



ARTÍCULO ESPECIAL

Hipercrecimientos con y sin obesidad: fundamentos clínicos y moleculares

J. Argente^{a,*} y J.F. Sotos^b

^a Servicios de Pediatría y Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, CIBER de fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^b Section of Endocrinology, Metabolism & Diabetes, Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, Ohio, Estados Unidos

Recibido el 14 de septiembre de 2011; aceptado el 15 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 17 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Hipercrecimiento;
Talla alta;
Síndromes

KEYWORDS

Overgrowth;
Tall stature;
Syndromes

Resumen Los hipercrecimientos somáticos conforman una patología compleja, heterogénea y conocida parcialmente, si bien el incremento en nuestros conocimientos en biología molecular está posibilitando descubrir las bases etiológicas de muchos de los cuadros clínicos responsables. El diagnóstico diferencial de un paciente con una posible variante de la normalidad, una cromosomopatía, un síndrome dismórfico, una metabolopatía o una endocrinopatía, es esencial. La aproximación clínica inicial debe incluir una correcta anamnesis y examen físico, así como la solicitud de unas pruebas complementarias analíticas y de imagen que ayuden a orientar el diagnóstico. En efecto, es necesario practicar hemograma y bioquímica completos, determinar los niveles de IGF-I e IGFBP-3, T4 libre, TSH y homocistinuria, así como efectuar un cariotipo y una radiografía de mano y muñeca izquierdas. Sus resultados deben orientarnos ampliamente en el enfoque del paciente. La realización adicional de estudios moleculares, cuando se sospeche una enfermedad monogénica, y la necesidad de practicar estudios cardiológicos, oftalmológicos, esqueléticos, psicológicos y paidopsiquiátricos, deberá efectuarse cuando proceda a la luz de la información clínica y de los estudios complementarios antes comentados.

En esta revisión se analizarán las bases etiológicas y los fundamentos diagnóstico-terapéuticos de las principales causas de hipercrecimiento.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Overgrowth with and without obesity: clinical and molecular principles

Abstract Somatic overgrowth is a complex and heterogeneous pathology that is only partially understood, although developments in molecular biology have allowed the discovery of the aetiological basis of some of these conditions. The differential diagnosis of a patient with a possible variant of normality, a chromosomopathy, a dysmorphic syndrome, a metabolic or an

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: argentefen@terra.es (J. Argente).

endocrine disease is essential. The initial clinical evaluation should include a correct anamnesis and physical examination, as well as complementary laboratory and image analyses that will help to orient the diagnosis. This should include a full blood counts and complete biochemical analysis, determinations of IGF-I, IGFBP-3, free T4, TSH and homocystinuria, as well as a karyotype and an X-ray of the left hand and wrist. These results should be very beneficial in orienting the diagnosis. Additional molecular studies should be performed when a monogenic disease is suspected. Cardiological, ophthalmological, skeletal, psychological and psychiatric studies should be performed if the clinical information and previously mentioned complementary studies so indicate.

In this review, the aetiological basis and the diagnostic-therapeutic principles in the most common causes of overgrowth, will be analysed.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El crecimiento excesivo es menos frecuente que el hipocrecimiento debido a que diversos factores socioculturales han contribuido a que la talla alta sea considerada como un índice de buena salud. En consecuencia, es excepcional que los padres de un niño acudan a la consulta porque este sea excesivamente alto, a no ser que se trate de un hipercrecimiento o gigantismo dismórfico. Sin embargo, al lado de situaciones que representan variaciones extremas de la normalidad, existen cuadros patológicos en los cuales la talla alta puede ser una manifestación de enfermedades graves o forma parte de síndromes complejos, que asocian crecimiento excesivo, visceromegalia, alteraciones sistémicas y tendencia a padecer tumores malignos. Se estima que en torno al 2,5% de la población tiene una estatura por encima de 2 desviaciones estándar o del 97,5% de la media.

Las manifestaciones del hipercrecimiento pueden variar. En efecto, este puede afectar al cuerpo en su totalidad, influyendo sobre el crecimiento lineal y dando como resultado una talla adulta elevada, o puede afectar solamente a una región (hemihipertrofia, macrocefalia o macrodactilia) o a un sistema (obesidad o maduración esquelética avanzada). Finalmente, en otras ocasiones, el hipercrecimiento puede ser transitorio, cursando con un incremento en la velocidad de crecimiento durante la infancia y con una talla adulta baja, como acontece en los casos de pubertad precoz, ya central, ya periférica.

Los síndromes con hipercrecimiento global, cursan con talla alta, definida por una altura en bipedestación mayor de + 2 DE para la media de la misma población y sexo o velocidad de crecimiento excesiva, ya prenatal, ya posnatalmente. El reconocimiento y diagnóstico de los cuadros clínicos que cursan con hipercrecimiento son relevantes para un adecuado tratamiento médico, correcto consejo genético y vigilancia de aparición de posibles procesos tumorales.

En la [tabla 1](#) se refleja el promedio de estatura de varones y mujeres de diferentes países (P50 y P97).

Clasificación

En la [tabla 2](#) se reflejan las alteraciones que cursan con hipercrecimiento, enumerando los principales factores que

Tabla 1 Promedio de estatura (cm) en varones y mujeres en diferentes países

Estudio	Varones/Mujeres	
	P50 (cm)	P97/ + 1,8 DE (cm)
Holanda (1985)	182,0/168,3	194,5/179,8
Alemania (1992)	179,9/167,0	192,5/179,0
Suecia (1976)	179,1/165,5	192,4/178,2
República Checa (1993)	178,3/165,0	191,4/176,8
Dinamarca (1982)	179,4/166,0	190,4/176,0
Inglaterra (1995)	176,4/163,6	190,5/176,0
Estados Unidos (1977)	176,8/163,7	187,6/173,6
España (1988)	175,6/161,2	186,9/172,0
España (2010)	177,7/164,1	188,1/176,3
Francia (1979)	175,0/163,0	187,0/174,5
Méjico (1975)	172,8/160,6	186,3/174,5
Turquía (1978)	173,5/160,0	186,0/171,0
Argentina (1987)	172,8/160,7	185,6/172,2
Corea (1979)	170,2/157,6	180,0/166,5

regulan el crecimiento (genéticos, nutricionales y hormonales). La mayoría de estas anomalías son primarias, existiendo un número aislado de casos de macrosomía, que son difíciles de clasificar y no se han incluido.

Evaluación diagnóstica de la talla alta

Las manifestaciones clínicas de un buen número de síndromes de hipercrecimiento pueden solaparse, haciendo difícil el diagnóstico y requiriendo estudios genéticos. En la evaluación diagnóstica de pacientes con talla alta, puede ser de ayuda el algoritmo que se refleja en la [figura 1](#).

- La historia clínica y el examen físico son de gran importancia. El análisis de la curva de crecimiento y el peso, así como las tallas de sus padres, son de gran valor. En cualquier caso, debe analizarse la edad ósea y la predicción de talla adulta.
- El estudio bioquímico excluye anomalías metabólicas y disfunción orgánica.

Tabla 2 Clasificación de talla alta o hipercrecimiento**I. HIPERCRECIMIENTO POSTNATAL****A. Variantes Normales**

- Talla alta familiar (genética)
- Maduración rápida familiar (genética)

B. Nutricional

- Obesidad

C. Hormonal

1. Exceso de hormona de crecimiento (GH):

- Gigantismo hipofisario:
 - Adenoma hipofisario
 - Síndrome de McCune-Albright
 - Adenomatosis endocrina múltiple (MEN-1)
- Adenomas ectópicos (cavidad nasal-esfenoidea)
- Exceso de GHRH:
 - Gangliocitomas intracraneales
 - Tumores extracraneales (carcinoide, pancreático, adenomas bronquiales, etc.)

2. Acromegaloidismo

3. Receptores de Factores de Crecimiento:

- Trisomía del IGF1R
- Alteración del FGFR3 (S. CATSHL)

4. Hipertiroidismo

5. Hiperinsulinismo:

- Neonatos y lactantes
- Lipodistrofia

6. Exceso prepuberal de hormonas sexuales:

- Pubertad precoz isosexual
- Andrógenos o estrógenos suprarrenales
- Andrógenos o estrógenos gonadales

7. Deficiencia o insensibilidad de hormonas sexuales:

- Eunuoidismo:
 - Varón-Deficiencia testicular hipogonadotrópica
 - Mujer - Hipogonadotrópico
- Resistencia estrogénica y deficiencia de aromatasa
- Resistencia androgénica
- Disgenesia gonadal XY (síndrome de Swayer)
- Deficiencia de 17-hidroxilasa XY

8. Deficiencia glucocorticoidea familiar (mutación en el gen del receptor de ACTH)

D. Genético:

1. Cromosopatías:

- Trisomía X (mujeres 47,XXX)
- Klinefelter XXY, XXYY
- Varones XYY
- Síndrome de cromosoma X frágil
- Deleción 22q13.3

2. Síndromes y otros:

- Síndrome de Marfan
- Síndrome de Beals (CCA)
- Fibrillinopatías
- Homocistinuria
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann
- Hipercrecimiento somático (metilación H19)
- Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
- Síndrome PTEN (Hamartoma)
- Síndrome de Partington
- Síndrome de Sotos
- Síndrome de Weaver
- Neurofibromatosis-Tipo I

Tabla 2 (Continuación)

- Síndrome de Nevo
- Síndrome de Elejalde

II. HIPERCRECIMIENTO PRENATAL

- Hijo de madre diabética
- Lactante gigante
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann
- Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
- Lipodistrofia
- Síndrome de Sotos
- Síndrome de Weaver
- Síndrome de Nevo
- Síndrome de Marshall-Smith
- Síndrome de Perlman
- Síndrome de Elejalde

- La determinación de los niveles séricos de IGF-I e IGF-II es precisa para descartar cuadros clínicos de hipersecreción de hormona de crecimiento (GH).
- Dado que la trisomía X en la mujer (XXX) y el síndrome de varones XYY pueden cursar con talla alta, es preciso efectuar un cariotipo para descartar estos síndromes.
- Es necesario determinar los niveles séricos y urinarios de homocisteína ante cualquier paciente con retraso mental, anomalías del sistema nervioso central o elementos marfanoides; asimismo, es imprescindible en niñas con talla alta antes de iniciar tratamiento con estrógenos.
- Dada la alta incidencia de retraso mental en el síndrome X frágil, particularmente en varones, el estudio de ADN es necesario.
- Otras determinaciones dependerán de la presencia de signos y síntomas como la realización de un ecocardiograma con medición de la raíz de la aorta en pacientes con sospecha de síndrome de Marfan; dosificación de los niveles séricos de gonadotropinas y hormonas sexuales en pacientes con anomalías en el desarrollo puberal; resonancia magnética craneal en pacientes con sospecha de tumores en el área hipotálamo-hipofisaria y estudios moleculares en casos específicos.
- Cualquier paciente que presente rasgos dismórficos y otras anomalías (retraso mental) probablemente estará afecto de un síndrome.
- Cualquier paciente con retraso marcado o ausencia de pubertad puede tener un hipogonadismo o una disgenesia gonadal XY. Los pacientes con pubertad precoz pueden tener un origen central o periférico.
- Ante cualquier paciente obeso sin otros hallazgos físicos anómalos, la «sobrenutrición» suele ser la causa más probable de su talla alta. No obstante, ante pacientes con obesidad mórbida de inicio precoz es necesario practicar estudios moleculares.
- Ante cualquier paciente con marcada ausencia de tejido subcutáneo, la causa más probable es la lipodistrofia.
- Cualquier paciente con talla alta y buena salud, sin hallazgos físicos anómalos e hijo de padres altos, lo más probable es que sea diagnosticado de «talla alta genética», una presunta variante de la normalidad. No obstante, podría padecer una «deficiencia de aromatasa» o una «resistencia estrogénica», inicio de un

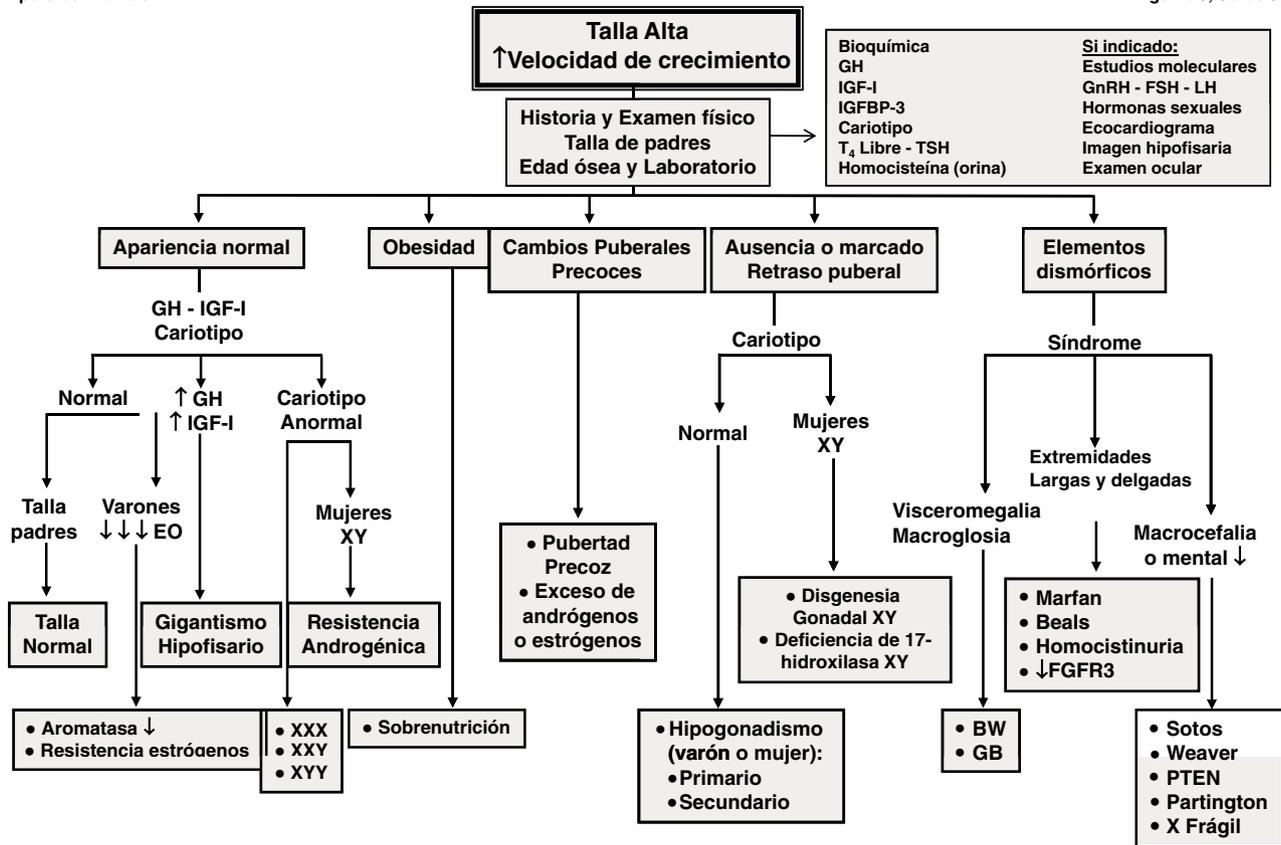


Figura 1 Algoritmo para el estudio diagnóstico de los hipercrecimientos.

«gigantismo hipofisario», una «resistencia androgénica» o una «cromosomopatía». Para efectuar el diagnóstico diferencial, deberá efectuarse un cariotipo, además de valorarse los niveles séricos de IGF-I.

- En el caso de pacientes con retraso mental y rasgos dismórficos con cariotipo normal, disponemos en la actualidad de métodos de gran valor para el análisis del genoma completo, como la «hibridación del genoma comparativa de alta resolución» (array-HR-CGH) y el «Multiplex Ligation Probe Amplification» (MLPA) para detectar desbalances cromosómicos (microdelecciones-duplicaciones) y nuevas regiones cromosómicas, así como genes candidatos para fenotipos específicos^{1,2} y, más recientemente, el exoma.

Etiopatogenia y bases moleculares del hipercrecimiento

Datos recientes han detectado diferentes genes y factores involucrados en el crecimiento proporcional y lineal³. Las bases moleculares de los diferentes cuadros de hipercrecimiento (establecidas o sugeridas) quedan reflejadas en la tabla 3 y, pueden resumirse, como sigue:

- I. Exceso del gen *SHOX* en el cromosoma X extra en los pacientes con síndrome de Klinefelter y en la trisomía X. El gen *SHOX* se localiza en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) de los cromosomas sexuales (X e Y). Asimismo,

un exceso del gen *Growth control gene-GCY-* (cartografiado en el brazo largo del cromosoma Y), como acontece en varones XYY.

