualizada.
- 1.4.- Predicción de talla adulta, si es realizable.
- 1.5.- Estadio puberal.
- 1.6.- Gráfica de talla (no es suficiente la de velocidad de crecimiento).

2.- Datos analíticos requeridos.-

- 2.1.- T₄ libre.
- 2.2.- IGF-1 e IGFBP3.

E.- MEDICAMENTOS QUE TIENEN AUTORIZADA ESTA INDICACION.-

- Genotonorm.
- Humatrope.
- Norditropin.
- Salzen.
- Zomacton.
- Nutropin.
- Omnitrope.

Tratamiento con Hormona de Crecimiento

Tabla 2. Resumen de las dosis recomendadas según la indicación terapéutica.

Indicación	Medicamento y dosis	Unidades
Déficit de secreción de GH	GH: 0,025-0,035	mg/kg/día
Síndrome de Turner	GH: 0,045-0,067	mg/kg/día
Síndrome de Prader-Willi	GH: 0,035	mg/kg de peso ajustado al percentil de talla
CIR	GH: 0,035-0,067	mg/kg/día
IRC	GH: 0,045-0,050	mg/kg/día
Déficit de IGF-I	Increlex®: 0,04-0,12	mg/kg (2 dosis) día
Alteración gen SHOX	Humatrope®: 0,045-0,050	mg/kg/día

Tab. 1. Adverse effects of GH therapy

Frequency of side effects	Adverse effect
Most frequent	• Injection side reactions (nodules, erythema, pain post injection, bruising, itching, lipotrophy, swelling)
Less frequently, considered probably related to the drug	• Headache • Nausea • Lower extremity pain • Fever • Vomiting
Other side effects	• Metabolic: mild, transient peripheral edema • Musculoskeletal: arthralgia, carpal tunnel syndrome, paresthesia • Skin (rare): increased growth of pre-existing nevi, increased skin pigmentation • Endocrinological: gynecomasty • Pancreatitis (rare)
Specific side effects in children	• Transient intracranial hypertension • Slipped femoral epiphysis • Gynecomasty

Tratamiento con IGF1

1.2.7.- Deficiencia primaria grave del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I).

Criterios clínicos

La deficiencia primaria de IGF-I grave está definida por las siguientes características:

- Talla $\leq$ a -3 DE.
- Valores basales de IGF-I por debajo del percentil 2,5 (aproximadamente -2DE) para la edad y sexo correspondientes.
- Respuesta normal de GH a los tests de estímulo.
- Exclusión de formas secundarias de déficit de IGF-I como malnutrición, hipotiroidismo o tratamiento crónico a dosis farmacológicas de esteroides antiinflamatorios.

En este tipo de trastorno se incluyen pacientes que presentan mutaciones en el receptor de la GH (GHR) o bien en la vía de señalización activada por el (GHR), o bien en el gen de la IGF-I.

Criterios auxológicos:

- Edad igual o superior a 2 años
- Talla inferior a -3 DE.
- Velocidad de crecimiento disminuida inferior a -1,5 DE (percentil10)
- Retraso de la edad ósea mayor de 1 año en relación a la edad cronológica.

Criterios analíticos

- Un test de estímulo farmacológico de secreción de Hormona de Crecimiento (GH), demostrando valores normales o elevados de GH. No se recomienda la realización del test de hipoglucemia insulínica.
- IGF-1 con valores por debajo de la sensibilidad del método.
- Si el valor de IGF-1 es $< -2DS$ para edad, y estadio puberal, aún cuando este por encima de la sensibilidad del método, se recomienda realizar un Test de generación de IGF-1 (IGF-1 basal y tras la administración de GH durante 5 días a la dosis de 0,035 mg/Kg/día).
- TSH
- Glucemia.

Se recomienda acreditar el diagnóstico mediante estudio de genética molecular: mutaciones del receptor de GH (RH), anomalías de los genes de señalización intracelular, o mutación del gen de la IGF-1, remitiendo fotocopia del informe original al Comité Asesor. Este punto no es estrictamente necesario para la aprobación aunque sí recomendable. Desde el comité de GH/ Conselleria de Sanitat se facilitara la realización de estas determinaciones en la medida de lo posible.

1.3.- Criterios generales de exclusión en pediatría

- Diabetes mellitus insuficientemente controlada.
- Enfermedad maligna activa.

Tratamiento con IGF1

- IGF1 recombinante: mecasermina
- Dosis: 0.04-0.05 mg/Kg/día (cada 12 h), sc
- Efectos adversos:
 - Reacciones alérgicas graves (anafilaxia) Y reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección (picor, urticaria).
 - Alopecia
 - Hipoglucemia / Hiperglucemia
 - Hipertrofia amígdalas/adenoides.
 - Hipoacusia
 - Lipodistrofia
 - Hipertensión intracraneal
 - Cardiomegalia, taquicardia y alteraciones valvulares convulsiones
 - Escoliosis, de dolor y rigidez muscular o articular, además de malformaciones de la mandíbula.
 - Aumento de infecciones
 - Litiasis renal.
 - Ginecomastia, quistes ováricos.
 - Dolor abdominal, náuseas y vómitos. Aumento de peso/obesidad, aumento de los niveles de lípidos en sangre y de las enzimas hepáticas.
 - Engrosamiento de la piel, lunares, papilomas cutáneos y alteración de la textura capilar.
 - Reacciones en el lugar de la inyección
 - Otros: Piernas inquietas, molestias en el pecho, depresión, terror nocturno, nerviosismo, comportamiento anormal y desorientación.

Déficit de Hormona de Crecimiento

- Incidencia: 1/4000-1/10000 RN
- 5% de TB
- Aislado o asociado a otros déficits hormonales hipofisarios (hipopituitarismo)

Causas déficit GH

- Idiopático 80%
- Congénito
 - Genético 3-5%: AD, AR, ligada a X
 - Asociada a defectos SNC
- Adquirido: traumatismo, infecciones, tumores, RT, QT...

Clínica déficit GH

- Talla baja armónica: <-2 DS (p3)
- Velocidad de crecimiento disminuída : < -1 DS (p10)
- Retraso maduración ósea
- Ictericia neonatal, hipoglucemia, micropene, retraso puberal..
- Fenotipo: facies pequeña con frente abombada, raíz nasal plana (“ facies de muñeca”) y dentición alterada, voz aguda, ligero sobrepeso, extremidades poco musculosas ,manos y pies pequeños.
- Pico de GH <7.4 ng/ml en test de estimulación
- IGF1 baja