- II. Exceso de secreción de hormona de crecimiento en el gigantismo hipofisario, síndrome de McCune-Albright (20q12-q13.2), enfermedad neoplásica múltiple tipo I (MEN I -11q13-) y el complejo de Carney tipo II (2p16).
- III. Exceso o modulación de los factores de crecimiento (IGF-I, IGF-II e insulina):
 - A. Sobreexpresión de IGF-II en el síndrome de Beckwith Wiedemann (BWS) (gen *IGF2*, 11p15.5) y en el hipercrecimiento somático observado en la metilación anormal y silenciamiento del *H19* (11p15.5); o la modulación de IGF-II en el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SGBS) (alteración en el gen del glicoproteo 3, Xq26) y SGBS tipo II (Xp22).
 - B. Exceso de insulina (e IGF-I libre) en obesidad, y exceso de insulina en lipodistrofia, lactantes de madres diabéticas y lactantes gigantes con hiperinsulinemia. Entre los síndromes de hiperinsulinemia neonatal, se han descrito recientemente 5 formas genéticas: mutaciones en homocigosis según patrón autosómico recesivo en los genes *KCNJ11* y *ABCC8* (que codifican para las subunidades del canal KATP) de las células β del páncreas (subunidades Kir6.2 y SUR1, respectivamente), (11p15.1); mutaciones activadoras según patrón autosómico dominante del gen de la glucoquinasa (*GCK*) [7p15-p13]; hiperinsulinismo hiperamoniémico según patrón autosómico

Tabla 3 Bases moleculares y etiopatogenia del hipercrecimiento (establecidas o sugeridas)

		Bases moleculares
Genes de crecimiento extra		
• Klinefelter (47,XXY)	Gen <i>SHOX</i> extra	Extra X
• Trisomía X (47,XXX)	Gen <i>SHOX</i> extra	Extra X
• Varones 47,XYY	Gen <i>específico de control del crecimiento Y</i> extra	Extra Y
Secreción excesiva de GH (tumores hipofisarios)		
• Esporádico:		
• Gigantismo/Acromegalia	Mutaciones en gen <i>Gs α</i>	20q12-q13.2
• McCune-Albright	LOH (pérdida alélica) (sin mutaciones del gen <i>MEN1</i>) Sobreexpresión de <i>PTTG</i>	11q13
• Familiar:		
• MEN-1	Mutaciones en gen <i>Gs α</i>	20q12-q13.2
• Acromegalia/Gigantismo	Mutaciones en gen <i>MEN1</i> y LOH de 11q.13 LOH (pérdida alélica) (sin mutaciones de <i>MEN-1</i>)	11q13 11q13
Factores de crecimiento extra		
• IGF-II:		
• Beckwith-Wiedemann	Sobreexpresión de <i>IGF2</i>	11p15.5
• Silenciamiento de H19	Sobreexpresión de <i>IGF2</i>	11p15.5
• Simpson-Golabi-Behmel, tipo 1	Deficiencia de glipicano 3 - <i>GPC3</i>	Xq26
• Simpson-Golabi-Behmel, tipo 2	Mutación en <i>CXORF5</i>	Xp22
• IGF-I-Insulina:	<i>LEP, LEPR, MC4R, MC3R</i>	7q31.3, 1p31, 18q22, 20q13.2
• Obesidad	<i>BCL2, AGPAT2, CAV1, LMNA, PPAR_γ</i>	
• Lipodistrofia	<i>ZMPSTE24, AKT2, CIDEA</i> Hiperinsulinismo	11q13, 9q34.3, 7q31.1, 1q21.2, 3p25, 1p34, 19q13.1-q13.2, 3p25.3
• Lactante de madre diabética	<i>KCNJ11, ABCC8, GCK, GLUD1</i>	
• Lactantes gigantes con hipoglucemia neonatal		11p15.1, 11p15.1, 7p15-p13, 10q23.3
Factores de crecimiento-receptores		
• Trisomía de IGF-1R	IGF-IR Extra	Duplicación de 15q
• Síndrome CATSHL	Mutación inactivadora def <i>FGFR3</i>	4p16.3
• Síndrome de Partington	¿Gen <i>FGFR3</i> extra?	Duplicación de 4p16.3
Deficiencia de factores necesarios para detener el crecimiento		
• Deficiencia de aromatasa	Deficiencia estrogénica - mutaciones-gen	15q21.1
• Deficiencia de receptor estrogénico	<i>Cyp19</i>	6q25.1
• Hipogonadismo	Deficiencia estrogénica-Mutaciones-receptor <i>estrógenos α</i> Deficiencia estrogénica (secundaria)	Varias
Deficiencia de factores necesarios para prevenir la elongación de los huesos		
• Marfan I (MFS1)	Anomalías de gen de fibrilina (<i>FBN1</i>)	15q21.1
• Marfan II (MFS2)	Mutaciones en <i>TGFBR2</i>	3p24.1
• Fibrillinopatías	Mutación del gen de fibrilina (<i>FBN1</i>)	15q21.1
• Beals (CCA)	Mutación en <i>FBN2</i>	5q23-31
• Homocistinuria tipo 1	Mutaciones de <i>CBS</i>	21q23
Alteraciones de genes-relacionados con la regulación del ciclo celular, crecimiento y supresión tumoral		
• Síndrome PTEN hamartoma	Mutaciones en <i>PTEN</i>	10q23
• Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Mutaciones en <i>PTEN</i>	10q23
• Enfermedad de Cowden	Mutaciones en <i>PTEN</i>	10q23
• Enfermedad de Lhermitte-Duclos	Mutaciones en <i>PTEN</i>	10q23
• Síndrome de Sotos	Mutaciones en <i>NSD1</i>	5q35
• Neurofibromatosis tipo 1	Anomalías en <i>NF1</i>	17q11.2

CBS = cistationina-beta-sintetasa; CCA = aracnodactilia congénita contractural; Cyp19 = citocromo P450, 19, aromatasa; FBN1 or FBN2 = gen de fibrilina 1 o 2; FGFR-3 = receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos; GPC3 = glipicano 3; *Gs α* = guanine nucleotide-binding protein, 1 stimulatory, alpha chain; IGF-I o -II = factor de crecimiento similar a la insulina I o II; LOH = pérdida de heterocigosidad; MEN1 = neoplasia endocrina múltiple tipo 1; NF1 = neurofibromatosis tipo1; NSD1 = nuclear receptor binding SET domain protein 1; PTEN = fosfatasa y homólogo de tensina; PTTG = pituitary tumor transforming gene; SHOX = short stature homeobox containing gene; TGFBR2 = transforming growth factor-beta receptor 2.

dominante (mutaciones activadoras del gen de la glutamato deshidrogenasa (*GLUD1*) [10q23.3]) y el gen de la enzima mitocondrial de cadena corta 3-Hidroxi-acil-CoA que cataliza la oxidación de ácidos grasos⁴. Las anomalías focales en el crecimiento y función de las células β del páncreas debidas a la pérdida del brazo corto materno del cromosoma 11, con la pérdida de los genes *ABCC8/KCNJ11* y otros genes supresores, pueden ser causa también de hiperinsulinismo.

- IV. Exceso o mutaciones de los receptores de factores de crecimiento: trisomía de IGF1R, en pacientes con trisomía del 15q; mutaciones inactivantes del receptor número 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3* en 4p16.3.); y en el síndrome de Partington (trisomía de 4p16.3).
- V. Deficiencia de factores necesarios para detener el crecimiento: estrógenos (deficiencia de aromataza [15q21.1]), deficiencia del receptor estrogénico (6q25.1) e hipogonadismo.
- VI. Deficiencia de factores para prevenir la elongación de los huesos y proporciones dismórficas: síndrome de Marfan I (*MFS1*), por anomalías en el gen de la fibrilina, *FBN1* en 15q21.1; síndrome de Marfan II (*MFS2*), por anomalías en *TGFBR2* en 3p22); fibrilinosopatías (anomalías de *FBN1*, en 15q21.1) sin alteraciones clásicas del síndrome de Marfan; síndrome de Beals (mutación en el segundo gen de la fibrilina, *FBN2*, 5q23-31) y homocistinuria tipo 1 (deficiencia de cistationina β -sintetasa, *CBS*, 21q22.3).
- VII. Alteraciones en los genes que afectan al ciclo celular, proliferación, crecimiento y supresión tumoral: como el síndrome PTEN hamartoma (alteraciones del gen *PTEN*, 10q23.31), que incluye el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la enfermedad de Cowden y la enfermedad de Lhermitte-Duclos (todos ellos son síndromes alélicos); síndrome de Sotos (anomalías del gen *NSD1*, 5q35) y neurofibromatosis tipo 1 (por anomalías en el gen *NF1*, 17q11.2).

Variantes normales

Talla alta genética o familiar

Incluye cualquier niño con talla alta, por lo demás normal, que madura adecuadamente y desarrolla su pubertad normalmente en el momento correcto, presentando una talla adulta alta que podríamos denominar «idiopática», pues la etiología aún no ha sido establecida.

La talla adulta es uno de los rasgos humanos con más componente hereditario, creyéndose es poligénica⁵.

Lettre G et al⁶ seleccionaron 150 *single nucleotide polymorphisms* (SNP) de 8 genes candidatas en el eje GH/IGF-I (*GHR*, *GHRH*, *GHRHR*, *IGF1*, *IGFALS*, *IGFBP3*, *JAK2*, *STAT5B*). Estos autores no observaron ninguna asociación consistente entre la talla y las variantes comunes en estos 8 genes, incluyendo una delección común del exón 3 del gen *GHR*. Dichos resultados indican que las variaciones comunes en los genes del eje GH/IGF-I no representan un factor determinante de la talla.

La secreción de GH es variable en los varones altos normales; sin embargo, no se aprecian diferencias significativas en los estudios de secreción de 24 horas de GH e IGF-I en adultos jóvenes de talla normal o talla alta⁷. Estudios diferentes han sugerido la posibilidad de un grado de sensibilidad variable del GHR^{7,8}.

Garrone et al⁹ detectaron que las concentraciones de IGF-I, IGFBP-3, y ALS, en niños altos, no son significativamente diferentes de las encontradas en los sujetos control. Por el contrario, las concentraciones de IGF-II e IGFBP-2 son significativamente mayores, mientras que las de IGFBP-1 son menores en niños prepuberales comparados con controles. La proporción molar IGF-I e IGF-II/IGFBPs-1, 2 y 3 es significativamente mayor en niños altos que en controles, especialmente el ratio IGF-II/IGFBP, responsable del exceso del péptido IGF en relación a las concentraciones de IGFBP. Por consiguiente, existe una mayor disponibilidad de IGF libre en los tejidos diana que pudiera ser responsable del hipercrecimiento en los niños con talla alta.

Los polimorfismos en el gen *FBN1* del síndrome de Marfan pueden afectar a la talla de sujetos normales. Mamada et al¹⁰ genotiparon 3 SNPs exónicos en 219 varones con talla alta y 209 varones con talla normal. Uno de los SNPs (#rs8033037), en el exón 18, mostró una correlación significativa con la talla adulta, sugiriendo que *FBN1* es uno de los genes que intervienen en la talla en los individuos normales.

Los sujetos altos normales sin anomalías que sugieran un síndrome específico pueden presentar mutaciones en el gen *FBN1*¹¹, mientras que otros presentan metilación anómala y silenciamiento del gen *H19* y sobreexpresión de *IGF2*. Esto hace que, en ocasiones, pueda ser difícil saber si un sujeto alto es normal sin efectuar un genotipado amplio.

Niñas altas normales

Habitualmente no es difícil establecer el diagnóstico de talla alta en una niña normal, con los datos obtenidos de la historia clínica, el examen físico, el desarrollo puberal normal, la ausencia de rasgos dismórficos y la historia familiar de talla alta.

La talla alta en mujeres es en la actualidad mejor aceptada y, habitualmente, no se considera una limitación¹². En consecuencia, la solicitud de tratamiento para disminuir la talla adulta es cada vez menos frecuente. El tratamiento consiste en el empleo de estrógenos a razón de 3 a 10 veces la dosis utilizada como tratamiento de sustitución en caso de deficiencia¹³⁻¹⁵.

La reducción de la talla depende de la dosis estrogénica y del potencial de crecimiento existente al inicio del tratamiento, pudiendo establecerse entre 2,5 cm en una niña con 14 años de edad ósea a 14 cm si la edad ósea se sitúa entre 10 1/2 u 11 años¹⁴.

Los efectos secundarios graves son infrecuentes, siendo la trombosis la complicación más relevante. En efecto, en un seguimiento de 904 casos, únicamente se demostró un episodio tromboembólico en una niña en tratamiento, tras una herida por aplastamiento del pie. Se han publicado los efectos de la fertilidad a largo plazo tras altas dosis de estrógenos en niñas altas¹⁶.

Por consiguiente, dado el riesgo de trombosis y la posibilidad de alteraciones en la fertilidad, no debe promoverse este tratamiento, si bien puede ofrecerse en casos

seleccionados y bien justificados, dado el gran beneficio que puede obtenerse en algunas pacientes. Este tratamiento puede aplicarse y ser de ayuda en diferentes pacientes con síndromes de hipercrecimiento (Marfan, Sotos, trisomía X y resistencia androgénica, entre otros); sin embargo, debe contraindicarse en pacientes con homocistinuria, y en todos aquellos casos con predisposición trombótica (por ejemplo: deficiencia de proteína C, proteína S, AT-III, presencia de factor V de Leiden, mutación en el gen de protrombina o deficiencia de plasminógeno).

Niños altos normales

La talla alta en niños se acepta mejor socialmente, así como por el propio individuo, lo que hace que sea un acto médico excepcional.

Habitualmente el diagnóstico no es complejo, al estar ante un niño alto, con una historia clínica y examen físico normales, desarrollo puberal, asimismo normal y ausencia de rasgos dismórficos, con antecedentes familiares de talla alta. En cualquier caso, deberá valorarse la edad ósea y obtenerse la predicción de talla adulta.

El tratamiento con ésteres de testosterona de acción prolongada puede reducir la talla adulta¹⁴. No obstante, es excepcional que estos niños requieran tratamiento o soliciten tratamiento para reducir su talla adulta. De utilizarse, se aplica cuando la predicción de talla adulta es superior a 198 cm. Las preparaciones más habitualmente empleadas son el enantato de testosterona a razón de 200 mg cada 2 semanas para adolescentes jóvenes y 500 mg cada 2 semanas en adolescentes mayores.

La reducción de la talla dependerá de la edad ósea al inicio del tratamiento ($3,0 \text{ cm} \pm 2,29$), en aquellos en los que la edad ósea es superior a 15 años al inicio del tratamiento, a $8,0 \text{ cm} \pm 5,4$ en varones con edad ósea de 12 a 14 años. No obstante, estas cifras son variables. Así, en un varón de 12 años con una predicción de talla adulta de 203 cm y una edad ósea de $9 \frac{1}{2}$ años, tratado con enantato de testosterona (200 mg cada 2 semanas) durante $1 \frac{1}{2}$ años, la edad ósea avanzó 6 años (4 años por año de edad cronológica), obteniendo una reducción de talla de 21,5 cm.

Este tratamiento puede aplicarse también a pacientes con síndromes de hipercrecimiento, como el síndrome de Klinefelter (XXY), varones XYY, eunucoidismo y síndrome de Marfan.

La bromocriptina disminuye el porcentaje de crecimiento, pero no avanza la edad ósea, por lo que su empleo en reducir la talla adulta no parece aconsejable.

El octreótido tampoco reduce la talla final de forma suficiente para justificar su empleo¹⁷.

Una reducción de la talla adulta comparada a su predicción de 7 cm ($1,2\text{-}13,8 \text{ cm}$) en pacientes con predicción de talla adulta excesiva puede conseguirse mediante epifisiodesis percutánea bilateral en la rodilla. Este procedimiento normaliza las proporciones corporales¹⁸.

Nutrición–Sobrenutrición (obesidad)

Los niños obesos tienden a incrementar su velocidad de crecimiento, a ser más altos que los niños delgados de su edad y a presentar una maduración esquelética más avanzada. Las niñas presentan pubertad y menarquia precoces. El

porcentaje de maduración sexual en varones es variable. Aunque los niños prepuberales obesos sean más altos que los delgados de su edad, no alcanzan una talla adulta alta o excesiva.

Se han descrito anomalías monogénicas que cursan con obesidad, debidas a mutaciones en los genes de: leptina, receptor de leptina, POMC, prohormona convertasa 1, factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*), receptor quinasa tirosina (*Trkβ*) y, las más frecuentes entre ellas, por afectación del receptor 4 de melanocortina (*MC4R*)¹⁹, entre otros.

La talla alta y la velocidad de crecimiento acelerada en estos pacientes está probablemente mediada por la insulina y el IGF-I. En efecto, los niños obesos presentan niveles elevados de IGF-I, a pesar de tener suprimidos sus niveles de GH, comparado a los niños de peso normal y de su misma edad. La hiperinsulinemia es frecuente en pacientes obesos, cursando con niveles séricos disminuidos de IGFBP-1 y elevados de IGF-I libre^{20,21}. Estos cambios hormonales pueden revertirse, al menos parcialmente, con la pérdida ponderal.

El incremento de la velocidad de crecimiento en los niños obesos es probablemente debido a la hiperinsulinemia y al aumento de los niveles de IGF-I libre.

Hormonal

Secreción excesiva de GH

Gigantismo hipofisario y acromegalia

El gigantismo se caracteriza por talla alta y alargamiento desproporcionado de las partes acras, manos y pies, acompañado de factores faciales anómalos (alargamiento de arcos supraorbitarios, nariz, pabellones auriculares, labios y pliegues nasolabiales) (fig. 2).

Tanto el gigantismo como la acromegalia pueden deberse a una secreción excesiva de GH, por la existencia de una hiperplasia o un adenoma eosinofílico o cromóforo de la adenohipófisis, la existencia de secreción ectópica de GHRH central por tumores hipotalámicos (gangliocitomas) o periférica (adenomas pancreáticos y tumores carcinoides y bronquiales)^{22,23}. Además, en ciertos adenomas y en pacientes con síndrome de McCune-Albright, se detectan mutaciones en el gen *GNAS* (OMIM 139320 y OMIM 174800)²⁴. En pacientes con complejo de Carney, se aprecian mutaciones en *PRKAR1A* (OMIM 188830). Finalmente, los pacientes con neoplasia endocrina múltiple (*MEN1*) (OMIM 131100) presentan mutaciones en el gen *MEN1*.

El diagnóstico se basa en la demostración de una secreción excesiva de GH, así como en la presencia de un adenoma hipofisario o hiperplasia hipofisaria con alargamiento selar^{23,25}. El síndrome de McCune-Albright conforma, aproximadamente, el 20% de los pacientes publicados con gigantismo. El test definitivo para el diagnóstico de secreción de GH excesiva radica en el fallo de la GH para disminuir a menos de 1 ng/ml tras un test de tolerancia oral de glucosa ($1,75 \text{ g/Kg}$ –máximo 75 g-). Los individuos normales disminuyen la concentración sérica de GH a $< 1 \text{ ng/ml}$. La concentración sérica de IGF-I es un test de *screening* sensible, encontrándose elevada de 4-10 veces el nivel normal.



Figura 2 Gigantismo cerebral.

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección. Si la secreción de GH no se normaliza, puede recurrirse a la radiación hipofisaria y al tratamiento médico con octreótido (un análogo de somatostatina de acción prolongada [SMS201-995]) o bromocriptina, o ambos. El octreótido, además, puede emplearse preoperatoriamente para disminuir el tamaño del adenoma²⁶.

Un nuevo tratamiento está basado en el empleo de «pegvisomant», antagonista del receptor de GH. Este normaliza los niveles séricos de IGF-I en más del 90% de los pacientes, representando el tratamiento médico más eficaz de la acromegalia, aunque la seguridad a largo plazo, en especial en relación con el crecimiento del tumor hipofisario y la toxicidad hepática, aún deban determinarse.

Acromegaloidismo

Grupo heterogéneo de alteraciones que afectan a niños y adultos y que se caracteriza por talla alta, crecimiento excesivo y elementos de acromegalia, sin secreción elevada de GH ni IGF-I y sin adenoma hipofisario o hiperplasia.

Las manifestaciones clínicas se asemejan a las que presentan los pacientes con gigantismo y acromegalia con secreción excesiva de GH: talla alta, crecimiento rápido en niños, alargamiento de partes acras, facies acromegaloide, cefaleas, astenia, hiperhidrosis, artralgias e hipertensión en más de la mitad de los casos. Manifestaciones clínicas menos frecuentes son: hipertricosis, parestesia, piel grasienta y maloliente y disfonía.

Aunque infrecuente, se han descrito niños sin exceso de GH con acromegaloidismo^{27,28}.

Receptores de factores de crecimiento

Trisomía del receptor de IGF-I. Descrita en un número pequeño de niños, se asocia frecuentemente con talla alta y retraso mental. En 2002, Faivre et al²⁹ publicaron 4 niños de 2 familias no relacionadas, que cursaban con hipercrecimiento y una duplicación terminal del brazo largo del cromosoma 15. En ambos casos el análisis cromosómico de sus padres mostró una translocación balanceada de 15q26.1-qtter. Los estudios moleculares y citogenéticos mostraron 3 copias del gen *IGF1R*, sugiriendo que este síndrome de hipercrecimiento pudiera estar relacionado con un efecto de dosis del gen *IGF1R*, en contraposición a lo que acontece en pacientes con retraso del crecimiento severo con delección de 15q. Se han descrito, con posterioridad, diferentes casos³⁰⁻³².

Los fibroblastos de un paciente con 3 copias del *IGF1R* mostraron crecimiento acelerado, mientras que las células de un paciente con una única copia de *IGF1R* mostró crecimiento enlentecido. El niño con 3 copias del *IGF1R* fue alto.

Estos hallazgos son consistentes con el concepto de que el número de copias del gen *IGF1R* es de importancia clínica y funcional en el ser humano, al tiempo que responsable del hipercrecimiento³¹.

Alteraciones del *FGFR3*–Síndrome de *CATSHL*. El receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR3*) es un regulador negativo del crecimiento óseo endocranal. Las mutaciones activadoras de *FGFR3* causan una variedad de displasias óseas y síndromes de craneosinostosis, incluyendo: acondroplasia, hipocondroplasia, displasia tanatofórica tipo I y tipo II, síndrome de acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis nigricans (*SADDAM*) y síndrome lácrimo-aurículo-dental-digital (*LADD*).

Recientemente, Toydemir et al³³ descubrieron una mutación nueva inactivadora del gen *FGFR3*, causante de un síndrome caracterizado por camptodactilia (90%), talla alta (100%), escoliosis y pérdida auditiva (85%) consistente en sordera neurosensorial bilateral congénita desarrollada precozmente en la infancia y progresiva, siendo variable (de moderada a severa), conformando el síndrome de *CATSHL*. Los autores investigaron un amplio árbol genealógico en el que estudiaron 27 miembros familiares afectados vivos, correspondientes a 4 generaciones, evidenciándose un patrón de herencia dominante. Los adultos varones presentaban una media de 195 cm de talla y, las mujeres, de 178 cm. Algunos de ellos presentaban microcefalia y, en torno al 60% mostraban retraso puberal y/o retraso mental. Los hallazgos radiológicos evidenciaron cuerpos vertebrales altos de bordes irregulares, metáfisis femorales anchas y alargamiento tubular.

Se identificó una mutación sin sentido en heterocigosis del *FGFR3* causando una pérdida parcial de *FGFR3* en 20 de los 20 miembros afectados que fueron analizados. Esta observación sugiere que la haploinsuficiencia produjo pérdida de la función de *FGFR3* por un mecanismo dominante negativo³³.

Las anomalías observadas en estos miembros de la familia identificaban plenamente las alteraciones apreciadas en ratones con ausencia de *fgfr3* (*fgfr3*^{-/-}). En efecto, estos ratones muestran huesos largos, en especial el fémur, y cuerpos vertebrales alargados que predisponen a la cifoescoliosis torácica. Téngase en consideración que, tanto en

estos ratones como en humanos con este síndrome, únicamente se encontraban afectados los huesos formados por osificación endocondral. El ratón muestra una profunda sordera neurosensorial, causada por anomalías cocleares.

Hipertiroidismo

La talla alta se ha observado en muchos niños con hipertiroidismo. Se desconoce aún si las hormonas tiroideas tienen un efecto sinérgico sobre IGF-I para estimular el crecimiento. Dicho crecimiento se normaliza con el tratamiento del hipertiroidismo.

Lipodistrofias

Incluye un grupo infrecuente de enfermedades caracterizadas por ausencia generalizada o parcial de los depósitos de tejido adiposo, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y diabetes mellitus no cetósica.

Los síndromes lipodistróficos pueden ser de origen genético o adquirido. Se han descrito mutaciones en 8 genes causantes de lipodistrofia (*BSCL1*, *BSCL2*, *AGPAT2*, *CAV1*, *LMNA*, *PPAR γ* , *ZEMPSTE24* y *AKT2*).

Estudios recientes en relación con las bases genéticas de las lipodistrofias han demostrado que la existencia de pérdida bialélica de mutaciones en *BSCL2* (11q13), *AGPAT2* (9q34.3) y *CAV1* (7q31.1) acontece en más del 90% de todos los casos de lipodistrofia congénita generalizada, mientras que la presencia de mutaciones en heterocigosis en *LMNA* (1q21.2) y *PPAR γ* (3p25) están presentes en más del 50% de todos los casos heredados de lipodistrofia parcial. Asimismo, se han descrito mutaciones raras en homocigosis y en heterocigosis compuesta en *LMNA* y en *ZMPSTE24* (1p34) y, en una familia con lipodistrofia parcial, una mutación en heterocigosis en *AKT2* (19q13.1-q13.2).

Recientemente, hemos publicado una nueva causa de lipodistrofia parcial familiar, con fenotipo similar a las causadas por mutaciones en *LMNA*, *PPARG* y *AKT2*, con lipodistrofia fémorogluteal, esteatosis hepática, dislipidemia y resistencia a la insulina, debida a la primera mutación descrita en el gen *CIDEA* (3p25.3) –mutación sin sentido en homocigosis³⁴.

Observaciones recientes en ratones transgénicos y en humanos han demostrado que la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la diabetes mellitus son consecuencia de la ausencia de grasa resultante de la deficiencia de leptina, adiponectina y otras adipoquinas. La leptina desempeña un papel relevante en la ingesta de alimentos, gasto energético y funciones neuroendocrinas.

Los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita autosómica recesiva (*BSCL*) presentan gigantismo, velocidad de crecimiento acelerada, elementos acromegaloides, manos, pies y orejas grandes, mandíbula prominente y edad ósea acelerada. Pueden presentar macrosomía al nacimiento o gigantismo posnatal. La hiperinsulinemia puede ser responsable de la hipertrofia muscular, síndrome de ovario poliquístico e incremento del crecimiento. La secreción de GH es normal o baja; sin embargo, la insulina puede activar el receptor de IGF-I, generando el crecimiento acelerado, así como los cambios acromegaloides.

En ausencia de depósitos de tejido adiposo, el exceso de lípidos se acumula en tejidos no-adiposos, como hepatocitos, cardiomiocitos, células esqueléticas o células β . Estas células almacenarán la grasa para su empleo como energía en momentos de necesidad. La esteatosis hepática y los triglicéridos miocelulares se asocian con resistencia a la insulina debido a alteración en la oxidación de los ácidos grasos.

Todos los pacientes con lipodistrofia presentan niveles séricos bajos de leptina y de adiponectina, así como grados variables de resistencia a la insulina³⁴. Yamauchi et al³⁵ han demostrado que la resistencia a la insulina en ratones con lipodistrofia generalizada revierte con la administración sistémica de adiponectina y leptina, y solo parcialmente con la administración individualizada de adiponectina o de leptina. Del mismo modo, Oral et al³⁶ han demostrado en el ser humano una gran mejoría en el control glucémico, de la hipertrigliceridemia y de la esteatosis hepática en pacientes tratados con leptina recombinante (0,04 a 0,08 mg/Kg/día) durante 4 meses. No obstante, la mejoría no fue completa. Es posible que, como en el ratón, deba asociarse adiponectina a la leptina para obtener tal vez una mejoría completa.

Exceso prepuberal de hormonas sexuales

La secreción prepuberal de andrógenos o estrógenos, con independencia de su causa, es probablemente la razón más común de velocidad de crecimiento excesiva y de talla alta en la infancia. La pubertad precoz (completa o incompleta, isosexual) cursa con un incremento de la secreción de andrógenos de las glándulas suprarrenales (hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, resistencia periférica a glucocorticoides, tumores) o testicular (tumores de las células de Leydig) o un incremento en la secreción de estrógenos desde las glándulas suprarrenales o los ovarios (quistes o tumores).

Aunque la talla alta está presente en la infancia, como consecuencia de la edad ósea avanzada, la talla adulta suele ser inferior a la normal si el proceso patológico no es tratado adecuadamente.

Las manifestaciones clínicas de este grupo de enfermedades son distintas³⁷.

Deficiencia o resistencia de hormonas sexuales

Deficiencia permanente de testosterona en el varón y de estrógenos en la mujer

Genera retraso en la maduración esquelética, crecimiento prolongado en el tiempo, talla alta y proporciones eunucoides, con piernas alargadas y disminución del ratio segmento superior-inferior. Naturalmente, excluyendo los cuadros clínicos de deficiencia de GH, síndrome de Turner u otra enfermedad que afecte el desarrollo del crecimiento normal.

La deficiencia de testosterona en el varón puede ser el resultado de la existencia de deficiencia en gonadotropinas de diferentes orígenes, alteración en su propia producción o anomalías enzimáticas en la síntesis de testosterona. La deficiencia de células de Leydig o la anorquia son, asimismo, causas de deficiencia de testosterona.

La deficiencia estrogénica en la mujer puede ser el resultado de la existencia de deficiencia de gonadotrofinas, alteración en su propia producción o anomalías enzimáticas en la síntesis de estrógenos (ejemplo: deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa, deficiencia de aromatasas), o ausencia de ovarios.

En varones con deficiencia de testosterona, para prevenir la ausencia de desarrollo puberal, anomalías psicológicas y proporciones eunucoideas, debe iniciarse tratamiento con testosterona después de que el paciente alcance una edad ósea de 11 a 12 años. Se prefiere el empleo de inyectables de acción prolongada de ésteres de testosterona (enantato o cipionato). Pueden emplearse diferentes pautas, si bien lo importante consiste en alcanzar un desarrollo puberal completo en un periodo de 4-5 años, a la misma edad que sus compañeros, alcanzando su potencial genético de talla, sin talla alta ni proporciones eunucoideas.

Las formas transdérmicas de testosterona, ya sean parches, ya geles, están ya disponibles. Aún se precisa de una mayor información sobre las concentraciones de testosterona obtenidas con 2,5 mg de parche o gel en adolescentes jóvenes, así como el efecto sobre la maduración y los cambios puberales antes de recomendarlos.

En mujeres con deficiencia estrogénica, el tratamiento con estrógenos debe iniciarse cuando alcancen una edad ósea de 10 a 11 años. Inicialmente debe administrarse una dosis baja de etinil-estradiol (100 ng/Kg/día). Como en el caso de los varones, el fundamento radica en que el desarrollo puberal completo se adquiere en un periodo de 4 a 5 años, alcanzando su talla genética y previniendo las proporciones eunucoideas.

Deficiencia de aromatasas-Resistencia estrogénica

Recientemente se han descrito algunos varones y mujeres con *deficiencia estrogénica* debida a deficiencia de aromatasas por mutaciones en el gen *CYP19* o *resistencia estrogénica*, como consecuencia de mutaciones en el gen del receptor de estrógenos α (*ER α*).

La deficiencia de aromatasas es rara en el ser humano. Dicha enzima cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos. Los sujetos afectados, en consecuencia, no pueden sintetizar estrógenos. Si el feto carece de actividad aromatasas, el sulfato de dehidroepiandrosterona producido en sus glándulas suprarrenales no puede convertirse a estrógenos en la placenta, convirtiéndose en testosterona periféricamente y generando virilización del feto y de su madre. Esta virilización se manifiesta como un pseudohermafroditismo en la niña e hirsutismo y acné en la madre.

Hasta la fecha, únicamente se han descrito 7 varones y 7 mujeres con deficiencia de aromatasas.

Las niñas afectas se diagnostican al nacimiento al presentar pseudohermafroditismo, pudiendo presentar quistes ováricos y retraso en la maduración ósea durante la infancia y la adolescencia. En el momento de la pubertad, presentan talla alta, amenorrea primaria, ausencia de desarrollo mamario, virilización e hipogonadismo hipergonadotrófico³⁸.

Por el contrario, los varones afectados no muestran datos claros al nacimiento, por lo que son diagnosticados con posterioridad. Se caracterizan por presentar: talla alta, retraso en la maduración esquelética, retraso en el cierre

epifisario, dolor óseo, proporciones corporales eunucoideas y exceso de adiposidad, al tiempo que presentan alteraciones en el metabolismo lipídico e insulínico.

Morishima et al³⁹ publicaron un varón de 24 años que medía 204 cm y continuaba creciendo, mostrando una edad ósea de 14 años, a pesar de exhibir una pubertad normal y un grado completo de virilización a dicha edad. La densidad mineral ósea se encontraba marcadamente disminuida.

La investigación de este paciente demostró que presentaba una deficiencia severa de aromatasas, debida a una nueva mutación en homocigosis del gen *CYP 19* que codifica la aromatasas P-450. Los niveles plasmáticos de andrógenos y gonadotrofinas estaban elevados, mientras que los niveles de estrógenos eran indetectables.

El tratamiento con estrógenos resuelve los síntomas en varones y mujeres⁴⁰.

Como consecuencia de la ausencia de estrógenos o del efecto estrogénico, el cierre de los cartílagos epifisarios se retrasa extraordinariamente y el periodo de crecimiento se prolonga alcanzando los pacientes una talla alta excesiva.

Smith et al⁴¹ publicaron el primer caso de resistencia estrogénica en un varón de 28 años que medía 204 cm, que había efectuado un normal desarrollo puberal y se afeitaba regularmente a la edad de 17-18 años. Las concentraciones séricas de testosterona eran normales y el tamaño de sus genitales y su espermatogénesis correspondían a un adulto normal; sin embargo, las epifisis no estaban cerradas y su edad ósea se situaba en torno a 15 años. Finalmente, su densidad mineral ósea se encontraba marcadamente disminuida. Se demostró que presentaba una mutación en el gen *ER α* responsable de la resistencia estrogénica. Las concentraciones plasmáticas de estrógenos y gonadotropinas se encontraban elevadas.

Este caso clínico, así como los debidos a deficiencia de aromatasas, han demostrado con claridad la función crítica y relevante de los estrógenos en la maduración y cierre epifisario, el estirón de crecimiento puberal, la regulación de gonadotropinas y la mineralización ósea.

Otros cuadros clínicos

Puede ser necesario prevenir la inusual talla alta en pacientes con resistencia androgénica completa o incompleta (mujeres XY) y disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer). El tratamiento preventivo de talla alta, si se desea, será similar al empleado en las niñas altas normales.

Los pacientes con deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa son genéticamente varones (XY) y podrían ser fenotípicamente mujeres, pudiendo no presentar secreción de andrógenos ni estrógenos y, en consecuencia, ausencia de cambios puberales. La edad ósea se encuentra retrasada y el periodo de crecimiento se prolonga. Estos pacientes necesitan estrógenos para proporcionar los cambios puberales y prevenir su talla alta.

Deficiencia glucocorticoidea familiar (DGF)

Se trata de una enfermedad infrecuente que se hereda con un patrón mendeliano autosómico recesivo de falta de respuesta de las glándulas suprarrenales a la ACTH. La

talla alta y la edad ósea avanzada son hallazgos frecuentes. Esta enfermedad cursa con deficiencia glucocorticoidea en presencia de niveles séricos elevados de ACTH, pero con producción normal de mineralocorticoides, excepto ocasionalmente en situaciones de estrés⁴². Habitualmente presentan en la lactancia y en la infancia hiperpigmentación, con electrolitos normales en suero, episodios de hipoglucemia, vómitos y fallo de medro. La edad de comienzo de los síntomas y la severidad clínica de la enfermedad puede variar entre los casos, sugiriendo que se trata de una enfermedad heterogénea de origen genético. Entre los 50 casos descritos, 18 fallecieron como consecuencia de la enfermedad.

Clark et al⁴³ publicaron una mutación puntual en la región codificante del gen del receptor de melanocortina 2 (*MC2R*) (cromosoma 18p11.2) en una familia con esta enfermedad. Algunos casos, no obstante, son homocigotos para la misma mutación y, otros, heterocigotos⁴⁴.

Entre el 25 al 40% de los pacientes con esta enfermedad presentan una mutación con pérdida de función del gen *MC2R*, que codifica el receptor de la proteína acopladora ACTH-G (DGF tipo 1-OMIM 202200).

También se han encontrado mutaciones con pérdida de función en un gen (cromosoma 21q22.1) que codifica la proteína accesoria *MC2R* (*MRAP*)⁴⁵ (DGF tipo 2). *MRAP* ayuda en el proceso de «movilidad» del receptor de ACTH desde el retículo endoplásmico a las membranas plasmáticas de las células productoras de glucocorticoides en la zona fasciculada del córtex suprarrenal.

Un tercer cromosoma (8q11.2-q13.2) se ha detectado en otros sujetos con esta enfermedad, habiéndose denominado DGF tipo 3 (OMIM 609197). El gen mutado aún no ha sido identificado, si bien probablemente codifica un producto en relación con la función del receptor de ACTH.

Los niveles séricos basales de cortisol pueden ser normales en algunos pacientes y, bajos, en otros; sin embargo, la respuesta a la estimulación con ACTH es anormalmente baja.