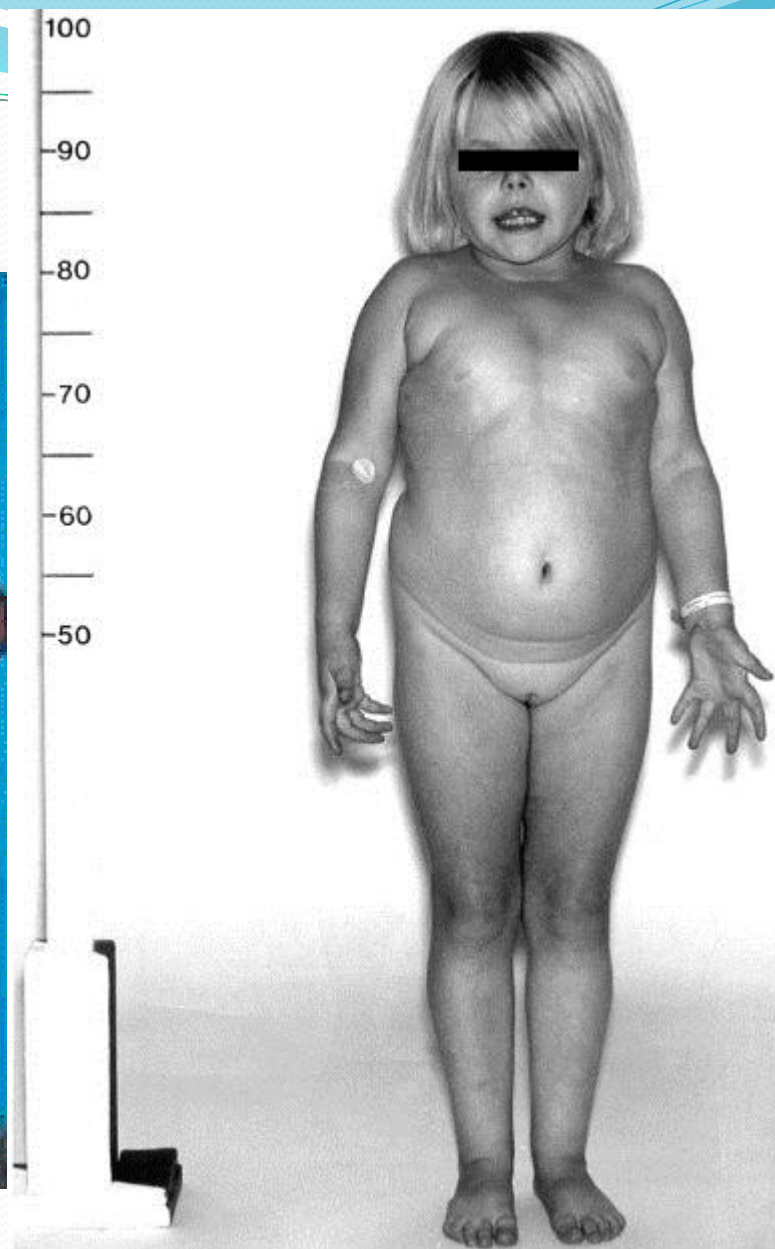
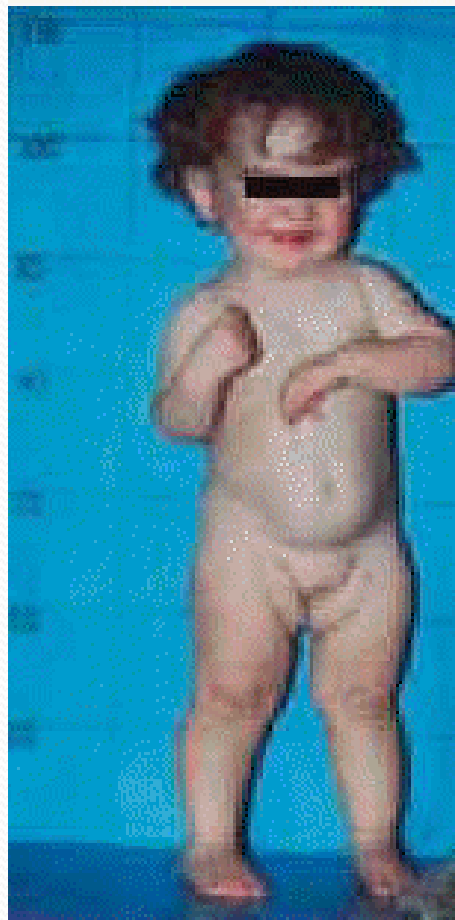




Fig. 3: RMN cerebral (19-10-06), Macroadenoma Hipofisario.



Silla turca vacía

TTº con GH en déficit de GH

Diferentes criterios de inclusión, dependiendo de la situación:

- Origen genético
- Causa orgánica ó yatrógena
- En periodo prepuberal
- En periodo puberal
- En pacientes con retraso puberal

Síndrome de Turner

- Incidencia: 1/2000-1/5000 RN vivas mujeres
- **Monosomía parcial ó total del cromosoma X**
 - 60% pérdida total de un cromosoma X → monosomía 45 X
 - 20% mosaicismo → 2 o más líneas celulares originadas de un mismo cigoto
 - 20 % anomalías estructurales del cromosoma X (delecciones, cromosomas en anillo, isocromosoma

Clínica S. Turner

• Retraso de crecimiento pre y /o postnatal		100%
• Disgenesia ovárica/amenorrea/infertilidad		<100%
• Tórax ancho y prominente/mamilas separadas/hipoplásicas		>80%
• Orejas grandes/displásicas		80%
• Cuello corto con implantación baja del pelo	80%	
• Paladar estrecho/elevado	70%	
• Micrognatia		>70%
• Cubitus valgus		70%
• Uñas hiperconvexas/estrechas/raíz deprimida		70%
• Malformaciones renales		60%
• Higroma quístico nuchal/Pterigium colli		50%
• 4º metacarpiano/metatarsiano corto		50%
• Nevus cutáneos	50%	
• Problemas auditivos		50%
• Linfedema de manos y pies		40%
• Defectos cardiovasculares		30%



Fig. 79. Síndrome de Turner en la adolescencia. 140 cm tiene 14 años, la de la derecha 19. Obsérvense mallas antes del tratamiento. (Por cortesía del Dr. J. L. L. L.)



Ttº GH en S. Turner- Criterios

- Acreditar estudio citogenético
- > 2 años de vida
- Talla < - 2DS
- VC < - 1.5 DS mantenida 12 meses

Síndrome de Prader-Willi

- Incidencia 1/10000-1/30000 RN
- Genética:
 - Delección paterna de la región 15q11-q13 (70%:) pérdida de un fragmento cromosoma 15 paterno
 - Disomía uniparental materna (20-25%): herencia 2 cromosomas 15 maternos y ninguno paterno
 - Defecto de impronta (1%:) herencia 1 cromosoma 15 paterno con impronta materna

Clínica SPW

- Hipotonía y dificultad alimentación neonatal
- Talla baja postnatal
- Avidez por la comida y obesidad
- Hipogonadismo hipogonadotrofo, criptorquidia
- Retraso psicomotor y trastornos comportamiento
- Facies: frente estrecha, ojos ovalados con inclinación antimongoloide, epicantus, micrognatia, labio superior fino
- Saliva viscosa
- Manos y pies pequeños con dedos afilados
- Escoliosis

Criterios diagnósticos para el SPW

- **Criterios mayores:** (1 punto cada uno)
 1. Hipotonía central neonatal e infantil
 2. Problemas de alimentación en la infancia con dificultad para ganar peso
 3. Obesidad después de los 12 meses y antes de los 6 años.
 4. Fenotipo facial característico, con dolicocefalia, diámetro bifrontal disminuido, ojos en forma de almendra, boca pequeña
 5. Hipogonadismo: hipoplasia genital, con maduración gonadal incompleta
 - a los 16 años
 6. Retraso global del desarrollo en menores de 6 años. Retraso mental moderado a partir de los 6 años
 7. Hiperfagia, obsesión por la comida
 8. Delección 15q11-13 u otros defectos citogenéticos incluyendo disomía materna

Criterios diagnósticos para el SPW

- **Criterios menores:** (1/2 punto cada uno)
 1. Movimientos fetales disminuidos. Letargia infantil, llanto débil
 2. Problemas característicos de comportamiento (rabietas, arranques violentos y comportamiento obsesivo-compulsivo, tendencia a discutir, disconforme, inflexible, manipulador, posesivo y terco; tenaz, ladrón y mentiroso... (Son necesarios 5 ó más síntomas)).
 3. Trastorno del sueño o síndrome de apnea del sueño
 4. Talla baja (en ausencia de tratamiento con hormona del crecimiento)
 5. Hipopigmentación
 6. Manos y/o pies pequeños para su edad y talla
 7. Manos estrechas
 8. Anomalías oculares (estrabismo, miopía)
 9. Saliva viscosa, con costras en bordes de la boca
 10. Defectos en la articulación de las palabras
 11. Hurgarse la piel