Los pacientes con mutaciones en gen del receptor de ACTH habitualmente presentan talla alta. El peso y la longitud al nacimiento se sitúan entre los percentiles 75 y 97 y la talla durante la lactancia e infancia precoz se detecta entre +4 y +5,6 DE. No existe ninguna evidencia de secreción excesiva de GH y, los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-1 son normales. La edad ósea se encuentra acelerada.

Por consiguiente, la causa de la talla alta no está suficientemente aclarada.

Cromosomopatías

Genes extra de crecimiento

Trisomía X (mujeres 47,XXX)

Las pacientes con trisomía X tienden a ser altas, situándose en torno al percentil 90. Antes de la pubertad las piernas ya son alargadas. La mayoría de las pacientes, sin embargo, muestran un fenotipo normal, por lo que esta cromosomopatía numérica no se diagnostica de no pensar en ella y solicitar un cariotipo. Se trata de la anomalía del X más frecuente, estimándose en 1 de cada 1.000 recién nacidas. Algunas

pacientes pueden presentar mínimos rasgos dismórficos (clinodactilia, sindactilia). El desarrollo sexual es normal, así como la menarquia y la función ovárica, si bien algunas pueden presentar amenorrea secundaria e insuficiencia ovárica prematura y, excepcionalmente, se ha descrito amenorrea primaria y disgenesia ovárica. El nivel intelectual se sitúa entre 55 y 115 y, aproximadamente, la mitad a 2/3 de ellas pueden situarse ligeramente por debajo del límite normal⁴⁶.

El cromosoma X extra probablemente justifica la talla alta. Rao et al en 1997⁴⁷ aislaron la región pseudoautosómica PAR1 en los cromosomas sexuales X e Y, cartografiando el gen que denominaron «*short stature homeobox containing gene*» (*SHOX*). Existen evidencias que sugieren que las deleciones de Xp con ausencia de *SHOX* podrían generar talla baja y la presencia de cromosomas X adicionales con genes *SHOX* activos (no inactivados) podrían causar talla alta, como ocurre en la trisomía X y en el síndrome de Klinefelter⁴⁸.

La presencia de extremidades inferiores alargadas en ambas cromosomopatías numéricas antes de la pubertad sugiere que este fenómeno se encuentra relacionado con un cromosoma X extra y que el gen *SHOX* extra actuaría sobre el crecimiento óseo.

Las mutaciones del gen *SHOX* producen haploinsuficiencia y se han identificado en aproximadamente el 60% de pacientes con discondrosteosis (síndrome de Léri-Weill), una displasia mesomélica que se hereda de forma autosómica dominante y que cursa con deformidad de Madelung, cambios metafisarios, talla baja y brazos y piernas cortos. Recientemente, hemos identificado una nueva clase de mutaciones en la región PAR1, «aguas abajo» del gen *SHOX*, en aproximadamente el 15% de estos pacientes con síndrome de Léri-Weill⁴⁹. Finalmente, la haploinsuficiencia del gen *SHOX* también se ha encontrado en pacientes con displasia de Langer y en algunos sujetos afectados de talla baja idiopática.

La mayoría de las pacientes con trisomía X no necesitan tratamiento alguno. En caso de talla alta, puede emplearse el mismo tratamiento que el descrito para las niñas altas normales.

Síndrome de Klinefelter XXY

Descrito por Klinefelter, Reifenstein y Albright en 1942 con las características clínicas que son evidentes en la adolescencia: ginecomastia, talla alta, grado variable de eunucoidismo, virilización imperfecta, test pequeños de consistencia dura con hialinización de los túbulos seminíferos y agregación de las células de Leydig, pene pequeño e incremento de la excreción urinaria de gonadotropinas (fig. 3). Existen diferentes variantes cromosómicas, entendiéndose por síndrome de Klinefelter en la actualidad, cualquier dotación gonosómica con al menos 2 cromosomas X y un Y, excepto para los escasos pacientes varones XX (46,XX que son SRY positivos).

La talla alta está habitualmente presente antes de la pubertad, siendo la desproporcionada longitud de las piernas lo que sugiere que no está relacionada con deficiencia androgénica y que pudiera estar relacionada con el cromosoma X extra (extra *SHOX*), como en la trisomía X. La braza no está incrementada. Estos pacientes pueden ser ansiosos, agresivos y cometer conductas antisociales y crueldad hacia

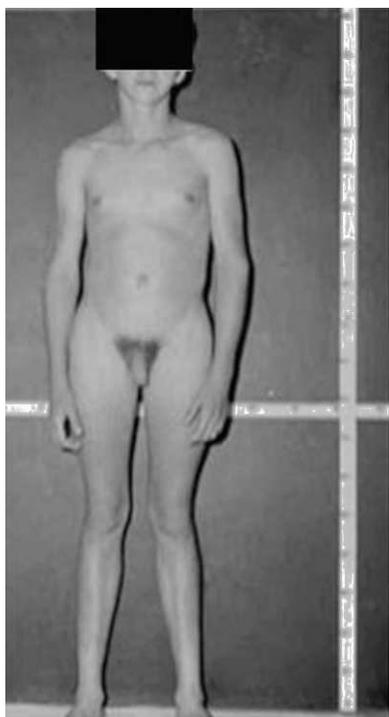


Figura 3 Varón de 15 años y 10 meses de edad con síndrome de Klinefelter, cariotipo 47,XXY, test pequeños y de consistencia firme, con ginecomastia y extremidades alargadas. Talla: 185 cm.

los animales. La escala completa de niveles intelectual suele ser normal.

Los pacientes con síndrome de Klinefelter con un isocromosoma Xq (47,XiXqY) carecen del brazo corto extra del segundo cromosoma X y, en consecuencia, del gen *SHOX* extra, mostrando las características clínicas del síndrome de Klinefelter, excepto la talla alta. Además, los pacientes 46,XX (SRY positivos) con dos genes *SHOX*, pero sin el brazo largo del cromosoma Y, no son altos, presentando una talla similar a la de las mujeres⁵⁰.

Las investigaciones cromosómicas en el momento del nacimiento muestran una incidencia aproximada de 1:500 a 1:1.000. Menos del 10% de los fetos estimados se detectan perinatalmente, mientras que el 75% de los pacientes permanecen sin diagnosticar a lo largo de su vida. El diagnóstico de este síndrome después de la pubertad no es difícil, teniendo en cuenta la existencia de: fenotipo típico de talla alta, virilización incompleta, testes pequeños de consistencia dura y niveles séricos elevados de gonadotropinas⁵¹. El diagnóstico debe ser confirmado siempre con el estudio del cariotipo.

Con el inicio de la pubertad, los niveles de testosterona están disminuidos y las gonadotropinas elevadas⁵², aconteciendo la degeneración de los túbulos seminíferos^{52,53}. La osteoporosis está presente en el 25% de los pacientes. Para prevenir las complicaciones físicas y psicológicas del hipogonadismo, se recomienda el tratamiento con testosterona.

Las alteraciones psicológicas de la ginecomastia persistente requieren mamoplastia reductora. Es necesaria la intervención temprana para el aprendizaje y el tratamiento de las alteraciones de conducta.

Varones 47,XY

Los varones 47,XY presentan talla alta⁵⁴. En efecto, el único elemento físico consistente en estos pacientes es la talla alta, encontrándose el 50% por encima del percentil 90.

Se estima que del 40 al 50% presentan dificultades de aprendizaje⁵⁴. Los adultos con este síndrome son altos, tienen acné quístico nodular, algunas anomalías neurológicas, como temblor intencional, descoordinación y, frecuentemente, sinostosis radio-cubital.

No existen evidencias de endocrinopatías. Los varones XY son más altos que los varones XY; las mujeres XY son más altas que las mujeres XX, y los pacientes con disgenesia gonadal XY son más altos que los pacientes con disgenesia gonadal XX.

Una región con gran influencia en el crecimiento y en el tamaño de los dientes se localiza en la porción más proximal del brazo largo del cromosoma Y, cercana al centrómero, y es conocida como «Growth Control in the Y» (*GCY*)⁵⁵. Aún no se han identificado posibles genes candidatos⁵⁶. El gen *GCY* puede ser el responsable de la diferencia en talla y en tamaño dental entre varones y mujeres. Es de interés el estudio longitudinal efectuado en ocho varones XY no seleccionados. Todos ellos eran más altos que los controles en la infancia y al inicio de la pubertad. La talla adulta fue de 188,1 cm. Las observaciones sugieren que la talla alta en varones 47, XY está en relación con genes de crecimiento extra en el cromosoma Y, *SHOX* y *GCY*.

Como en la trisomía X y en el síndrome de Klinefelter, los varones XY suelen no ser diagnosticados debido a la ausencia de cambios fenotípicos marcados. Para diagnosticarlos es preciso efectuar un cariotipo ante cualquier paciente que presente talla alta de causa desconocida. Los descendientes de estos pacientes tienen un mayor riesgo de padecer cromosomopatías, por lo que el diagnóstico genético preimplantación puede sugerirse a estos pacientes.

Cromosoma X frágil

Constituye la forma más común de retraso mental heredado, con una prevalencia estimada de 1:1.250 varones y de 1:2.500 mujeres. En 1991, se aisló y caracterizó el gen responsable, localizado en Xq27.3. El segmento de ADN muestra una peculiar repetición de trinucleótidos (citidina, guanosa, guanosa) en el gen 1 del síndrome X frágil (*FMR1*) que incrementa el tamaño del fragmento de ADN específico del cromosoma X en Xq27.3. Este síndrome puede acontecer también en sujetos con deleciones y mutaciones puntuales del gen *FMR1* sin amplificación CGG^{57,58}.

En niñas con síndrome de cromosoma X frágil, los dos hallazgos más importantes son: talla alta (presente desde el nacimiento) y las alteraciones de conducta (incluyendo dificultad de atención severa y timidez y ansiedad extremas). En varones, los datos más típicos son: retraso mental, talla alta, grandes pabellones auriculares (en el 50% de los casos la longitud de la oreja se sitúa por encima del percentil 90) y macroorquidismo (el volumen testicular después de la pubertad en varones normales se sitúa entre 12 y 25 mL y, en estos pacientes, entre 25 y 70 mL).

La función intelectual en mujeres oscila entre el límite inferior y el rango medio, mostrando niveles intelectuales inferiores a 70 en el 25% de las pacientes, siendo inferior a 85 en el 53% de las mismas.

El síndrome X frágil asociado a temblor/ataxia (FXTAS) es una enfermedad neurodegenerativa de comienzo tardío que afecta preferentemente al varón y, excepcionalmente, a mujeres portadoras de una premutación (repeticiones de CCG de 55 a 200) en el gen *FMR1*.

Las mujeres presentan una menor reducción del volumen del cerebelo y una menor incidencia de afectación de los pedúnculos cerebelosos medios (13% comparado con los varones afectados en los que es del 58%)⁵⁹. La causa de la talla alta aún se ignora.

El síndrome del cromosoma X frágil debe sospecharse tanto en varones como en mujeres con retraso mental y con cambios fenotípicos característicos, ataxia de comienzo tardío, temblor de acción o neuropatía; en especial, en aquellos con historia familiar de retraso mental. Su confirmación requiere estudios de ADN y citogenéticos. No existe ningún tratamiento específico, excepción hecha de las medidas de apoyo psicológico y actuación ante las alteraciones de conducta. Habitualmente no se requiere ningún tratamiento para su talla alta.

Síndrome de delección del cromosoma 22q13.3 (OMIM #606232)

Se han descrito diversos pacientes con delección terminal del 22q13.3. Dicho síndrome se caracteriza por presentar hipotonía neonatal, retraso global del desarrollo, crecimiento normal o acelerado, retraso en el lenguaje (de ausente a severo), conducta autista y elementos dismórficos menores.

Aunque los pacientes con delección terminal simple de 22q13 tienen tendencia general a presentar talla alta, los pacientes con cromosoma 22 en anillo padecen a menudo talla baja.

Aún se desconoce la causa de la talla alta en estos pacientes.

Síndromes y otros

Síndrome de Marfan—tipos 1 y 2 (MFS1, MFS2)

Se trata de una anomalía heredada del tejido conectivo que afecta al esqueleto, sistema cardiovascular, sistema ocular y ectasia dural del canal espinal lumbosacro. Se estima afecta de 2 a 3 por cada 10.000 personas.

Las manifestaciones clínicas relacionadas con el esqueleto, incluyen: talla alta, brazos y piernas largos y delgados (dolicoostenomelia), aracnodactilia («dedos en arena»), *pectus excavatum* o *carinatum*, facies estrecha con paladar estrecho y escoliosis y cifosis en 60 al 100% de los casos (fig. 4). La laxitud articular, las hernias inguinales, femorales y diafragmáticas son otras consecuencias del tejido conectivo anormal.

Las manifestaciones oculares incluyen: luxación hacia arriba del cristalino, como consecuencia de una anomalía en el ligamento suspensorio, aumento de la longitud axial del globo ocular, con miopía y desprendimiento de retina.

La ectasia dural del canal espinal lumbosacro conforma una de las alteraciones clínicas más importantes.

Las complicaciones más frecuentes que requieren tratamiento de por vida son las que afectan al sistema cardiovascular, con dilatación de la aorta ascendente, con/sin aneurisma disecante y, menos comúnmente, de la arteria aorta torácica o abdominal o de la arteria pulmonar.

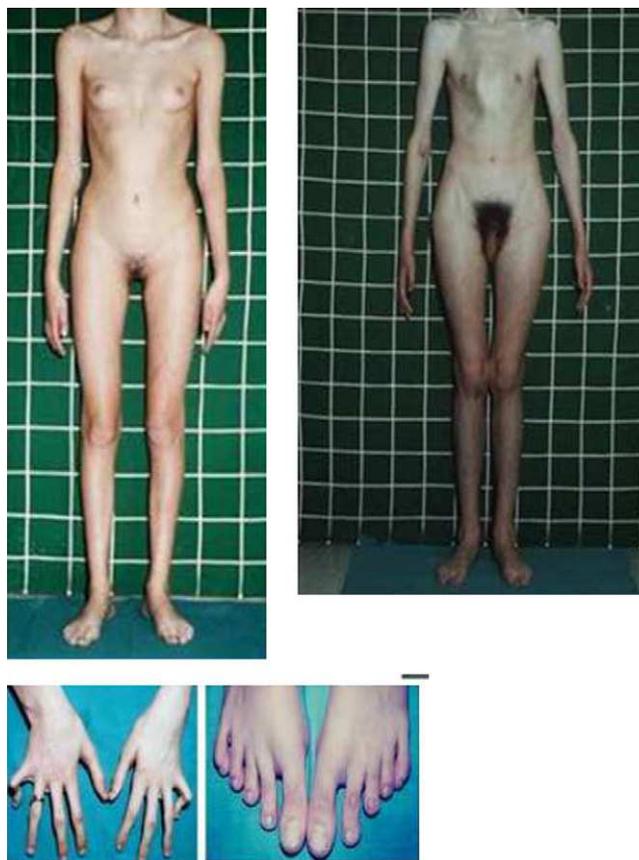


Figura 4 A) Adolescente de 16 años y 6 meses de edad con síndrome de Marfan. Detalle de la aracnodactilia de los dedos de manos y pies. Nótese el *pectus excavatum* B) Varón de 17 años y 4 meses de edad con síndrome de Marfan. Nótese el *pectus carinatum*.

Como consecuencia de la dilatación de la aorta se produce una regurgitación aórtica secundaria. El prolapso de la válvula mitral es muy frecuente. Sin tratamiento para las complicaciones cardiovasculares, en particular de la dilatación aórtica, la edad media de muerte se sitúa en torno a los 45 años, por disección aórtica y ruptura subsiguiente⁴⁶.

Son mentalmente normales, pero con alteraciones neuropsicológicas que incluyen: dificultad de aprendizaje y déficit de atención en aproximadamente el 40% de los pacientes.

Se transmite de forma autosómica dominante. Aproximadamente el 85% de los pacientes tienen historia familiar positiva y, en torno a un 15%, tiene presentación esporádica. La alteración básica en el síndrome de Marfan tipo 1 radica en una alteración en el gen de la fibrilina (*FBN1*), en el cromosoma 15 (15q21.1). La fibrilina es una proteína del tejido conectivo, un constituyente de elasticidad tisular y muy abundante en los tejidos afectados en los pacientes con síndrome de Marfan, incluyendo la aorta, el ligamento suspensorio del cristalino y el periostio. Esto último sugiere la posibilidad de que el tejido conectivo/elástico normal en el periostio es necesario para prevenir la elongación de los huesos.

Existe un marcado grado de variabilidad clínica, tanto intrafamiliar como interfamiliar, para lo que no existe una

explicación clara. La deficiencia en fibrilina 1 está asociada con un exceso de señalización del factor de crecimiento transformador β (TGF- β). La inhibición de TGF- β atenúa las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los antagonistas de TGF- β (bloqueante del receptor de angiotensina II, losartan) han demostrado un gran éxito en la mejora y prevención de varias de las manifestaciones clínicas del síndrome de Marfan^{60,61}. La pérdida de la fibrilina 1 por cualquier mecanismo y, el incremento de la biodisponibilidad del TGF- β , pueden ser relevantes en el desarrollo del síndrome de Marfan⁶².

En una minoría de casos de fenotipo de síndrome de Marfan no se descubren mutaciones en el gen *FBN1*. En 2004 se identificaron por primera vez mutaciones en el gen *TGFBR2* (*síndrome de Marfan tipo 2*), que pueden ser responsables del 10% de los casos⁶¹. En algunas familias se ha observado un patrón de herencia autosómico dominante para diferentes mutaciones en el gen *TGFBR2*. La identificación de mutaciones en el gen *TGFBR2* en el *síndrome de Marfan tipo 2* proporcionó una evidencia directa de la relación entre *FBN1* y TGF- β en humanos.

Se han descrito más de 500 mutaciones en *FBN1* en el síndrome de Marfan⁶³; por el contrario, el número de mutaciones en *TGFBR2* es todavía muy limitado.

Para el diagnóstico clínico, aún deben seguirse los criterios revisados en 1996 (Ghent Nosology)⁶⁴. Ellos se basan en los cuatro hallazgos más importantes:

1) esqueleto, 2) ojo, 3) sistema cardiovascular, y 4) ectasia dural del canal espinal lumbosacro. El diagnóstico del síndrome de Marfan puede efectuarse en un caso índice cuando: se evidencia una afectación severa en dos sistemas orgánicos diferentes y una afectación menor de un tercero, o cuando existe una mutación en el gen *FBN1*, una afectación severa de un sistema orgánico y una menor de un segundo sistema.