Diagnóstico SPW

DX clínico SPW

- < 3 años : 5 puntos (4 criterios mayores)
- > 3 años: 8 puntos (5 criterios mayores)

Dx genético

- Test de metilación para SPW

Criterios clínicos para la realización del estudio genético de SPW

- Hasta los 2 años
 - Hipotonía con succión débil
- 2-6 años
 - Hipotonía con succión débil
 - Retraso global del desarrollo
- 6-12 años
 - Historia de hipotonía con succión débil (la hipotonía suele persistir)
 - Retraso global del desarrollo
 - Ingesta excesiva (hiperfagia, obsesión por la comida) con obesidad central si no se controla
- Mayores de 12 años
 - Disfunción cognitiva; habitualmente retraso mental leve
 - Ingesta excesiva (hiperfagia, obsesión por la comida) con obesidad central si no se controla
 - Hipogonadismo hipotalámico y/o problemas típicos de comportamiento (incluyendo rabietas y características obsesivo-compulsivas)



PRINCIPALES SÍNTOMAS

Sobrepeso u obesidad.

Urgencia de comer sin control.

Desarrollo lento: retraso mental y alteraciones del comportamiento.

Deficiencia de tono muscular.

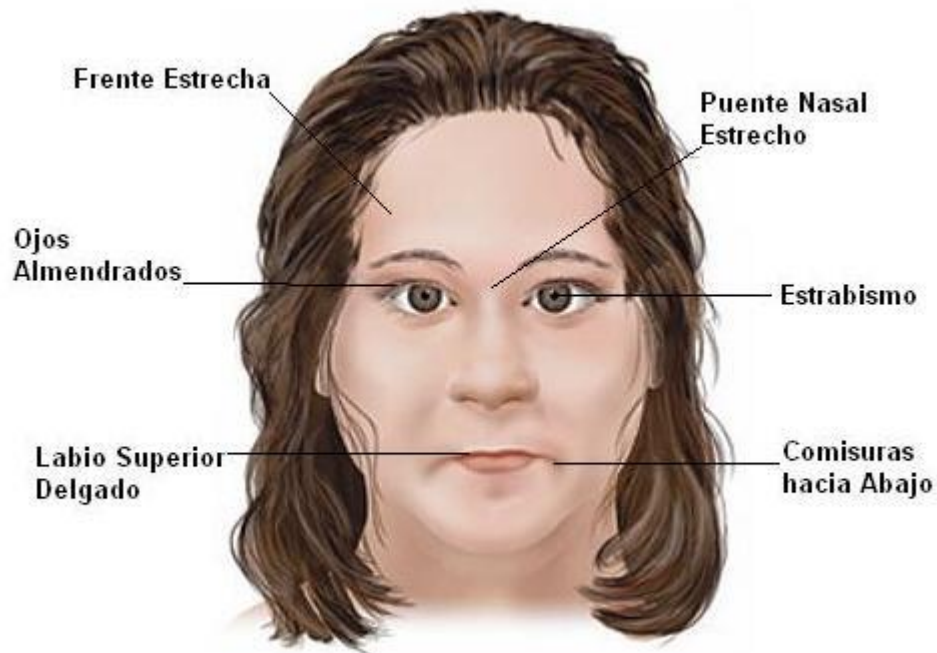
Manos y pies pequeños.

Problemas de conducta, discusiones, testarudez, malhumor, ataques de cólera.

Falta de equilibrio o movimientos torpes.

Dificultades en el lenguaje.

Conducta compulsiva y controladora.



Hipotonía



Síndrome de Prader-Willi



Fig 1. Patient at the age of 6 years and 4 months. (photo published with parents consent).



TTº con GH en SPW

- Acreditar estudio genético
- > 2 años
- No haber alcanzado edad ósea adulta
- No intolerancia HC ó diabetes tipo 2, ni escoliosis grave ni hipertrofia adeno-amigdalар sintomática

Crecimiento Intrauterino Retardado/ PEG

- PEG: peso y/o longitud al nacer $< - 2$ DS para la población de referencia, sexo y edad gestacional.
- Incidencia: 6-8%
- 85-90 % recuperan peso y talla a los 2 años
- 10-15% que no recupera talla a los 2 años, su talla adulta será menor a su potencial genético

Etiología CIR

- **Factores ambientales:** altitud, estrés, radiaciones...
- **Factores maternos:** talla de la madre, madre con RCIU, edad (menor de 15 y mayor de 35), **enfermedades sistémicas** (cardiopatías, HTA, anemia, trastornos digestivos), malnutrición, ingesta de **alcohol, tóxicos, drogas, inmunosupresores** (corticoides), **tabaco** (> 10 cigarrillos/día)
- **Factores útero-placentarios:** malformaciones uterinas, oligo/polihidramnios, gestación múltiple, alteraciones placenta, ...
- **Factores genéticos y fetales:** raza, sexo, **cromosomopatías** (trisomía 13, 18, 21, 45XO), síndromes **dismórficos** y polimalformativos (Silver Russell, Noonan, Johanson-Blizzard, Seckel...), **displasias óseas**, **fetopatías infecciosas**(CMV, rubeola, VIH...), anomalías hormonales del feto intraútero(déficit IGF1, IGFBP3, GH, insulina..)



TTº con GH en CIR

- **Criterios auxológicos**

- Longitud y/o Peso al nacimiento < -2 DS según tablas incluídas en protocolo
- No haber tenido recuperación del crecimiento a los 4 años de vida y encontrarse $< - 2.5$ DS
- Talla $< - 1$ DS ajustada a talla parental

- **Criterios de exclusión**

- Inicio de pubertad. Edad osea > 11 años en niñas y 12 años en niños
- Sd Silver-Russel o cualquier cuadro sindrómico
- Intolerancia hidrocarbonatada

Valores de peso y talla al nacimiento equivalentes a -2DS por EG:

Tabla 1: Sexo masculino

Semanas	Peso (g)	Talla (cm)
26	582,8	30,5
27	642,8	32,4
28	682,2	34
29	844,2	35,1
30	973	36,1
31	1115,4	38,1
32	1182,7	38,9
33	1399,6	40
34	1605,2	41,4
35	1738,5	42,4
36	1937,6	43,7
37	2019,2	44,8
38	2339	46,1
39	2506,7	46,7
40	2602	47,1
41	2678,1	47,3
42	2746,6	47,8

Tabla 2: Sexo femenino

Semanas	Peso (g)	Talla (cm)
26	580,2	30,4
27	660,9	30,1
28	688,9	34,3
29	695,1	35,8
30	838,5	35,9
31	966,3	36,5
32	1001,8	39
33	1304,5	39,2
34	1544,7	40,7
35	1643,3	42
36	1736,5	42,4
37	1976,3	43,9
38	2229,4	45,3
39	2440,8	46,1
40	2535,3	46,5
41	2546,4	46,9
42	2702,7	47,5

Cálculo de la diferencia entre talla media parental y talla del paciente ajustadas por SDS:

Para pacientes de SEXO MASCULINO:

$$\left\{ \frac{\left[\frac{(T. \text{ pat.} - 13) + T. \text{ Mat.}}{2} - 177'33 \right]}{6'43} - \left[\frac{T. \text{ actual del paciente} - T. \text{ Media para su edad}}{\text{SD para su edad}} \right] \right\}$$