Para un pariente de un caso índice, el diagnóstico puede hacerse cuando existe un criterio mayor proporcionado por la historia familiar y otro criterio mayor por la afectación de un sistema orgánico, y afectación de un segundo sistema orgánico.

En un paciente sin historia familiar, en el que se hayan detectado mutaciones de la fibrilina 1, se necesitan, además, dos manifestaciones mayores en dos sistemas orgánicos para poder efectuar el diagnóstico de síndrome de Marfan. Téngase en consideración que un paciente puede padecer una «fibrilopatía» sin ser un síndrome de Marfan.

Mujeres y hombres con síndrome de Marfan pueden presentar talla muy alta. El tratamiento para reducirla puede beneficiarles. Además, dado que la escoliosis y la cifosis pueden desarrollarse hasta en un 60% de estos pacientes, detener su crecimiento puede ser muy importante. No obstante, debe prestarse una gran atención al posible desarrollo, prevención y tratamiento de las anomalías cardiovasculares. Así, el propranolol puede reducir la fracción de eyección ventricular de la aorta ascendente y, en consecuencia, se emplea de forma rutinaria en cualquiera de estos pacientes que haya iniciado dilatación de la raíz aórtica. Con la experiencia adquirida en los modelos de ratón, debe añadirse un bloqueante del receptor de angiotensina II. Finalmente, reemplazar la aorta ascendente y la válvula aórtica e intervenir el aneurisma de la raíz aórtica ha incrementado sustancialmente la esperanza de vida de



Figura 5 Lactante con síndrome de Beals. Nótese el detalle del hélix plegado, con oreja de apariencia rugosa.

estos pacientes que son adecuadamente diagnosticados y convenientemente tratados⁶⁰.

Síndrome de Beals [contractura racnodactílica congénita -CCA-]

Las alteraciones esqueléticas son similares a los del síndrome de Marfan, con dolicostenomelia y aracnodactilia, con campidactilia en los dedos de la mano. La diferencia con el síndrome de Marfan radica en que existen contracturas articulares. El hélix del lóbulo de la oreja se encuentra plegado (fig. 5). La cifosis, escoliosis o cifoescoliosis se encuentran presentes en el 50% de los casos.

Otras manifestaciones clínicas incluyen: micrognatia, anomalías septales auriculares y ventriculares. En varios pacientes se ha diagnosticado prolapso mitral⁶⁵, anomalías cardíacas estructurales y, ocasionalmente, dilatación de la raíz aórtica similar a la descrita en el síndrome de Marfan y ectopia del cristalino⁶⁶. Todo ello sugiere que estos pacientes necesitan controles oftalmológicos y ecocardiográficos periódicos.

La causa del síndrome de Beals radica en mutaciones de un segundo gen de la fibrilina (*FBN2*) cartografiado en 5q23-31. Se hereda siguiendo un patrón autosómico dominante.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos. Si bien se trata de una entidad rara, se han descrito al menos 33 árboles genealógicos con CCA. Estos pacientes pueden presentar talla alta, pero aún no se dispone de experiencia en el tratamiento de la misma.

Fibrilopatías

Existe un amplio grado de variabilidad clínica en y entre las familias con síndrome de Marfan, así como entre los sujetos con enfermedades relacionadas con el tejido conectivo.

El término «fibrilopatías» se aplica a las entidades clínicas asociadas con anomalías de la fibrilina 1 o fibrilina 2. En ellas se incluye el previamente descrito síndrome de Marfan tipo 1 y la contractura aracnodactílica congénita (*FBN2*), así como otras enfermedades severas del tejido conectivo causadas por mutaciones en el gen *FBN1*, que no reúnen los criterios para poder considerarse un síndrome de Marfan⁶⁷ como: la ectopia del cristalino dominante, los aneurismas aórticos ascendentes⁶⁸, las anomalías esqueléticas aisladas de síndrome de Marfan sin manifestaciones oculares ni cardiovasculares⁶⁹ y la craneosinostosis marfanoide o síndrome de Shprintzen-Goldberg⁷⁰.

Las mutaciones del gen de fibrilina se encuentran a lo largo de todo el gen y, con la excepción del síndrome de Marfan neonatal, no se demuestra asociación fenotípica.

Las mutaciones en el gen de la fibrilina 1, que alteran el procesamiento de la profibrilina, pueden dar lugar a anomalías esqueléticas del síndrome de Marfan en algunas familias. En una publicación, seis individuos de la familia del probando presentaban la mutación en el gen de la fibrilina 1, cosegregando con el fenotipo de talla alta. Ninguno de los sujetos tenía anomalías cardíacas ni oculares. Por esta razón, los autores sugieren que el gen de la fibrilina 1 es uno de los que determinan la talla en la población general⁶⁹.

Por consiguiente, debe tenerse en mente que algún paciente con talla alta pudiera tener una mutación en el gen *FBN1*.

Homocistinuria tipo 1

La homocistinuria es un error congénito del metabolismo debido a una deficiencia en la enzima cistationina β sintetasa (CBS), descrito inicialmente por Carson et al y Gerritsen y Waisman en 1963. La CBS convierte la homocisteína en cistationina, reacción catalizada por la vitamina B6, actuando como cofactor. Su prevalencia se estima en torno a 1:200.000 nacidos vivos; sin embargo, en Irlanda, es de 1:40.000 nacidos vivos. Aproximadamente el 40% de los pacientes responden a altas dosis de vitamina B6 (piridoxina), habitualmente con manifestaciones clínicas más moderadas que los que no responden al tratamiento con vitamina B6⁷¹. La falta de respuesta a esta vitamina requiere la administración de ácido fólico, a la dosis de 1 a 5 mg cada 24 horas.

La deficiencia en CBS se hereda de forma recesiva, existiendo una heterogeneidad genética considerable en estos pacientes. El gen de la CBS (*CBS*) ha sido cartografiado en 21q21.

Las manifestaciones clínicas son similares a las del síndrome de Marfan, con algunas diferencias⁷². En estos pacientes, suelen afectarse cuatro sistemas orgánicos: ocular, esquelético, vascular y sistema nervioso central.

La ectopia o subluxación hacia abajo del cristalino (contraria a la dislocación hacia arriba del mismo en los pacientes con síndrome de Marfan) es el hallazgo más consistente. Las anomalías esqueléticas muestran un fenotipo similar al de los pacientes con síndrome de Marfan, con dolicostenomelia (brazos y piernas largos y delgados), aracnodactilia y talla alta, a menudo con proporciones eunucoides. Entre las anomalías esqueléticas más consistentes, se encuentra la osteoporosis. La escoliosis y la cifosis acontecen con frecuencia. Otras alteraciones incluyen: *genu valgum* y *pectus carinarum* o *excavatum* (fig. 6). La alteración más frecuente del sistema nervioso central es el retraso mental (en torno al 50% de los pacientes presentan un nivel intelectual entre 30 y 75). Pueden presentar episodios tromboembólicos que afectan a vasos grandes y pequeños a lo largo de la vida, particularmente en el cerebro. Estos episodios ocurren en el 6% de los pacientes.

Los grupos sulfhidro de la homocisteína interfieren con el colágeno, causando anomalías del mismo. Dadas las similitudes de muchos de los elementos clínicos de la homocistinuria y del síndrome de Marfan, es razonable creer que muchas



Figura 6 Varón de 7 años y 2 meses de edad con homocistinuria. Nótese la cifoescoliosis y la facies característica.

de sus manifestaciones, incluyendo la talla alta, estén relacionadas con cambios cualitativos de fibrilina. Los grupos sulfhidro pueden también contribuir a la alteración del endotelio vascular y, en consecuencia, a la trombosis.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS)

Inicialmente fue descrito de forma independiente por Beckwith y Wiedemann en 1963. Está asociado con hipercrecimiento prenatal y posnatal, presentando las características clínicas más llamativas al nacimiento: onfalocelo o anomalías umbilicales, macroglosia, lóbulo de la oreja arrugado y gigantismo (figs. 7 y 8). Entre el 30 y el 50% presentan episodios de hipoglucemia severa persistente, que se inician en los primeros días de vida, debidos a la existencia de hiperinsulinismo, como resultado de hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos. Asimismo, muestran visceromegalias, con aumento del hígado, riñones, páncreas y, en ocasiones, del corazón. De forma consistente, presentan displasia medular renal, citomegalia córticosuprarrenal fetal e hipoplasia de las células intersticiales de las gónadas. La hemihipertrofia está presente en el 12,5% de los casos^{73,74}.

Existe un incremento en la incidencia de tumores malignos (7,4 a 10%), siendo el más frecuente el tumor de Wilms y el carcinoma córticosuprarrenal. Otros tumores descritos son: neuroblastoma, hepatoblastoma y rhabdomyosarcoma⁷⁵.

Los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann son grandes al nacimiento. La velocidad de crecimiento se sitúa



Figura 7 Paciente de 15 meses de edad con síndrome de Beckwith-Wiedemann. La talla es de 87,5 cm y el peso de 14,6 Kg (ambos superiores al P95). La macroglosia es todavía evidente. No presentaba hipoglucemias.



Figura 8 Paciente de 13 meses de edad con síndrome de Beckwith-Wiedemann. Nótese la macroglosia y lóbulo de la oreja arrugado.

por encima del percentil 90 hasta los 4-6 años de edad, siendo normal posteriormente. Suelen alcanzar una altura media de 2,5 DE en el momento de desarrollar la pubertad, con un peso que oscila entre el percentil 75 y 90.

La prevalencia estimada se sitúa en torno a 1:14.000 personas. Aproximadamente el 85% de los casos son esporádicos y, el 15% heredados, sugiriendo un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta.

Hoy se acepta que este síndrome es una alteración genética compleja y heterogénea debida a anomalías en la impronta de genes relacionados con el crecimiento y el ciclo celular en la región cromosómica 11p15^{76,77}. Estos genes

agrupados son regulados de forma diferencial por regiones metiladas o por dominios que afectan a la actividad genética. La señal de impronta primaria para cada uno de estos genes es la metilación de ADN⁷⁸.

Se conocen dos centros de impronta (IC) o dominios en el cromosoma 11p15. IC1 se sitúa próximo al telómero y contiene dos genes (*IGF2* y *H19*; este último, expresado por la madre y con impronta paterna, que puede servir como un supresor tumoral). Normalmente, el *H19* paterno está metilado y silenciado, permitiendo la expresión paterna del gen adyacente *IGF2*, encontrándose el *H19* materno expresado y el *IGF2* materno silenciado. Cuando el gen materno *H19* está metilado, su expresión está inhibida, mientras que la de *IGF2* no se encuentra reprimida y da lugar a su expresión bialélica⁷⁹.

La pérdida de impronta del gen materno *IGF2* es una de las alteraciones moleculares más frecuentemente detectadas en pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedeman, sin anomalías cromosómicas. La sobreexpresión de *IGF2* puede también surgir de la disomía uniparental paterna del cromosoma 11 o de duplicaciones de la región cromosómica paterna 11p15 asociada con trisomía del 11p.

El centro de impronta o dominio 2 (IC2) es centromérico en relación a IC1, conteniendo varios genes. *CDKN1C* es un gen expresado maternalmente y con impronta paterna. Aproximadamente de 5 a 10% de los pacientes esporádicos y un 40% de los casos familiares con BWS presentan mutaciones en *CDKN1C*, dando lugar a expresión bialélica de *CDKN1C*. *KCNQ10T1* es un gen expresado paternalmente y con impronta materna. La pérdida de metilación del gen materno *KCNQ10T1* con expresión bialélica del gen *KCNQ10T1* se aprecia en el 50 al 60% de los casos esporádicos.

IGF-II es esencial para el crecimiento fetal. Los experimentos transgénicos en ratones han mostrado que la pérdida del alelo funcional paterno *igf2* acontece en el 40% de

los casos de retraso de crecimiento prenatal⁸⁰; la sobreexpresión de *igf2* puede ser responsable de la mayoría de los síntomas del BWS^{81,82} y, la alteración del *igf2r* genera hipercrecimiento y niveles elevados de IGF-II⁸³. El hipercrecimiento en el síndrome de Beckwith-Wiedemann se produce en órganos ricos en IGF-II. El receptor de IGF-I se activa por IGF-I e IGF-II, siendo ambos los reguladores más importantes de la proliferación celular y el crecimiento somático. La sobreexpresión de *IGF2* conduce al hipercrecimiento pre y posnatal. Además, la impronta de *IGF2* se pierde en tumores esporádicos de Wilms, sugiriendo que la sobreexpresión de *IGF2* es responsable del hipercrecimiento y del desarrollo de los tumores⁸⁴.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas descritas. Algunos de los cambios fenotípicos son similares a los de los hijos de madres diabéticas y a los de los pacientes con síndrome de Simpson-Golabi-Behmel syndrome (SGBS).

La detección y el tratamiento de las hipoglucemias son de gran importancia para la supervivencia y para prevenir daño neurológico. Estos pacientes requieren seguimiento periódico para el posible desarrollo de procesos tumorales. El control ecográfico de los riñones debe efectuarse cada 3 meses durante los 6 primeros años, ya que el tumor de Wilms y el carcinoma córticosuprarrenal son las neoplasias más frecuentes en estos pacientes. Los pacientes con hemihipertrofia y disomía uniparental tienen una alta frecuencia de procesos tumorales (hepatoblastomas y tumor de Wilms).

Hipercrecimiento somático (metilción y silenciamiento de H19)

El gen *H19*, cuyo locus se localiza en la región 11p15, está estrechamente relacionado con el gen *IGF2* en el IC1. Estos dos están imprintados de forma opuesta. La región diferencialmente metilada (DMR) controla la expresión del alelo específico de los genes *H19* e *IGF2*. *H19* tiene impronta paterna y se expresa el de origen materno en la mayoría de los tejidos. La expresión bialélica de *igf2* por alteración de la impronta materna de *igf2* ha sido demostrada en el ratón, como resultado de un gen *H19* heredado de la madre. Asimismo, también se ha descrito en el síndrome de Beckwith-Wiedemann y en los tumores de Wilms la expresión, bialélica de *IGF2*, asociada con metilación y silenciamiento del gen *H19* expresado normalmente por la madre.

Morison et al analizaron la expresión de la metilación de *H19* e *IGF2* en niños con hipercrecimiento, sin diagnóstico clínico de BWS, sugiriendo un síndrome particular⁸⁵. En tres de los seis niños con hipercrecimiento somático, existía metilación anormal y silenciamiento del *H19* y sobreexpresión de *IGF2*. Esta observación tiene implicaciones relevantes para la evaluación de los niños con hipercrecimiento sin otras manifestaciones sugestivas de un síndrome.

Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SGBS), tipos 1 y 2

Fue descrito inicialmente por Simpson en 1975, y por Golabi y Behmel, independientemente, en 1984. El gen fue identificado por Pilia en 1996.

Se hereda siguiendo un patrón recesivo ligado al X. Se caracteriza por hipercrecimiento pre y posnatal, con apariencia facial inusual (descrito como síndrome «bulldog»),

digital y otras anomalías. Las mujeres portadoras pueden tener algunos cambios faciales.

Los varones afectados pueden alcanzar tallas adultas entre 192 y 210 cm. Presentan macrosomía, visceromegalia, onfalocelo, displasia renal, plegamiento del lóbulo de la oreja, hipoglucemia neonatal por hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos y riesgo de tumores embrionarios (tumor de Wilms, neuroblastoma y carcinoma hepatocelular en la infancia temprana), elementos similares a los del BWS. La mortalidad perinatal e infantil es alta^{86,87}.

Cursan con hipercrecimiento, cambios faciales características (mandíbula grande y protruyente, punta nasal hacia arriba, puente nasal amplio, nariz ancha, boca grande, lengua grande y labios gruesos), paladar arqueado alto o labio palatino, macrocefalia, uñas de los dedos índice ausentes o hipoplásicas y hernia inguinal. La edad ósea se encuentra acelerada. La inteligencia es normal y, en ocasiones, está ligeramente retrasada. La hipotonía es habitual.

Este síndrome es el resultado de diferentes mutaciones o microdeleciones del gen del glipicano-3 (*GPC3*) en Xq26 (SGBS1), sugiriendo que SGBS es debido a la existencia de una proteína GPC-3 no funcional. GPC-3 interactúa con IGF-II y puede ser importante en la modulación de *IGF2*. En la actualidad, se cree que el glipicano controla el crecimiento del tejido embrionario mesodérmico, actuando en conjunción con *IGF2*.

Los estudios en ratón con doble mutación indican que la proteína glipicano 3 no secuestra IGF-II o IGF-I, sugiriendo que los efectos de glipicano 3 e IGF sobre la proliferación celular y el crecimiento somático convergen en un lugar específico «aguas abajo».

Las mutaciones inactivantes de GPC3 conllevan crecimiento excesivo. De ello puede inferirse que la función normal del glipicano 3 es la de limitar la proliferación celular. El ratón deficiente de *gpc3* presenta alteraciones típicas del SGBS. El hipercrecimiento del ratón *gpc3* es similar al del ratón deficiente en el receptor de IGF-II (*igf2r*), un regulador negativo de IGF-II⁸⁸. Teóricamente, la proteína glipicano 3 podría facilitar la degradación de IGF-II a través de su interacción con el receptor de IGF-II.

Los pacientes con SGBS tienen muchos aspectos de solapamiento con pacientes afectados de síndrome de Beckwith-Wiedemann y, en algunos casos, los estudios moleculares son imprescindibles para efectuar un diagnóstico correcto. Este solapamiento clínico puede ser debido a la sobreexpresión de IGF-II.

Brzustowicz et al⁸⁹ cartografiaron un locus en Xp22, asociado con SGBS tipo 2. El gen *GPC3* está excluido de esta región.

Síndrome PTEN hamartoma

Heredado según un patrón autosómico dominante, incluye el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), la enfermedad de Cowden y la enfermedad de Lhermitte-Duclos (LDD)⁹⁰.

«Phosphatase tensin homolog in chromosome 10» (*PTEN*) codifica una proteína con actividad supresora tumoral que defosforila tanto substratos lipídicos como proteicos y regula negativamente la vía de señalización estimulada por factores de crecimiento como IGF-I, controlando indirectamente el ciclo celular y la apoptosis⁹¹. *PTEN* desempeña una



Figura 9 Nótese la existencia de manchas pigmentadas en el glande del pene en paciente con síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Cortesía de RHA Ruvalcaba, MD., et al, *Clinical Genetics*, 1980; 18:413-416.

función relevante en procesos malignos en el ser humano. Las mutaciones y deleciones en *PTEN* se han observado en casos esporádicos de cáncer de mama, cerebro, próstata y riñón (en líneas celulares) y en diversos tumores primarios, como carcinoma endometrial, melanoma maligno y tumores de tiroides.

Las mutaciones de la línea germinal de *PTEN* se han identificado en el 60% de los pacientes con síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS), en el 80% de pacientes con enfermedad de Cowden y en pacientes con enfermedad de Lhermitte-Duclos (LDD) (OMIM 158350). En la actualidad, se considera que estas tres entidades clínicas son alteraciones alélicas heterocigotas, constituyendo probablemente la misma enfermedad.

Los pacientes pueden tener elementos clínicos característicos de una u otra entidad, presentando mutaciones idénticas de *PTEN*. Se han descrito miembros de una misma familia con manifestaciones clínicas de BRRS y de enfermedad de Cowden o de enfermedad de Cowden y LDD. Además, algunos pacientes con BRRS pueden desarrollar características de enfermedad de Cowden con la edad⁹².

El síndrome BRRS cursa con macrocefalia, múltiples hamartomas (lipomas, hemangiomas, linfangiomas, pólipos intestinales) y otros tumores (seminoma, germinoma), macrosomía al nacimiento, manchas pigmentadas en cuerpo y el glande del pene (fig. 9) y pseudopapiledema^{46,73}.

La enfermedad de Cowden se ha descrito fundamentalmente en adultos. El patrón de herencia es autosómico dominante y cursa con macrocefalia, múltiples lesiones hamartomatosas, especialmente de la piel y de las membranas mucosas, con lesiones verrucosas en la piel de la cara y las extremidades, así como pápulas similares a un empedrado de las encías y la mucosa bucal, pero también hamartomas y neoplasias de los órganos internos, siendo más frecuentes en tiroides, mama y ovario^{46,92}.

La macrocefalia progresiva, la lengua escrotal y el retraso mental de discreto a moderado, son signos importantes en los lactantes. Los triquilemomas en los pliegues nasolabiales y los pliegues palmares y plantares hiperqueratósicos son habitualmente visibles en el niño mayor, acompañándose a menudo de lipomas subcutáneos y hemangiomas cutáneos.

La enfermedad de Lhermitte-Duclos (LDD) es un gangliocitoma displásico del cerebelo, conocido previamente como enfermedad parenquimatosa del cerebelo VI (OMIM

#601728), es una lesión cerebelosa rara, que puede acontecer esporádicamente o en asociación con la enfermedad de Cowden^{93,94}. El comienzo en la época adulta de la enfermedad de Lhermitte-Duclos es ahora considerado patognomónico de enfermedad de Cowden. Se han descrito aproximadamente 220 casos de LDD.

La resonancia magnética en pacientes con LDD es habitualmente diagnóstica⁹⁴. Se caracteriza por macrocefalia (que puede ser progresiva), retraso en el desarrollo, convulsiones, signos cerebelosos (temblores, disdiadoquinesia) y, en algunos casos, hipertensión intracraneal, como consecuencia de la herniación de las amígdalas cerebelosas. Existe una hipertrofia global del cerebelo, giros rizados, patrón de córtex invertido e hipercrecimiento hamartomatoso por las células ganglionares hipertróficas, que reemplazan las células granulares y las células de Purkinje del cerebelo.

Las mutaciones de *PTEN* pueden también encontrarse hasta en el 20% de casos de síndrome de Proteus y, aproximadamente, en el 50% de los casos de síndrome Proteus-like⁹⁰.

Dada la variedad de hamartomas y tumores en los pacientes con BRRS, enfermedad de Cowden y enfermedad de LDD, que pueden presentarse a cualquier edad⁹², se necesita un largo y amplio seguimiento de los mismos. El tratamiento depende del tipo de hamartoma o tumor.

Síndrome de Partington

En 1997 Partington et al⁹⁵ publicaron 3 familias con 11 miembros, varones y mujeres, que mostraban un síndrome de hipercrecimiento, discreto o moderado retraso mental y duplicación del, 4p16.3. Los tejidos blandos se encuentran afectados, con engrosamiento de la cara. El cabello de la cabeza es abundante y las cejas son grandes con pelo abundante. El perímetro craneal es grande, arcos supraorbitarios prominentes y mandíbula cuadrada, con nariz pequeña. Las manos y los pies son grandes. Existe una variación considerable en las alteraciones presentes en este síndrome entre los distintos miembros de una misma familia.

La talla se sitúa por encima de la media. Aunque el hipercrecimiento puede estar presente en el lactante, es más evidente en el adolescente (todos se sitúan por encima del percentil 75) y en el adulto joven. La media de altura en el adulto varón se sitúa en torno a 187,75 cm con un rango de 181 cm a 197 cm y para la mujer adulta de 171,1 cm con un rango de 166 cm to 179 cm.

La región 4p16 contiene diversos genes, algunos de los cuales son responsables de: enfermedad de Huntington, acondroplasia, displasia tanatofórica e hipocondroplasia.

Las tres familias publicadas por Partington et al presentan translocaciones diferentes. Los cuatro sujetos con hipercrecimiento recibieron una translocación no balanceada con tres copias de 4p16.3 y un miembro recibió solo una copia de 4p16.3 y presentó talla baja. Los autores sugieren que *FGFR3* podría ser un candidato para las anomalías del crecimiento (3 dosis conllevarían hipercrecimiento y 1 única dosis, hipocrecimiento-síndrome de Pitt-Rogers-Danks -).

La sugerencia de que dosis adicionales de *FGFR3* pudieran ser responsables de hipercrecimiento, está en debate, dado que existen evidencias que indican que *FGFR3* es un regulador negativo del crecimiento óseo. Por consiguiente, se requieren estudios adicionales para saber si el síndrome

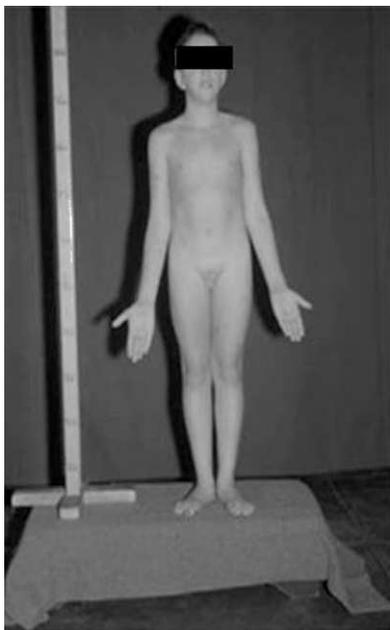


Figura 10 Paciente original que describiera el síndrome de Sotos: varón de 10 años y 3 meses, con talla de 156 cm (similar a un varón de 14 años y medio), con braza de 173 cm, manos y pies grandes, dolicocefalia (59 cm de perímetro craneal), frente agrandada, fisuras palpebrales hacia abajo, orejas grandes, mandíbula prominente, escoliosis dorsal moderada, con coeficiente intelectual de 70.

descrito por Partington et al es el resultado de una sobredosis del gen *FGFR3*, mutaciones inactivantes del gen u otros genes en 4p16.3.

Síndrome de Sotos

Descrito por primera vez en 1964⁹⁶ (fig. 10). Los factores diagnósticos más importantes incluyen: configuración facial característica, gran dolicocefalia craneal, hipercrecimiento y enfermedad neurológica no progresiva con retraso mental. La prevalencia es desconocida, pero probablemente es uno de los síndromes de hipercrecimiento más frecuentes después del BWS y el síndrome de Marfan. Los varones y las mujeres se afectan de forma similar.

El hipercrecimiento es prenatal y posnatal. La velocidad de crecimiento es particularmente excesiva entre los 3 y 4 años de edad, decelerándose posteriormente, pero en los percentiles altos. Las tallas adultas en varones se sitúan en torno a $186 \pm 5,7$ cm y, en mujeres en torno a $173,1 \pm 7,7$ cm⁹⁷, si bien algunos individuos pueden alcanzar tallas superiores.

La configuración craneofacial es muy característica: frente prominente, entradas en el cabello frontoparietal, dolicocefalia, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, paladar arqueado alto y estrecho, con irregularidades y prominencia palatina y mentón punteado (figs. 10–12). Erupción prematura de los dientes en el 60 al 80% de los casos y edad ósea avanzada en el 75 al 84% de los pacientes.

Las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central son frecuentes, incluyendo: retraso en el desarrollo, retraso en el inicio y forma de caminar y hablar y torpeza

(60 a 80% de los casos), así como hipotonía y articulaciones laxas. La deficiencia mental está presente en el 85 al 100% de los pacientes, con una media de coeficiente intelectual de 75 y un rango de 40 a moderadamente retrasado. Del 10 al 15% pueden ser mentalmente normales. El 30% pueden presentar convulsiones. Existe un incremento de incidencia de desarrollo tumoral (~2,2 a 3,9%). Se han descrito anomalías de los ventrículos e incremento de los espacios subaracnoideos, así como alteraciones cardíacas, musculoesqueléticas (cifoescoliosis), urogenitales (hidronefrosis, riñones hipoplásicos, agenesia renal, dilatación de la pelvis renal), hernias inguinales, alteraciones oftalmológicas (estrabismo, alteraciones refractarias, alteraciones del nervio óptico o de la retina), endocrinopatías (hipotiroidismo primario) y otras. Hasta la fecha, no se ha demostrado ninguna alteración endocrinológica que explique su hipercrecimiento⁴⁶.

Desde hace años se sospecha que la causa de este síndrome sea de origen genético, habiéndose descrito varias familias con miembros afectados, que sugieren un patrón de herencia autosómico dominante⁹⁸. No obstante, aunque la mayoría de los casos son esporádicos (85%), podrían deberse a mutaciones nuevas.

En 2002 Kurotaki et al⁹⁹ identificaron deleciones o mutaciones puntuales en un único gen: «*nuclear receptor binding SET domain protein 1*» (*NSD1*) en 5q35, en el 75% de los casos esporádicos, indicando que la haploinsuficiencia de *NSD1* es la causa más importante del síndrome de Sotos. El hallazgo de que todas las mutaciones encontradas en *NSD1* eran heterocigotas o hemocigotas es consistente con un patrón autosómico dominante. Hoy sabemos que existen diferencias entre las anomalías en *NSD1* entre pacientes japoneses y pacientes no japoneses. La incidencia de las deleciones es más elevada en pacientes japoneses, mientras que la presencia de mutaciones intragénicas es más común en pacientes no japoneses. Los pacientes con microdeleciones tienen más dificultades en el aprendizaje que los pacientes con mutaciones¹⁰⁰.

El gen *NSD1* se expresa en el cerebro fetal, lo que podría explicar el gran tamaño cerebral y la deficiencia mental. Además, también se expresa en músculo esquelético, riñón, bazo, leucocitos y timo. La proteína *NSD1* interactúa con el dominio de unión de los receptores hormonales nucleares, pudiendo actuar como corepresor o como coactivador. El hallazgo de que la haploinsuficiencia de *NSD1* induce hipercrecimiento en el síndrome de Sotos, implica que el gen *NSD1* actúa como corepresor de genes del crecimiento. La descripción de un paciente con una duplicación de 5q35.2,q35.3, que presentaba microcefalia y talla baja, sugiere un efecto dosis del gen *NSD1* causando un fenotipo inverso al del síndrome de Sotos¹⁰¹.

NSD1 es un miembro de una familia de proteínas que incluye *NSD2* y *NSD3*, con dominios de funciones similares y 70 a 75% de secuencia idéntica con *NSD1*. No se ha demostrado ninguna mutación ni deleciones en *NSD2* ni en *NSD3* en pacientes con síndromes de hipercrecimiento¹⁰².

Un análisis de correlación genotipo-fenotipo fue efectuado en 266 pacientes con anomalías de *NSD1*¹⁰⁰. El 93% de ellos, que habían sido diagnosticados clínicamente de síndrome de Sotos, tenían mutaciones en *NSD1*, de las que el 83% eran mutaciones intragénicas y, el 10%, microdeleciones. Es posible que el 7% de pacientes en los que no se



Figura 11 Niña de 2 años con talla en P95 y características craneofaciales típicas de síndrome de Sotos: dolicocefalia (perímetro cefálico de 55 cm, equivalente a una niña de 6 años), frente agrandada, fisuras palpebrales hacia abajo, paladar arqueado alto, mentón punteagudo y orejas grandes. Mostraba varios meses de retraso en el desarrollo mental.



Figura 12 Niña de 4 años y 8 meses con síndrome de Sotos. La talla adulta fue de 188 cm. A la derecha, padre de la paciente (talla de 198 cm), el cual también se encuentra afectado de síndrome de Sotos, igual que su hermanastra (no aparece en la fotografía). Nótese en ambos las características craneofaciales de este síndrome.

detectaron mutaciones las tuvieran, pero no se identificarían. La configuración de las características faciales estuvo presente en el 99% de los casos, la alteración en el aprendizaje en el 97% y, el hipercrecimiento, en el 90% de ellos. La edad ósea avanzada estuvo presente en el 76% de los pacientes.

Otras correlaciones genotipo-fenotipo, con variaciones menores, han sido detectadas por otros autores¹⁰³⁻¹⁰⁶.

Los estudios moleculares han confirmado las observaciones efectuadas hace 47 años⁹⁶, de un síndrome con las características fundamentales de dolicocefalia, configuración facial específica, hipercrecimiento y alteraciones neurológicas no progresivas con retraso mental.

No existe ningún marcador bioquímico para el diagnóstico de este síndrome. El diagnóstico de sospecha debe basarse en los datos clínicos. El diagnóstico de confirmación requiere estudios moleculares. Algunos test diagnósticos, como el del cromosoma X frágil, la realización de un cariotipo o la determinación de los niveles séricos de GH e IGF-I son, preferentemente, para excluir otras entidades nosológicas. La resonancia magnética craneal ayuda a evidenciar las alteraciones ventriculares y de los espacios subaracnoideos, pero no es diagnóstica del síndrome de Sotos.

En relación al tratamiento, las niñas con una predicción de talla adulta superior a 178 cm pueden beneficiarse de altas dosis de estrógenos para reducir su talla adulta. Las dificultades sociales y de conducta pueden requerir consejo psicológico. En cuanto al consejo genético, los individuos afectados tendrán un 50% de posibilidades de tener hijos afectados. Las dificultades de comportamiento y conducta durante la infancia, así como la inmadurez en la época adulta, pueden beneficiarse de consejo psicológico. Se debe estar permanentemente alerta ante el desarrollo de procesos tumorales (2,2- 3,9%) y al riesgo de transmisión. Dado que se hereda según un patrón autosómico dominante, los individuos afectados tienen un riesgo de 50% de tener hijos afectados.

En el caso de pacientes esporádicos, los padres sanos tendrán un riesgo de recurrencia < 1%. Los sujetos afectados son fértiles. No existen evidencias, hasta el momento, de que su vida media esté reducida.

Síndrome de Weaver

Descrito en 1974¹⁰⁷, se caracteriza por hipercrecimiento prenatal o posnatal, facies inusual, maduración esquelética avanzada y camptodactilia.

Algunos pacientes varones han alcanzado una talla adulta de 194,2 cm, mientras que las mujeres adultas han alcanzado tallas de 176,3 cm.

El hipercrecimiento se presenta al nacimiento o se inicia durante la lactancia. El 80% de los pacientes presentan desde retraso en el desarrollo hasta retraso mental (de medio a severo). Muchas de sus características recuerdan al síndrome de Sotos¹⁰⁸.

Así, los pacientes con síndrome de Weaver presentan: hipertelorismo, orejas grandes, puente nasal deprimido e inclinación hacia abajo de las fisuras palpebrales; sin embargo, a menudo la dolicocefalia no está presente, siendo el occipucio plano. Además, no presentan mentón prominente y la cara es ancha. En muchos casos hay hipertensión más que hipotensión. La maduración ósea está avanzada,

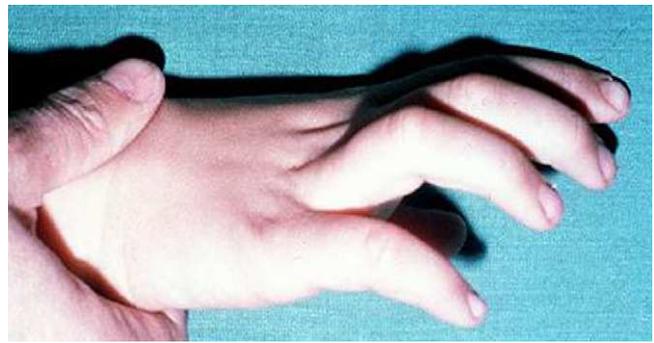


Figura 13 Niño de 5 años de edad con síndrome de Weaver, apreciándose la existencia de camptodactilia.

encontrándose más acelerada la edad del carpo que la de la mano. Los huesos largos son anchos y la camptodactilia es frecuente (fig. 13).

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque el patrón de transmisión puede ser autosómico dominante. En 2003 se describieron las primeras mutaciones en el gen *NSD1* en tres pacientes diagnosticados de síndrome de Weaver, sugiriendo que los síndromes de Sotos y Weaver eran, probablemente, alélicos¹⁰⁹. Análisis posteriores en 2005 demostraron que estos tres pacientes tenían síndrome de Sotos y que ninguno de los pacientes con clásico síndrome de Weaver mostraba mutaciones en *NSD1*. Por todo ello, los autores sugirieron que el diagnóstico de síndrome de Weaver debe emitirse únicamente cuando se hayan excluido anomalías en el gen¹⁰⁰. Su causa, por tanto, es aún desconocida.

Neurofibromatosis tipo I (NF1)–OMIM 162200

La neurofibromatosis fue descrita inicialmente por von Recklinghausen. La neurofibromatosis tipo I (NF1) es una enfermedad frecuente que predispone al padecimiento de neoplasias en tejidos derivados de la cresta neural embrionaria, habiéndose descrito diferentes formas. La clásica o tipo von Recklinghausen ha sido denominada tipo I o NF1 (fig. 14).