Para pacientes de SEXO FEMENINO:

$$\left\{ \frac{\left[\frac{(T. \text{ pat.} - 13) + T. \text{ Mat.}}{2} - 163 \right]}{5'96} - \left[\frac{T. \text{ actual del paciente} - T. \text{ Media para su edad}}{\text{SD para su edad}} \right] \right\}$$

En ambos casos el resultado de la formula debe ser > 1 SDS

Cálculo de la diferencia entre talla media parental y talla del paciente ajustadas por SDS:

Para pacientes de SEXO MASCULINO:

$$\left\{ \frac{\left(\frac{(T. \text{ pat.} - 13) + T. \text{ Mat.}}{2} \right) - 177'33}{6'43} \right\} - \left\{ \frac{T. \text{ actual del paciente} - T. \text{ Media para su edad}}{SD \text{ para su edad}} \right\}$$

Para pacientes de SEXO FEMENINO:

$$\left\{ \frac{\left(\frac{(T. \text{ pat.} - 13) + T. \text{ Mat.}}{2} \right) - 163}{5'96} \right\} - \left\{ \frac{T. \text{ actual del paciente} - T. \text{ Media para su edad}}{SD \text{ para su edad}} \right\}$$

En ambos casos el resultado de la formula debe ser > 1 SDS

NIÑOS

$$\frac{\left((Talla\ padre + talla\ madre) + 13 \right) / 2}{6,43} - \frac{(Talla\ paciente - Talla\ media\ edad)}{SD\ para\ su\ edad}$$

NIÑAS

$$\frac{\left((Talla\ padre + talla\ madre) - 13 \right) / 2}{5,96} - \frac{(Talla\ paciente - Talla\ media\ edad)}{SD\ para\ su\ edad}$$



Figura # 1. Diferencias entre las dos hermanas gemelas. Figura A, hermana gemela sana. Figura B, paciente con el síndrome de Russell-Silver donde resaltan los rasgos faciales típicos y la asimetría de las extremidades inferiores.



Sd SILVER-RUSSELL

Talla baja

Asimetría st de extremidades

Meñique incurvado o corto

Facies pequeña, triangular, frente prominente, comisuras labiales hacia abajo

Manchas café con leche



PTPN11



SOS1



KRAS



NRAS

BRAF



RAF1



Síndrome de Noonan

Facies: epicantus, ptosis palpebral, fisuras palpebrales hacia abajo, orejas implantación baja o anormal

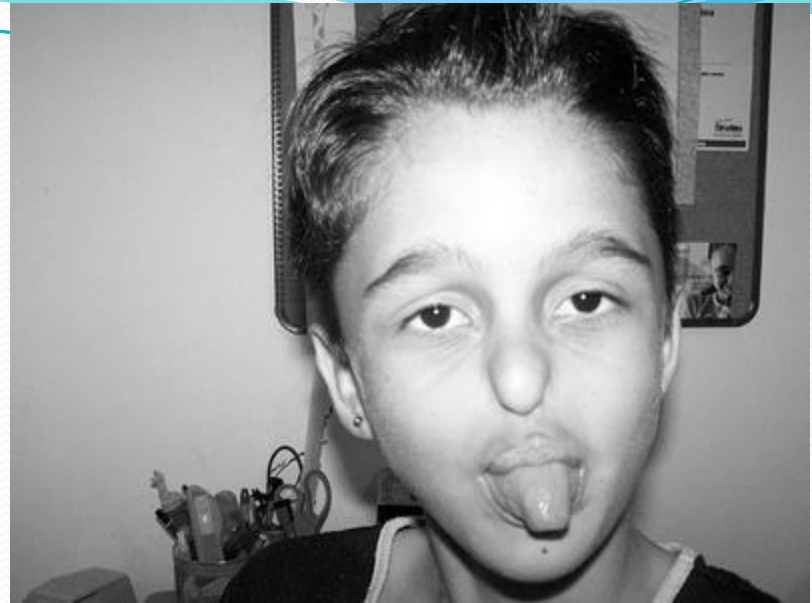
Implantación baja pelo

Pterigium colli

Torax en coraza

Cubitus valgus

Cardiopatía: estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica, CIA, Fallot, CoA



Sd Johanson Blizard

Retraso mental, sordera neurosensorial, hipotonía (70%)
Craneofacies: Microcefalia (50%), aplasia cutis(90%), pelo ralo
vuelto hacia arriba frontalmente (95%) , **hipoplasia o aplasia
alas nasales** (100%), hipoplasia dental (90%)
Insuficiencia pancreatica exocrina con malabsorción (100%)
Ano imperforado o anterior (40%)
Anomalias genitourinarias (25%)
Hipotiroidismo (30%)

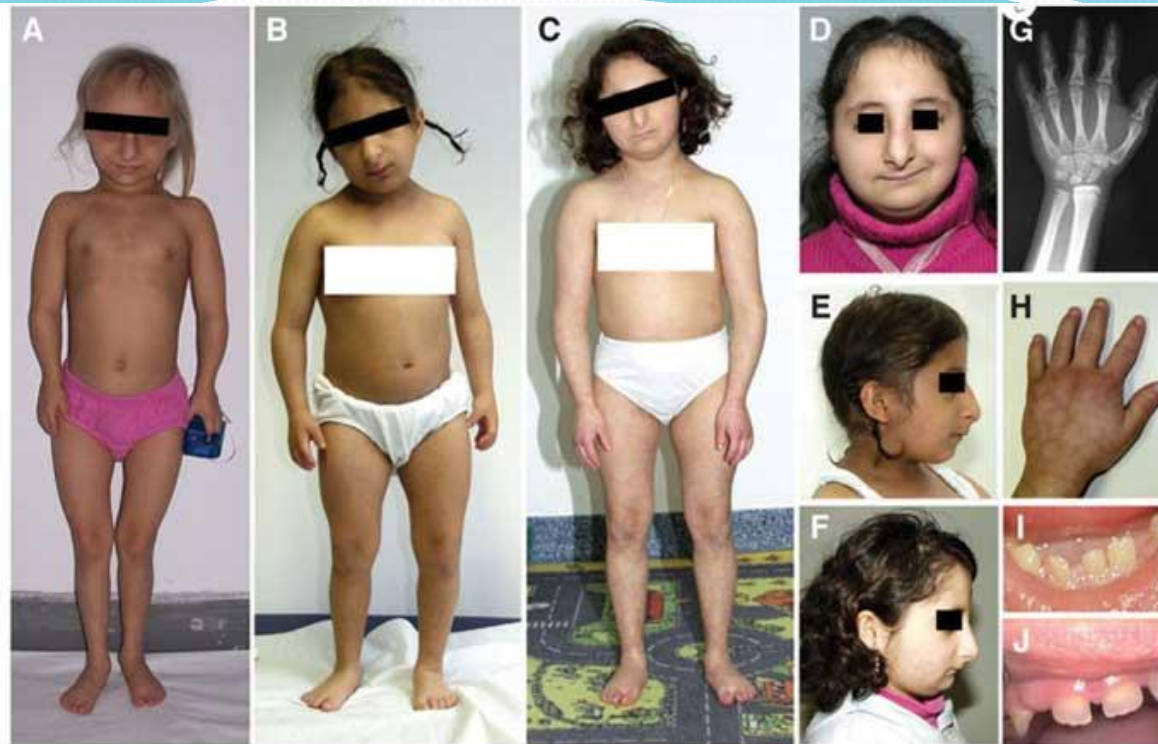
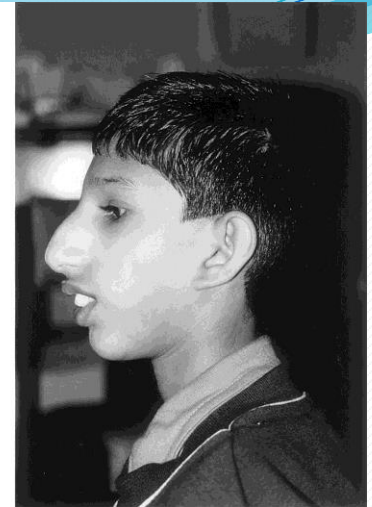
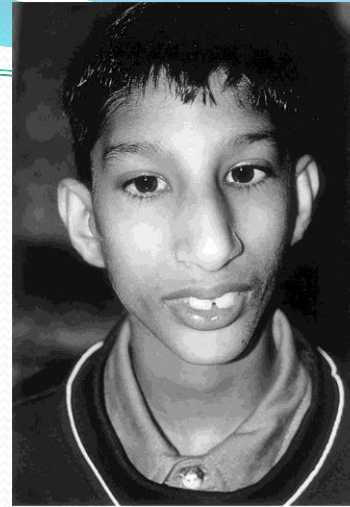
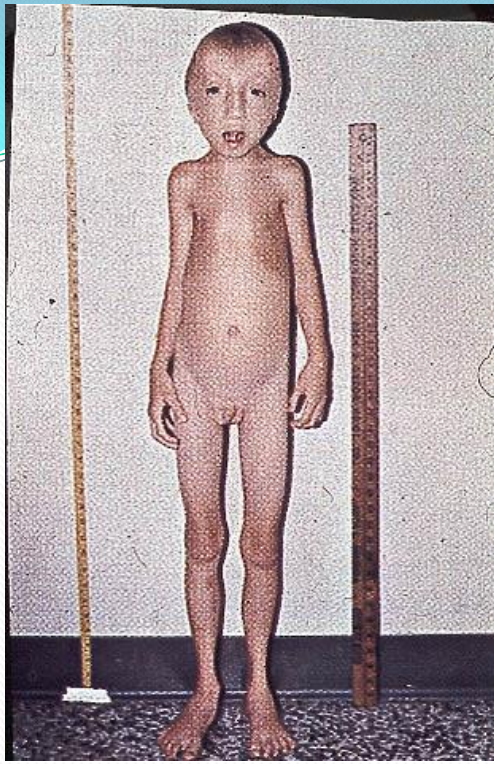


Figure 1. Phenotype of MOPD II patients. (A) P18 at age 8 years 3 months with a height of 84 cm corresponding to a normal size for a female infant aged 1 year 3 months; (B and E) P1 at age 8 years 8 months with a height of 85 cm; (C and F) P2 at age 12 years 6 months with a height of 95 cm and at age 14 years with a height of 96 cm (D) corresponding to a normal size for a female aged 3 years. Note short lower arms especially in P18, mild truncal obesity and premature puberty in P1, significant facial asymmetry in P2 (D), and absence of a sloping forehead typical of microcephaly syndromes. All three patients demonstrate a long nose with prominent tip and hypoplastic alae and small mandible described as typical for patients with MOPD II. (G and H) X-ray and an image of the dorsum of the left hand of patient P2 showing generalized brachydactyly with diaphyseal constriction (overmodeling) of metacarpals and phalanges, as well as abnormal flat shape of the distal radius and ulna epiphyses. (I and J) Hypoplasia and partial agenesis of teeth from patient P2, enamel hypoplasia in teeth from patient P18. Reprinted with permission Rauch A. *Science*. 2008;319:816-9. Copyright © AAAS 2008. All rights reserved.



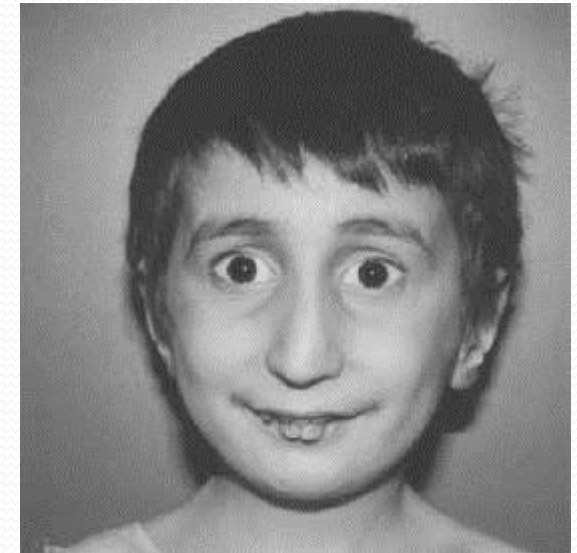
Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism (MOPD)



Sd SECKEL

Retraso crecimiento muy importante de inicio prenatal
Retraso mental

Craneofacies: Microcefalia con sinostosis prematura,
recesión frontal, nariz prominente, orejas malformadas
de implantación baja, fisuras palpebrales hacia abajo
Clinodactilia del 5º, pliegue simiesco, hipoplasia radial
proximal, luxación cadera,
Criptorquidia





SINDROME DE NIJMEGEN

Nijmegen breakage syndrome

Talla baja

Microcefalia

Inmunodeficiencia con infecciones recurrentes

Inestabilidad cromosómica, radiosensibilidad y alta susceptibilidad al desarrollo de cáncer linforreticular

Facies peculiar: frente inclinada, nariz prominente, orejas grandes, retrognatia

Alteraciones gen SHOX

- *Short Stature HomeoboX- containing*
- Gen homólogo en X e Y (Xp22.3; Yp11.3)
- Relacionado con el crecimiento longitudinal de los huesos
- Marcada variación fenotípica
 - incluso dentro de miembros afectados de la misma familia
 - St en preescolar, ya que el acortamiento mesomiélico característico se da en 2ª década
 - Los defectos esqueléticos empeoran con la pubertad
 - Las mujeres muestran afección más grave que los varones (o expresan la afección más comúnmente)

Deficiencia del gen SHOX

- Deleción o mutación de una copia del gen *SHOX* = **haploinsuficiencia** que da como resultado una afección clínica que es la **deficiencia del gen SHOX**
- 60-70% **deleciones** de una copia completa del gen *SHOX* del cromosoma X o del Y
- Una minoría son mutaciones simples de bases
 - Con pérdida de sentido (dan lugar a sustitución de aminoácidos)
 - Sin sentido (dan lugar a estructura proteica truncada o alterada)
- Herencia **dominante**

Afecciones Clínicas Asociadas con la deficiencia del gen *SHOX*

- La haploinsuficiencia del gen *SHOX* está presente en:
 - 100% de los pacientes con síndrome de Turner (porque tienen falta total o parcial de un cromosoma sexual)
 - 50-70% de los pacientes con discondrosteosis o síndrome de Leri-Weill (LWD, LWS)
 - ~15% de los pacientes con LWS tienen deleciones de PAR1 secuencia abajo del gen *SHOX*
 - En la displasia mesomélica de Langer
 - 2-15% de los pacientes con talla baja simple sin anomalías esqueléticas (**talla baja “idiopática” aparente**)

Características Clínicas de la deficiencia del gen SHOX

Talla baja (grado variable)

Desproporción Esquelética: acortamiento mayor de los miembros que del tronco

Mesomelia (segmento medio): acortamiento de antebrazos y piernas)

Presencia variable de anomalías esqueléticas

Paladar ojival, micrognatia

Deformidad de Madelung, incurvación radial

Cubitus valgus

Incurvación tibial

Apariencia “Robusta” (hipertrofia de músculos de la pantorrilla y ↑ índice de masa corporal [IMC])

◆ **Algunos pacientes no tienen hallazgos clínicos detectables**

Criterios para solicitar estudio genético gen SHOX

Tabla II. Sistema de puntuación basada en criterios clínicos para la identificación de pacientes susceptibles de realizar el test del gen SHOX.