Aunque la NF1 a menudo solo es una preocupación cosmética, en ocasiones puede presentar complicaciones graves y letales. No es posible predecir los síntomas que desarrollará cada paciente afecto de forma individualizada, si bien puede afirmarse que la prevalencia edad específica de la mayoría de los síntomas en pacientes con NF1 se incrementa con la edad¹¹⁰.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es debida a mutaciones en el gen *NF1* en 17q11.2, que codifica neurofibrina, una proteína relacionada con la regulación de la diferenciación y la proliferación celular. La neurofibrina se ha asociado con microtúbulos en algunos tipos celulares, actuando en otros tipos celulares como regulador negativo del protooncogen RAS, quien desempeña funciones moleculares críticas en muchas vías de señalización intracelular¹¹¹.

La neurofibromatosis tipo I comprende, aproximadamente, el 90% de todos los casos de neurofibromatosis, siendo una de las anomalías autosómicas dominantes más frecuentes, con una incidencia de 1 caso por cada 3.000 nacidos. Cerca del 50% de los casos son esporádicos.

La talla baja y la microcefalia no son infrecuentes. La macrocefalia puede estar presente en el 25 al

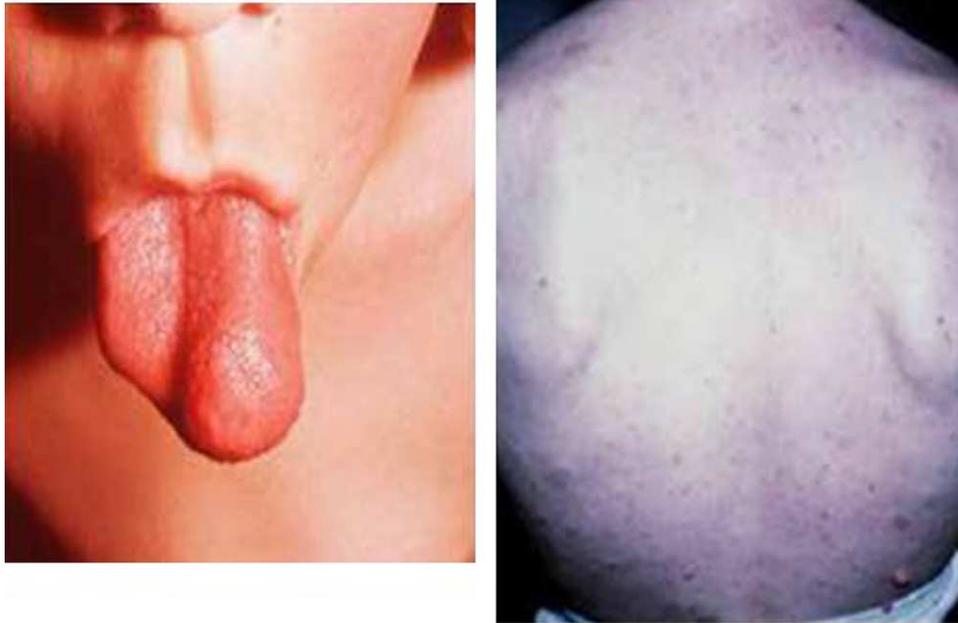


Figura 14 A) Neurofibroma de hemilengua izquierda. B) Fibromas en el dorso de un varón de 14 años de edad con neurofibromatosis tipo 1.

50% de los casos. Algunos pacientes (2 a 4%) presentan hipercrecimiento¹¹². Algunos pueden presentar pubertad precoz central con incremento de su crecimiento. En algunos casos el gigantismo puede ser debido a una secreción excesiva de GH por la existencia de un glioma del nervio óptico o un tumor hipotalámico. La excesiva producción de GH puede deberse a una pérdida de inhibición somatostatinérgica de la secreción de GH por la invasión tumoral de las neuronas hipotalámicas¹¹². Finalmente, en algunos pacientes, el hipercrecimiento acontece sin que se evidencie secreción excesiva de hormona de crecimiento.

Los pacientes con microdeleciones son típicamente más altos que aquellos con mutaciones intragénicas de *NF1*, sugiriendo que la delección de un gen vecino tal vez promueva el crecimiento. Las mutaciones en el gen *RNF135*, el cual se sitúa en la región de la microdelección de *NF1*, en 6 familias, demostró que la haploinsuficiencia de *RNF135* contribuye al fenotipo de casos de microdeleciones de *NF1*¹¹³ con hipercrecimiento.

Un consenso del National Institute of Health (NIH)¹¹⁴ identificó 7 componentes importantes para el diagnóstico de *NF1*; a saber: 1. Presencia de 6 o más manchas café con leche de 5 mm de diámetro o más en sujetos prepuberales y con un diámetro de más de 15 mm en sujetos pospuberales; 2. Dos o más neurofibromas de nervios periféricos de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme; 3. Efélides en la región inguinal o axilar; 4. Glioma óptico; 5. Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris); 6. Presencia de una lesión ósea característica, como la displasia del esfenoides, en la base del cráneo, o pseudoartrosis o adelgazamiento del córtex, con o sin interrupción completa del hueso; 7. Un pariente de primer grado con *NF1*, de acuerdo con los

criterios previos. Dos o más de estos componentes presentes permiten efectuar el diagnóstico de *NF1*.

El tratamiento del hipercrecimiento, si se necesita, es similar al referido para los niños y niñas con talla alta.

Síndrome de Nevo

Anomalía rara autosómica recesiva caracterizada por longitud incrementada al nacimiento, cifosis, hipotonía muscular y laxitud articular. Apenas se han publicado unos pocos casos. Algunos de ellos presentan características clínicas similares a los pacientes del tipo cifoescoliótico del síndrome de Ehlers-Danlos, tipo VI-A (EDS VIA), una anomalía heredada del tejido conectivo caracterizada por deficiencia de lisil-hidroxilasa debida a mutaciones en el gen *PLOD1*. Seis de siete pacientes con síndrome de Nevo mostraron una mutación puntual en el exón 9 del gen *PLOD1* en homocigosis, que daba lugar a una mutación sin sentido, mientras que el séptimo paciente mostró una gran delección en homocigosis en el exón 17 de *PLOD1*. Estos hallazgos sugieren que el síndrome de Nevo es alélico e indistinguible clínicamente del EDS VIA¹¹⁵.

Síndrome de Elejalde (OMIM 200995)

También conocido como «displasia acrocefalopolidactílica», fue descrito por primera vez por Elejalde et al en 1977¹¹⁶. El elemento más importante es el gigantismo con pesos al nacimiento en dos pacientes publicados de 4,3 y 7,5 Kg. Muestran un cuerpo redondeado, globular, con onfalocelo, extremidades cortas, craneosinostosis, piel redundante en todo el cuerpo, pero fundamentalmente en el cuello. La craneosinostosis produce turricefalia. Muestran, asimismo, hipertelorismo, epicanthus e inclinación palpebral hacia

Tabla 4 Características al nacer de anomalías con hipercrecimiento prenatal (macrosomía)

ENFERMEDAD	ANOMALÍAS	TAMAÑO CRANEAL	HIPOGLUCEMIA	HERENCIA	OTROS
Hijo de madre diabética	↑ grasa y masa muscular Distrés respiratorio Hiperbilirrubinemia Trombosis de la vena renal Policitemia	Normal	Precoz - 75% Transitoria	—	Cardiomegalia Estenosis subaórtica Síndrome de colon izquierdo Agnesia lumbosacra
Lactantes gigantes	Ninguna	Pequeño	Severa-persistente (hiperinsulinismo)	Esporádica (mayoría) Otras: AR o AD	—
S. Beckwith-Wiedemann	Macroglosia Onfalocele Ojos prominentes Visceromegalia Pliegue del lóbulo de la oreja	Pequeño	Severa-persistente (hiperinsulinismo)	Esporádica: 85% Familiar: 15%	Displasia renal Hemihipertrofia Citomegalia del córtex adrenal Tumores: Wilms
S. Simpson-Golabi-Behmel	Macroglosia Visceromegalia Hipertelorismo Pliegue del lóbulo de la oreja Facies inusual Hipotonía	Macrocefalia	Severa-persistente (hiperinsulinismo)	Ligada al X Recesiva	Cardiopatía Uñas hipoplásicas de los dedos índice
S. Perlman	Abdomen distendido Entradas en el cabello Labio superior en V Invertida Micrognatia	Normal	Severa (hiperplasia de células β)	Autosómica Recesiva	Displasia renal Tumor de Wilms Visceromegalia: riñón-hígado
S. Sotos	Frente prominente Hipertelorismo Mentón puntiagudo Hipotonía	Macrocefalia Dolicocefalia	No	Autosómica Dominante o Esporádica	Problemas de alimentación Dificultad respiratoria Edad ósea avanzada
S. Weaver	Frente prominente Hipertelorismo	Macrocefalia (occipucio plano)	No	Esporádica o Autosómica Dominante	Edad ósea muy avanzada
S. Nevo	Dorsiflexión de pies Edema	Macrocefalia Dolicocefalia	No	Autosómica Recesiva	Edad ósea avanzada Paladar alto arqueado
S. Marfan, neonatal, severo	Brazos y piernas largos y delgados Pérdida de piel redundante	Normal Dolicocefalia	No	Esporádica o Autosómica Dominante	Enfisema pulmonar

Tabla 4 (Continuación)

ENFERMEDAD	ANOMALÍAS	TAMAÑO CRANEAL	HIPOGLUCEMIA	HERENCIA	OTROS
Lipodistrofias	Grasa subcutánea disminuida Manos, pies y orejas grandes	Normal	No	Autosómica Recesiva	Edad ósea avanzada
S. Elejalde	Fetos y recién nacidos dismórficos Cuerpo globular redondeado Polidactilia	Craneosinostosis (turricefalia)	No	¿Autosómica Recesiva?	Tejido conectivo excesivo Riñones poliquisticos Hipoplasia pulmonar
S. Marshall-Smith	Ojos y frente prominente Edad ósea muy avanzada Metacarpiarios y falanges proximales. y distales, anchas	Macrocefalia (dolicocefalia)	No	Esporádica	Dificultad respiratoria severa

abajo¹¹⁷. El gigantismo puede detectarse en el precozmente mediante estudio ecográfico.

Uno de los hallazgos más importantes en estos pacientes es la excesiva cantidad de tejido conectivo en los riñones, páncreas, pulmones y piel, generando lesiones en los glomérulos, obstrucción y dilatación de los túbulos renales, enfermedad renal quística, hipoplasia pulmonar severa e hipoplasia e insuficiencia pancreática.

La otra característica de interés es el hipercrecimiento de las fibras nerviosas perivasculares en muchos de los tejidos.

Se han descrito algunos casos en familias consanguíneas, sugiriendo un patrón de herencia autosómico recesivo. Se ha hipotetizado que este síndrome podría estar asociado con una mutación inactivante del gen *FGFR*¹¹⁸.

El pronóstico dependerá de la gravedad de la displasia renal y la hipoplasia pulmonar, pues cuando son muy graves, son incompatibles con la vida. No obstante, es posible que existan formas moderadas que no se diagnostican. Deberá pensarse en el diagnóstico de este síndrome en el caso de fetos afectos de enfermedad poliquistica renal bilateral. Es posible que no se diagnostiquen los casos más moderados durante el periodo neonatal o de lactancia¹¹⁷.

Hipercrecimiento prenatal

Existen diferentes anomalías asociadas con hipercrecimiento prenatal. Todas ellos han sido incluidas en la [tabla 2](#). Algunas ya han sido descritas. Sus características al nacimiento se indican en la [tabla 4](#).

Los hijos de madre diabética son típicamente grandes, con pesos al nacimiento por encima de 2 DE para su edad gestacional y, con frecuencia, por encima de 4 Kg. La longitud del paciente está más relacionada con el grado de hiperglucemia materno y el reflejo de la hiperglucemia e hiperinsulinemia fetal.

Los niños gigantes procedentes de madres normales, sin historia clínica de diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa materna, tienen pesos al nacimiento que varían desde aproximadamente 3,8 a 5 Kg.

Los pacientes afectos muestran hipoglucemia neonatal grave, como consecuencia del hiperinsulinismo, considerado causado en el pasado por la existencia de nesidioblastosis o síndrome de dismadurez de las células β . No suelen presentar malformaciones.

La mayoría de los casos son esporádicos. La posibilidad de que algunos de ellos sean variantes genéticas del síndrome de Beckwith-Wiedemann no puede excluirse, pues se han observado casos clínicos de síndrome de Beckwith-Wiedemann con hipercrecimiento sin malformaciones.

Algunos pueden presentar un adenoma único o múltiple de las células β de los islotes del páncreas, una causa infrecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica en neonatos y lactantes.

Otra posibilidad es que estos niños gigantes estén afectados de una de las cinco formas anteriormente descritas de hiperinsulinismo cogénito⁴.

El síndrome de Perlman debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del hipercrecimiento prenatal. Se caracteriza por gigantismo y hamatomas renales.

Consideraciones generales

Los cuadros clínicos de hipercrecimiento en el ser humano conforman un auténtico Tratado de Pediatría, en el que, desde las variantes de la normalidad, aún no bien entendidas, hasta las cromosopatías, las entidades sindrómicas, la patología endocrinológica, la patología cardíaca, la patología oftalmológica, las anomalías del esqueleto, algunos errores congénitos del metabolismo, se han incrementado nuestros conocimientos de forma sustancial gracias a la aproximación genética, citogenética, epigenética y molecular.

Si bien la talla alta ha sido bien considerada socialmente, no es menos cierto que la reducción de la talla final se demanda con mayor frecuencia, preferentemente en mujeres y por razones de orden psicológico. Esta conducta de reducir la talla final es aún más aconsejable en los pacientes con síndrome de Marfan, síndrome de Sotos, síndrome de Klinefelter y otros cuadros en los que la predicción de talla y la repercusión sobre la estática del aparato locomotor lo haga aconsejable.

En los hipercrecimientos de origen endocrino el tratamiento es el correspondiente a la enfermedad que los origina.

Aunque el tratamiento con esteroides sexuales en general es bien tolerado, aún se requiere de más experiencia y valoración individualizada. Dicho tratamiento deberá evitarse en pacientes con la homocistinuria¹⁹ y otras situaciones con riesgo de trombosis.

Es obligado control clínico estrecho de todos los pacientes con cuadros de hipercrecimiento que conllevan un mayor riesgo de padecer ciertos tipos de tumores.

La realización de diagnóstico genético, con ulterior consejo genético, es obligada ante aquellas enfermedades o síndromes en los que hoy se conoce existe una base monogénica.

El conocimiento de nuevas enfermedades monogénicas que asocian talla alta y obesidad ha ampliado sustancialmente nuestros conocimientos, requiriendo una conducta médica diferente a la mantenida hasta hace pocos años^{19,120}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su particular agradecimiento a las personas que han colaborado desinteresadamente en permitir la reproducción de alguno de sus pacientes: Prof. Dr. Manuel Hernández Rodríguez, Dr. Ricardo Gracia Boutheliey y Dr. RHA Ruvalcaba. Los autores han solicitado el correspondiente permiso de publicación cuando el paciente estaba publicado.

Bibliografía

- Krepischi-Santos AC, Vianna-Morgante AM, Jehee FS, Passos-Bueno MR, Knijnenburg J, Szuhai K, et al. Whole-genome array-CGH screening in undiagnosed syndromic patients: old syndromes revisited and new alterations. *Cytogenet Genome Res.* 2006;115:3-4, 254-61.
- Kirchhoff M, Bisgaard AM, Bryndorf T, Gerdes T. MLPA analysis for a panel of syndromes with mental retardation reveals imbalances in 5.8% of patients with mental retardation and dysmorphic features, including duplications of the Sotos syndrome and Williams-Beuren syndrome regions. *Eur J Med Genet.* 2007;50:33-42.
- Argente J, Pérez-Jurado LA, Sotos JF. Molecular bases of pathological growth. *J Endocr Genet.* 2000;1:179-210.
- De León DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:57-68.
- Liu YZ, Xu FH, Shen H, Zhao LJ, Long JR, Zhang YY et al. Genetic dissection of human stature in a large sample of multiplex pedigrees. *Ann Hum Genet.* 2004;68(Pt 5):472-88.
- Lette G, Butler JL, Ardlie KG, Hirschhorn JN. Common genetic variation in eight genes of the GH/IGF1 axis does not contribute to adult height variation. *Hum Genet.* 2007;122:129-39.
- Stratakis CA, Mastorakos G, Magiakou MA, Papavasiliou EC, Panitsa-Fafila C, Georgiadis E, et al. 24-hour secretion of growth hormone (GH), insulin-like growth factors-I and-II (IGF-I, -II), prolactin (PRL) and thyrotropin (TSH) in young adults of normal and tall stature. *Endocr Res.* 1996;22:261-76.
- Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Boux de Casson F, Rouleau S, Coutant R. The insulin-like growth factor-I response to growth hormone is increased in prepubertal children with obesity and tall stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:629-35.
- Garrone S, Radetti G, Sidoti M, Bozzola M, Minuto F, Barreca A. Increased insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF/IGF-binding protein ratio in prepubertal constitutionally tall children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5455-60.
- Mamada M, Yorifuji T, Yorifuji J, Kurokawa K, Kawai M, Momoi T, et al. I gene polymorphism is associated with tall stature of normal individuals. *Hum Genet.* 2007;120:733-5.
- Milewicz DM, Grossfield J, Cao SN, Kielty C, Covitz W, Jewett T. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 1995;95:2373-8.
- Pyett P, Rayner J, Venn A, Bruinsma F, Werther G, Lumley J. Using hormone treatment to reduce the adult height of tall girls: are women satisfied with the decision in later years? *Soc Sci Med.* 2005;61:1629-39.
- Drop SLS, DeWaal WJ, De Munick Keizer-Schrama SMPF. Sex Steroid Treatment of Constitutionally Tall Stature. *Endocr Rev.* 1998;19:540-58.
- Sotos JF. Overgrowth-Section I Overgrowth Disorders. *Clin Pediatr.* 1996;35:517-29.
- Radivojevic U, Thibaud E, Samara-Boustani D, Duflos C, Polak M. Effects of growth reduction therapy using high-dose 17beta-estradiol in 26 constitutionally tall girls. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:423-8.
- Venn A, Bruinsma F, Werther G, Pyett P, Baird D, Jones P, et al. Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet.* 2004;364:1513-8.
- Noordam C, van Daalen S, Otten BJ. Treatment of tall stature in boys with somatostatin analogue 201-995: effect on final height. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:253-7.
- Odink RJ, Gerver WJ, Heeg M, Rouwé CW, van Waarde WM, Sauer PJ. Reduction of excessive height in boys by bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee. *Eur J Pediatr.* 2006;165:50-4.
- Martos-Moreno GÁ, Argente J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescencia. *An Pediatr.* 2011;75:63.e1-23.
- Ballerini MG, Ropelato MG, Domené HM, Pennisi P, Heinrich JJ, Jasper HG. Differential impact of simple childhood obesity on