Item	Criterio	Puntuación
Relación envergadura del brazo/altura	< 96,5 %	2
Relación entre la altura sentado/altura	> 55,5 %	2
Índice de masa corporal	> percentil 50	4
Cubitus valgus	Si	2
Antebrazo corto	Si	3
Antebrazo arqueado	Si	3
Aparición de hipertrofia muscular	Si	3
Subluxación del cúbito (codo)	Si	5
TOTAL		24

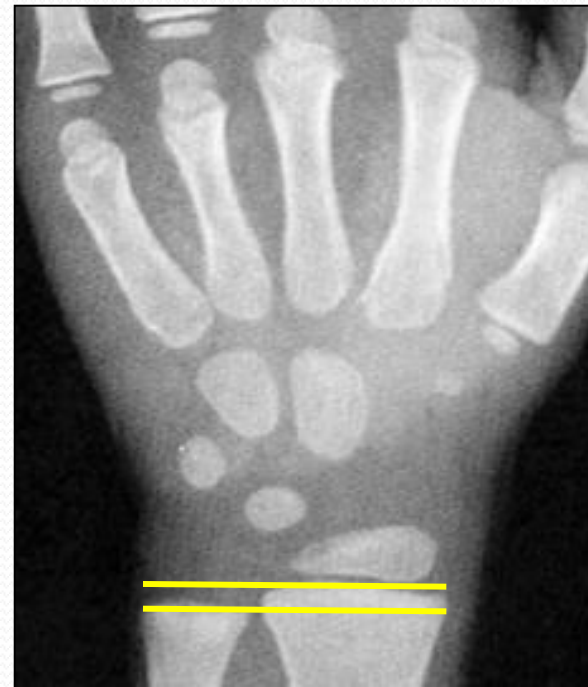
Si > 7 puntos: solicitar estudio gen SHOX

Hallazgos Radiográficos en la deficiencia del gen SHOX : Leve



4º metacarpiano corto

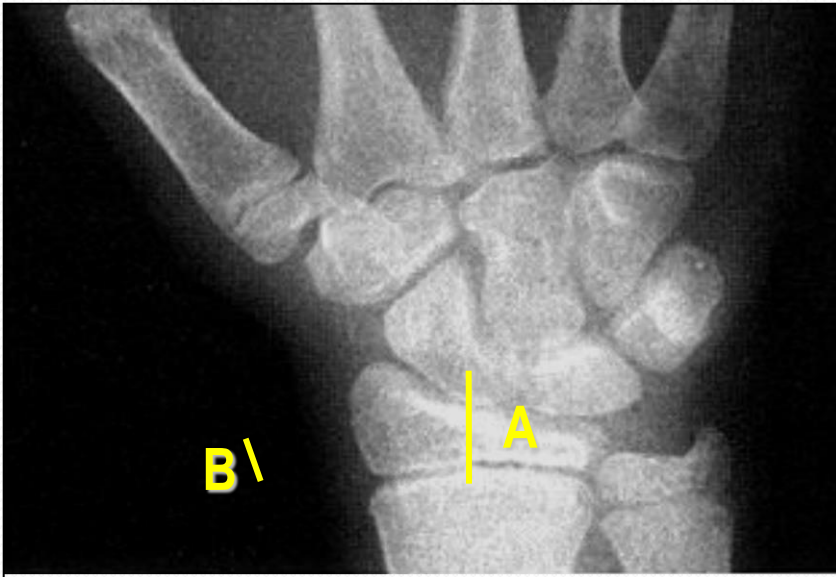
Una línea trazada a través del extremo superior del 4º y 5º metacarpianos cruza la cabeza del 3º metacarpiano.



Disparidad de metáfisis radio-cubital

Diferencia en la altura del borde distal de la metáfisis radial comparado con el borde distal de la metáfisis cubital.

Hallazgos Radiográficos en la deficiencia del gen SHOX : Leve



Deformación triangular de la epífisis radial.

El “índice de triangularización” se calcula dividiendo la altura del borde radial (A) por la altura del borde cubital (B). Índice $>4,0$ (en una película de edad ósea $>10,5$ años en mujeres, $>11,5$ años en varones) representa una forma más triangular de la epífisis, un posible indicador de deficiencia del gen SHOX.



Binder G et al. 2001 *Horm Res* 55:71

Binder G et al. 2003 *J Clin Endocrinol Metab* 88:4891

Hallazgos Radiográficos en la deficiencia del gen SHOX : Grave

Deformidad de Madelung

Articulación
radial/cubital
subluxada

Huesos carpianos
en cuña

Deformación
triangular de
epífisis radial



Fusión de 1/2 de
epífisis cubital

Cortesía de: **Judith Ross, MD,**
Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA.

Deficiencia del gen SHOX : Anomalías de Brazo y Mano



Cubitus valgus



Deformidad de Madelung en muñeca



4º metacarpiano acortado

Deficiencia del gen SHOX : Anomalías de Miembros Inferiores



Incurvación de la pierna
(paciente de la derecha)

Ross JL et al. 2005 *J Pediatr*; 147(4):499



Hipertrofia muscular

Cortesía de: **Judith Ross M.D.**
Thomas Jefferson University, PA

Deficiencia del gen SHOX :