- the components of the growth hormone-insulin-like growth factor (IGF)-IGF binding proteins axis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:749–57.
21. Argente J, Caballo N, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Chowen JA, et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity; effect of short- and long-term weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2076–83.
 22. Sotos JF. Overgrowth—Section II Hormonal Causes. *Clin Pediatr.* 1996;35:579–90.
 23. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355:2558–73. Erratum in: *N Engl J Med* 2007; 356(8):879.
 24. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 12-15-2007. [consultado 7/11/2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
 25. Katznelson L. Diagnosis and treatment of acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15 Suppl A:S31–5.
 26. Bowden SA, Sotos JF, Stratakis CA, Weill RJ. Successful treatment of an invasive growth hormone-secreting pituitary macroadenoma in an 8-year-old boy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:643–7.
 27. Stratakis CA, Turner ML, Laffety A, Toro JR, Hill S, Meck JM, et al. A syndrome of overgrowth and acromegaloidism with normal growth hormone secretion is associated with chromosome 11 pericentric inversion. *J Med Genet.* 2001;38:338–43.
 28. Alvarez-Vázquez P, Rivera A, Figueroa I, Páramo C, García-Mayor RV. Acromegaloidism with normal growth hormone secretion associated with X-Tetrasomy. *Pituitary.* 2006;9:145–9.
 29. Faivre L, Gosset P, Cormier-Daire V, Odent S, Amiel J, Giurgea I, et al. Overgrowth and trisomy 15q26.1-qter including the IGF1 receptor gene: report of two families and review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2002;10:699–706.
 30. Nagai T, Shimokawa O, Harada N, Sakazume S, Ohashi H, Matsumoto N, et al. Postnatal overgrowth by 15q-trisomy and intrauterine growth retardation by 15q-monosomy due to familial translocation t(13;15): dosage effect of IGF1R? *Am J Med Genet.* 2002;113:173–7.
 31. Okubo Y, Siddle K, Firth H, O’Rahilly S, Wilson LC, Willatt L, et al. Cell proliferation activities on skin fibroblasts from a short child with absence of one copy of the type 1 insulin-like growth factor receptor (IGF1R) gene and a tall child with three copies of the IGF1R gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5981–8.
 32. Kant SG, Kriek M, Walenkamp MJ, Hansson KB, van Rhijn A, Clayton-Smith J, et al. Tall stature and duplication of the insulin-like growth factor I receptor gene. *Eur J Med Genet.* 2007;50:1–10.
 33. Toydemir RM, Brassington AE, Bayrak-Toydemir P, Krakowiak PA, Jorde LB, Whitby FG, et al. A novel mutation in FGFR3 causes camptodactyly, tall stature, and hearing loss (CATSHL) syndrome. *Am J Hum Genet.* 2006;79:935–41.
 34. Rubio-Cabezas Ó, Vishwajeet P, Murano I, Saudek V, Semple RK, Dash S, et al. CIDEC is required for optimal energy storage in unilocular white adipocytes in humans. *EMBO Mol Med.* 2009;1:280–7.
 35. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Genet.* 2001;7:941–6.
 36. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med.* 2002;346:570–8.
 37. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and disorders. En: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, editores. *Williams Textbook of Endocrinology.* 9th Ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2003. p. 1115.
 38. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, Fisher CR, Simpson ER. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450-arom). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1287–92.
 39. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3689.
 40. Jones ME, Boon WC, McInnes K, Maffei L, Carani C, Simpson ER. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:414–22.
 41. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med.* 1994;331:1056–61.
 42. Lin L, Hindmarsh PC, Metherell LA, Alzyoud M, Al-Ali M, Brain CE, et al. Severe loss-of-function mutations in the adrenocorticotropin receptor (ACTHR, MC2R) can be found in patients diagnosed with salt-losing adrenal hypoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:205–10.
 43. Clark AJL, McLoughlin L, Grossman A. Familial glucocorticoid deficiency associated with point mutation in the adrenocorticotropin receptor. *Lancet.* 1993;341:461–2.
 44. Matsuura H, Shiohara M, Yamano M, Kurata K, Arai F, Koike K. Novel compound heterozygous mutation of the MC2R gene in a patient with familial glucocorticoid deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:1167–70.
 45. Metherell LA, Chapple JP, Cooray S, David A, Becker C, Rüschenhoff F, et al. Mutations in MRAP, encoding a new interacting partner of the ACTH receptor, cause familial glucocorticoid deficiency type 2. *Nat Genet.* 2005;37:166–70.
 46. Sotos JF, Argente J. Postnatal Non-Endocrine Overgrowth. En: Martini L, editor. *Encyclopedia of Endocrinology and Endocrine Diseases*, 4. San Diego, CA: Academic Press; 2004. p. 7–24.
 47. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997;16:54–63.
 48. Kanaka-Gantenbein C, Kitsiou S, Mavrou A, Stamoyannou L, Koliatexi A, Kekou K, et al. Tall stature, insulin resistance, and disturbed behavior in a girl with the triple X syndrome harboring three SHOX genes: offspring of a father with mosaic Klinefelter syndrome but with two maternal X chromosomes. *Horm Res.* 2004;61:205–10.
 49. Benito-Sanz S, Thomas NS, Huber C, Gorbenko del Blanco D, Aza-Carmona M, Crolla JA, et al. A novel class of Pseudoautosomal region 1 deletions downstream of SHOX is associated with Leri-Weill dyschondrosteosis. *Am J Hum Genet.* 2005;77:533–44.
 50. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schüring AN, Nieschlag E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3458–65.
 51. Aksglaede L, Andersson AM, Jørgensen N, Jensen TK, Carlsen E, McLachlan RI, et al. Primary testicular failure in Klinefelter’s syndrome: the use of bivariate luteinizing hormone-testosterone reference charts. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:276–81.
 52. Bastida MG, Rey RA, Bergadá I, Bedecarrás P, Andreone L, Del Rey G, et al. Establishment of testicular endocrine function impairment during childhood and puberty in boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67:863–70.

53. Wikström AM, Høe-Hansen CE, Dunkel L, Rajpert-De Meyts E. Immunoeexpression of androgen receptor and nine markers of maturation in the testes of adolescent boys with Klinefelter syndrome: evidence for degeneration of germ cells at the onset of meiosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:714–9.
54. Geerts M, Steyaert J, Fryns JP. The XYY syndrome: a follow-up study on 38 boys. *Genet Couns.* 2003;14:267–79.
55. Salo P, Kääriäinen H, Page DC, De la Chapelle A. Deletion mapping of stature determinants on the long arm of the Y chromosome. *Hum Genet.* 1995;95:283–6.
56. Kirsch S, Weiss B, Zumbach K, Rappold G. Molecular and evolutionary analysis of the growth-controlling region on the human Y chromosome. *Hum Genet.* 2004;114:173–81.
57. Mandel JL, Biancalana V. Fragile X mental retardation syndrome: from pathogenesis to diagnostic issues. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14 Suppl A:S158–65.
58. Willemsen R, Oostra BA, Bassell GJ, Dichtenberg J. The fragile X syndrome: from molecular genetics to neurobiology. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10:60–7.
59. Adams JS, Adams PE, Nguyen D, Brunberg JA, Tassone F, Zhang W, et al. Volumetric brain changes in females with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neurology.* 2007;69:851–9.
60. Judge DP, Dietz HC. Therapy of Marfan Syndrome. *Annu Rev Med.* 2007;69:851–9.
61. Mizuguchi T, Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *J Hum Genet.* 2007;52:1–12.
62. Byers PH. Determination of the molecular basis of Marfan syndrome: a growth industry. *J Clin Invest.* 2004;114:161–3.
63. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet.* 2007;81:454–66.
64. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62:417–26, 24.
65. Anderson RA, Koch S, Camerini-Otero RD. Cardiovascular findings in congenital contractural arachnodactyly: report of an affected kindred. *Am J Med Genet.* 1984;18:265–71.
66. Bawle E, Quigg MH. Ectopia lentis and aortic root dilatation in congenital contractural arachnodactyly. *Am J Med Genet.* 1992;42:19–21.
67. Hayward C, Brock DJ. Fibrillin-1 mutations in Marfan syndrome and other type-1 fibrillinopathies. *Hum Mutat.* 1997;10:415–23.
68. Milewicz DM, Michael K, Fisher N, Coselli JS, Markello T, Biddinger A. Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation.* 1996;94:2708–11.
69. Milewicz DM, Grossfield J, Cao SN, Kielty C, Covitz W, Jewett T. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 1995;5:2373–8.
70. Sood S, Eldadah ZA, Krause WL, McIntosh I, Dietz HC. Mutation in fibrillin-1 and the Marfanoid-craniosynostosis (Shprintzen-Goldberg) syndrome. *Nat Genet.* 1996;12:209–11.
71. Mudd SH, Levy HL, Kraus J. Disorders of transsulfuration. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 2, 7th ed New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2007–56.
72. Sotos JF. Overgrowth–Section V Syndromes and Other Disorders Associated with Overgrowth. *Clin Pediatr.* 1997;36:91–103.
73. Sotos JF. Overgrowth–Section VI Genetic Syndromes and Other Disorders Associated with Overgrowth. *Clin Pediatr.* 1997;36:157–70.
74. Sotos JF, Argente J. Beckwith-Wiedemann Syndrome. En: Martini L, editor. *Encyclopedia of Endocrinology and Endocrine Diseases*, 1. San Diego, CA: Academic Press; 2004. p. 336–40.
75. Gracia Bouthelier R, Lapunzina P. Follow-up and risk of tumors in overgrowth syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18 Suppl 1:1227–35.
76. Enklaar T, Zabel BU, Prawitt D. Beckwith-Wiedemann syndrome: multiple molecular mechanisms. *Expert Rev Mol Med.* 2006;8:1–19.
77. Sparago A, Russo S, Cerrato F, Ferraiuolo S, Castorina P, Selicorni A, et al. Mechanisms causing imprinting defects in familial Beckwith-Wiedemann syndrome with Wilms' tumour. *Hum Mol Genet.* 2007;16:254–64.
78. Edwards CA, Ferguson-Smith AC. Mechanisms regulating imprinted genes in clusters. *Curr Opin Cell Biol.* 2007;19:281–9.
79. Weksberg R, Shuman C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;137:12–23.
80. DeChiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell.* 1991;64:849–59.
81. Eggenschwiler J, Ludwig T, Fisher P, Leighton PA, Tilghman SM, Efstratiadis A. Mouse mutant embryos overexpressing IGF-II exhibit phenotypic features of the Beckwith-Wiedemann and Simpson-Golabi-Behmel syndromes. *Genes Dev.* 1997;11:3128–42.
82. Sun FL, Dean WL, Kelsey G, Allen ND, Reik W. Transactivation of IGF2 in a mouse model of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature.* 1997;389:809–15.
83. Lau MM, Stewart CE, Liu Z, Bhatt H, Rotwein P, Stewart CL. Loss of the imprinted IGF2/cation-independent mannose 6-phosphate receptor results in fetal overgrowth and perinatal lethality. *Genes Dev.* 1994;8:2953–63.
84. Ogawa O, Eccles MR, Szeto J, McNoe LA, Yun K, Maw MA, et al. Relaxation of insulin-like growth factor II gene imprinting implicated in Wilms' tumour. *Nature.* 1993;22:749–51.
85. Morison IM, Becroft DM, Taniguchi T, Woods CG, Reeve AE. Somatic overgrowth associated with overexpression of insulin-like growth factor II. *Nature Medicine.* 1996;2:311–6.
86. Garganta CL, Bodurtha JN. Report of another family with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and a review of the literature. *Am J Med Genet.* 1992;44:129–35.
87. Terespolsky D, Farrell SA, Siegel-Bartelt J, Weksberg R. Infantile lethal variant of Simpson-Golabi-Behmel syndrome associated with hydrops fetalis. *Am J Med Genet.* 1995;59:329–33.
88. Cano-Gauci DF, Song HH, Yang H, McKerlie C, Choo B, Shi W, et al. Glypican-3-deficient mice exhibit developmental overgrowth and some of the abnormalities typical of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *J Cell Biol.* 1999;146:255–64.
89. Brzustowicz LM, Farrell S, Khan MB, Weksberg R. Mapping of a new SGBS locus to chromosome Xp22 in a family with a severe form of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Hum Genet.* 1999;65:779–83.
90. Eng C. PTEN, one gene, many syndromes. *Hum Mutat.* 2003;22:183–98.
91. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function. *Am J Hum Genet* 2002; 70(4):829–44.
92. Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *J Med Genet.* 2007;44:579–85.
93. Tan TC, Ho LC. Lhermitte-Duclos disease associated with Cowden syndrome. *J Clin Neurosci.* 2007;14:801–5.

94. Robinson S, Cohen AR. Cowden disease and Lhermitte-Duclos disease: an update. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2006;20:E6.
95. Partington MW, Fagan K, Soubjaki V, Turner G. Translocations involving 4p16.3 in three families: deletion causing the Pitt-Rogers-Danks syndrome and duplication resulting in a new overgrowth syndrome. *J Med Genet*. 1997;34:719-28.
96. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, Crawford JD, Talbot NB. Cerebral gigantism in childhood: a syndrome of excessively rapid growth and acromegalic features and a nonprogressive neural disorder. *N Engl J Med*. 1964;271:109-16.
97. Cole TR, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet*. 1994;31:20-32.
98. Zonana J, Sotos JF, Romshe CA, Fisher DA, Elders MJ, Rimoin DL. Dominant inheritance of cerebral gigantism. *J Pediatr*. 1977;91:251-6.
99. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, Masuno M, Kondoh T, Nagai T, et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet*. 2002;30:365-6.
100. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, Baujat G, Cole TR, Das S, et al. Childhood Overgrowth Collaboration: Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet*. 2005;77:193-204.
101. Chen CP, Lin SP, Lin CC, Chen YJ, Chern SR, Li YC, et al. Molecular cytogenetic analysis of de novo dup(5)(q35.2q35.3) and review of the literature of pure partial trisomy 5q. *Am J Med Genet A*. 2006;140:1594-600.
102. Douglas J, Coleman K, Tatton-Brown K, Hughes HE, Temple IK, Cole TR, et al. Childhood Overgrowth Collaboration: Evaluation of NSD2 and NSD3 in overgrowth syndromes. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:150-3.
103. Rio M, Clech L, Amiel J, Faivre L, Lyonnet S, Le Merrer M, et al. Spectrum of NSD1 mutations in Sotos and Weaver syndromes. *J Med Genet*. 2003;40:436-40.
104. Cecconi M, Forzano F, Milani D, Cavani S, Baldo C, Selicorni A, et al. Mutation analysis of the NSD1 gene in a group of 59 patients with congenital overgrowth. *Am J Med Genet A*. 2005;134:247-53.
105. Türkmen S, Gillissen-Kaesbach G, Meinecke P, Albrecht B, Neumann LM, Hesse V, et al. Mutations in NSD1 are responsible for Sotos syndrome, but are not a frequent finding in other overgrowth phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2003;11:858-65.
106. De Boer L, Kant SG, Karperien M, van Beers L, Tjon J, Vink GR, et al. Genotype-phenotype correlation in patients suspected of having Sotos syndrome. *Horm Res*. 2004;62:197-207.
107. Weaver DD, Graham CB, Thomas IT, Smith DW. A new overgrowth syndrome with accelerated skeletal maturation, unusual facies, and camptodactyly. *J Pediatr*. 1974;84:547-52.
108. Opitz JM, Weaver DW, Reynolds Jr JF. The syndromes of Sotos and Weaver: reports and review. *Am J Med Genet*. 1998;79:294-304.
109. Douglas J, Hanks S, Temple IK, Davies S, Murray A, Upadhyaya M, et al. 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;72:132-43.
110. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet*. 1997;70:138-43.
111. Gutmann DH. Recent insights into neurofibromatosis type 1: clear genetic progress. *Arch Neurol*. 1998;55:778-80.
112. Karantza M, Geffner M. Growth and growth hormone in children with neurofibromatosis type 1. *Growth Genet Horm*. 2005;21:33-8.
113. Douglas J, Cilliers D, Coleman K, Tatton-Brown K, Barker K, Bernhard B, et al. Childhood Overgrowth Collaboration, Rahman N: Mutations in RNF135, a gene within the NF1 microdeletion region, cause phenotypic abnormalities including overgrowth. *Nat Genet*. 2007;39:963-5.
114. National Institutes of Health. Neurofibromatosis. National Institutes Consensus Development Conference Statement. Bethesda, Md: The Institute; 1987. p. 6.
115. Giunta C, Randolph A, Al-Gazali LI, Brunner HG, Kraenzlin ME, Steinmann B. Nevo syndrome is allelic to the kyphoscoliotic type of the Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA). *Am J Med Genet A*. 2005;133:158-64.
116. Elejalde BR, Giraldo C, Jimenez R, Gilbert EF. Acrocephalopolydactylous dysplasias. *Birth Defects: Original Article Series*. 1977;13(3B):53-67.
117. Elejalde BR, Elejalde MM, lafolla AK. Acrocephalopolydactylous dysplasia. En: Buyse ML, editor. *Birth Defects Encyclopedia*, I. Cambridge, Mass: Blackwell; 1990. p. 35.
118. Silhánová E, Plevová P, Curík R, Kasperčík I, Krepelová A. Elejalde syndrome-a case report. *Am J Med Genet A*. 2006;140:2223-6.
119. Hernández M, Argente J. Hipercrecimientos. En: Cruz M, editor. *Tratado de Pediatría 10 Ed*, I. Madrid: Editorial Ergon; 2011. p. 947-55.
120. Sabin MA, Werther GA, Kiess W. Genetics of obesity and overgrowth syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:207-20.