Anomalías Faciales

Paladar ojival



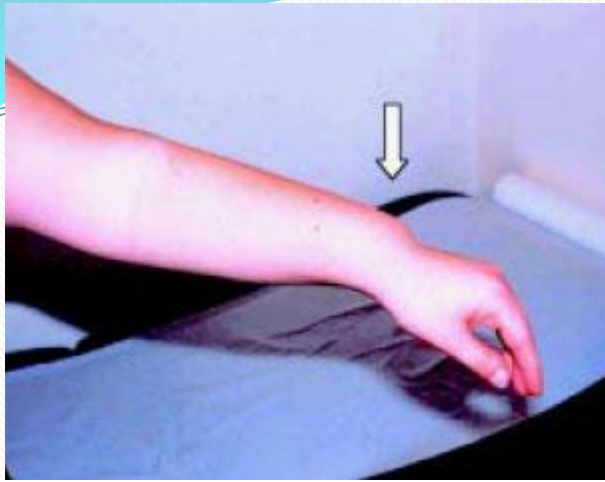
Micrognatia



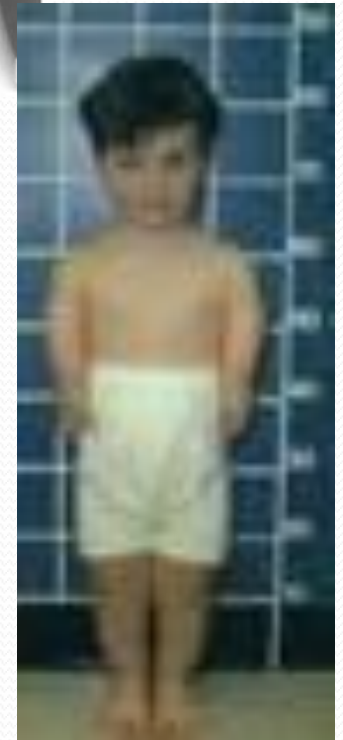
Leve



Grave



Sd Leri-Weill



Displasia mesomélica de Langer

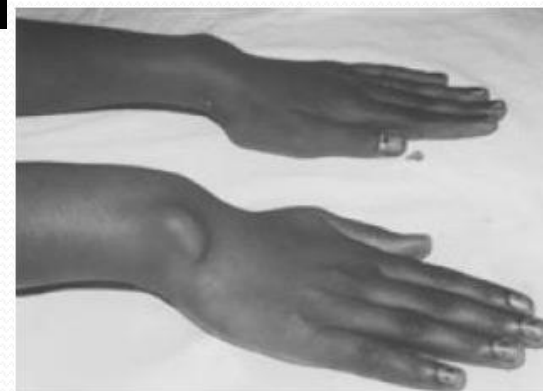
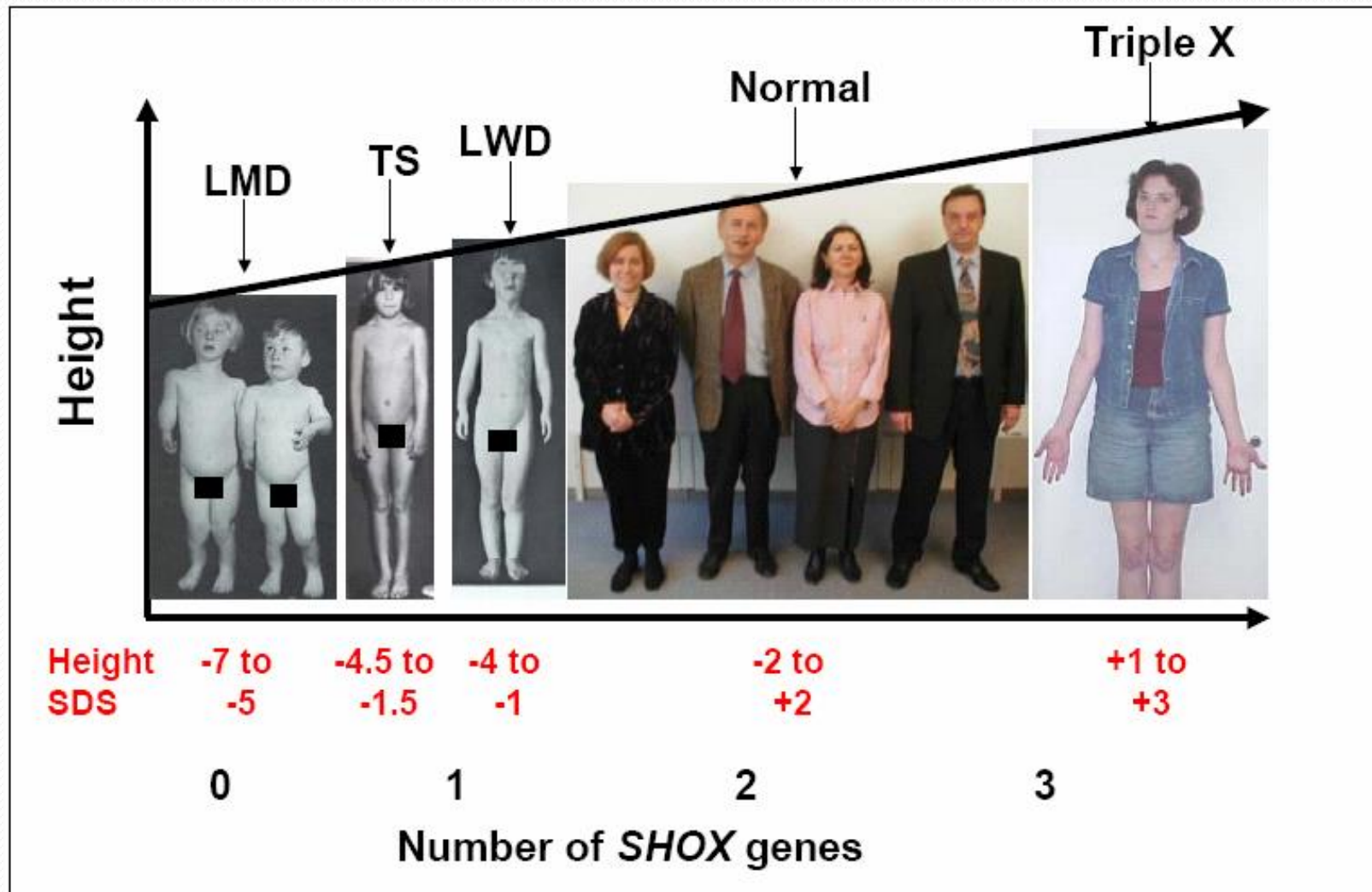


Fig. 1 : Patient's wrist showing the characteristic bony deformity with "Bayonet-like appearance" (Madelung's deformity).

Efecto de la “dosis” del Gen *SHOX*



TTº con GH en alteraciones gen SHOX

- **Criterios clínicos**

- Acreditar Dx mediante estudio de genética molecular (*remitir copia al Comité*)
- Ausencia de patología asociada que explique el retraso de crecimiento
- Ausencia de signos clínicos de malnutrición
- Ausencia de trastornos restrictivos de la conducta alimentaria
- Normalidad de las funciones tiroidea, hepática, renal, gastrointestinal
- No haber alcanzado la edad ósea adulta

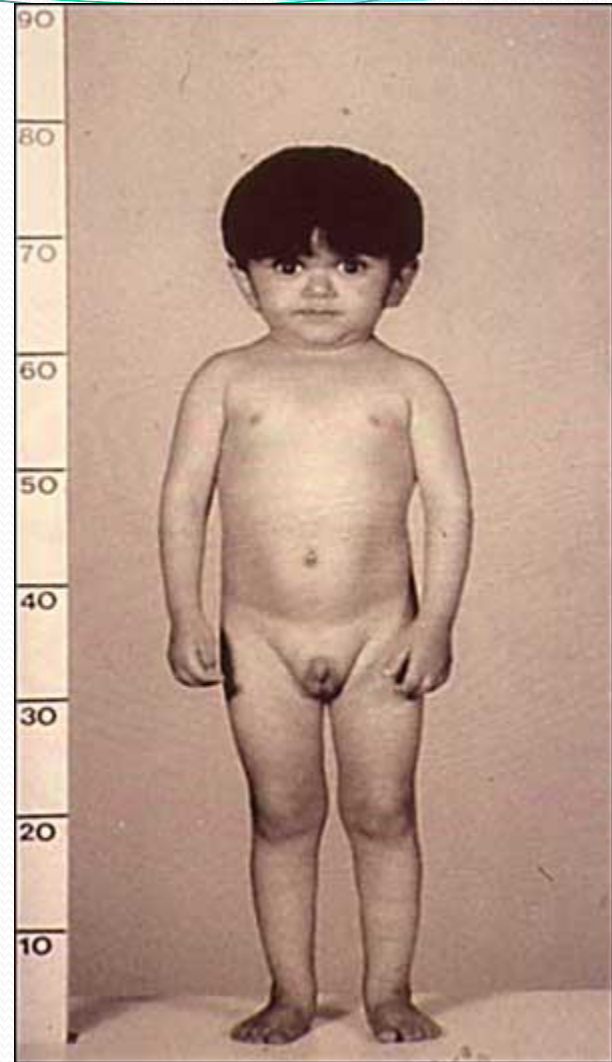
TTº con GH en alteraciones gen SHOX

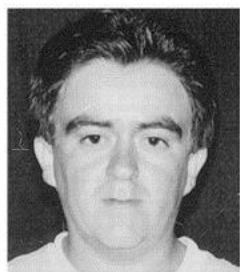
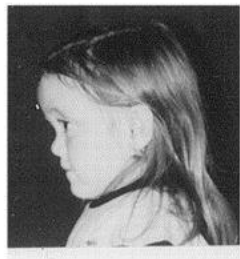
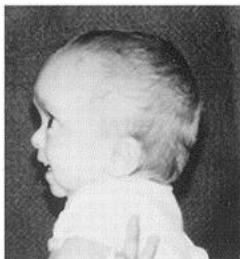
- **Criterios auxológicos**

- Talla < - 2 DS (p3) correspondiente a su edad, sexo y estadio madurativo puberal
- Velocidad de crecimiento < 1.5 DS (p10) de la que corresponde a su edad, sexo y estadio madurativo puberal, mantenida durante al menos 12 meses

Déficit primario grave de IGF1

- FENOTIPO: (SD de LARON)
- Talla muy baja: -4 a -11 DS
- Cara pequeña, frente prominente, puente nasal deprimido, aparente macrocefalia
- Cabello escaso y frágil
- Uñas hipoplásicas
- Segmentos corporales normales
- Tono de voz agudo
- Hipoglucemia
- GH basal y tras estímulo elevada
- IGF 1 basal baja que no aumenta tras test de generación con GH





Tratamiento con IGF1

1.2.7.- Deficiencia primaria grave del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I).

Criterios clínicos

La deficiencia primaria de IGF-I grave está definida por las siguientes características:

- Talla $\leq$ a -3 DE.
- Valores basales de IGF-I por debajo del percentil 2,5 (aproximadamente -2DE) para la edad y sexo correspondientes.
- Respuesta normal de GH a los tests de estímulo.
- Exclusión de formas secundarias de déficit de IGF-I como malnutrición, hipotiroidismo o tratamiento crónico a dosis farmacológicas de esteroides antiinflamatorios.

En este tipo de trastorno se incluyen pacientes que presentan mutaciones en el receptor de la GH (GHR) o bien en la vía de señalización activada por el (GHR), o bien en el gen de la IGF-I.

Criterios auxológicos:

- Edad igual o superior a 2 años
- Talla inferior a -3 DE.
- Velocidad de crecimiento disminuida inferior a $-1,5$ DE (percentil10)
- Retraso de la edad ósea mayor de 1 año en relación a la edad cronológica.

Criterios analíticos

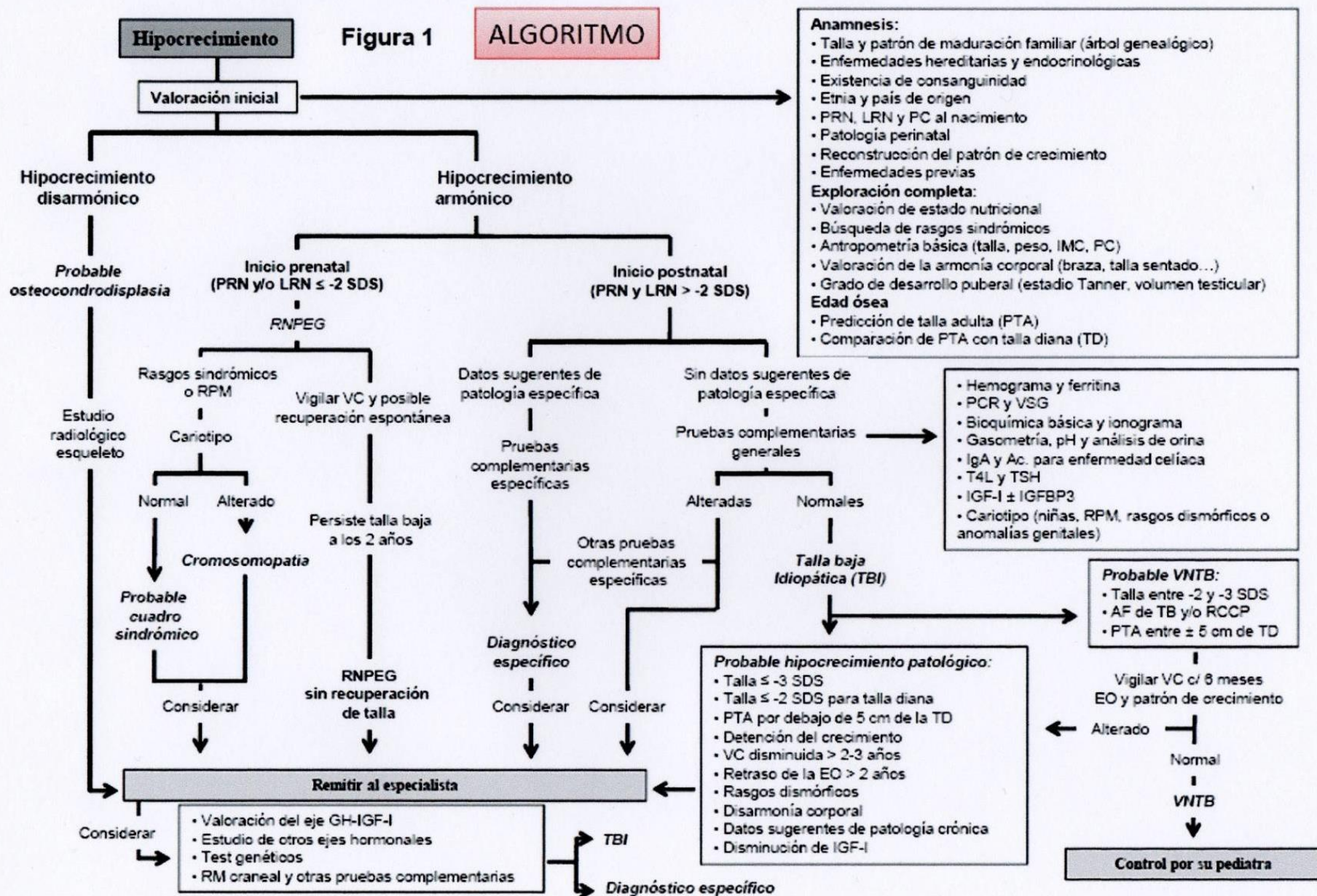
- Un test de estímulo farmacológico de secreción de Hormona de Crecimiento (GH), demostrando valores normales o elevados de GH. No se recomienda la realización del test de hipoglucemia insulínica.
- IGF-1 con valores por debajo de la sensibilidad del método.
- Si el valor de IGF-1 es $< -2DS$ para edad, y estadio puberal, aún cuando este por encima de la sensibilidad del método, se recomienda realizar un Test de generación de IGF-1 (IGF-1 basal y tras la administración de GH durante 5 días a la dosis de $0,035$ mg/Kg/día).
- TSH
- Glucemia.

Se recomienda acreditar el diagnóstico mediante estudio de genética molecular: mutaciones del receptor de GH (RH), anomalías de los genes de señalización intracelular, o mutación del gen de la IGF-1, remitiendo fotocopia del informe original al Comité Asesor. Este punto no es estrictamente necesario para la aprobación aunque sí recomendable. Desde el comité de GH/ Conselleria de Sanitat se facilitara la realización de estas determinaciones en la medida de lo posible.

1.3.- Criterios generales de exclusión en pediatría

- Diabetes mellitus insuficientemente controlada.
- Enfermedad maligna activa.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante un hipoprecimiento en el ámbito extrahospitalario.



Páginas web de interés

- www.webpediatria.com
- www.seep.es
- www.endocrinologiapediatria.com
- www.endocrinology.org
- www.aeped.es
- www.uptodate.com
- www.orpha.net
- www.omim.org