

XXX Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la SEEP

Madrid 2024





XXX Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la SEEP

8 de noviembre de 2024

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidenta

Marta Ramon Krauel

Tesorería

Enrique Palomo Atance

Secretaría general

María Aránzazu Escribano Muñoz

Vocales

Constanza Navarro Moreno

Jacobo Pérez Sánchez

Gema Grau Bolado

COMITÉ ORGANIZADOR DEL XXIX CURSO DE ACTUALIZACIÓN

Coordinador del Curso

Jacobo Pérez Sánchez

Corporació Sanitària Parc Taulí

Hospital de Sabadell, Barcelona

Primera edición, noviembre 2023

- Depósito legal: B 19653-2024
- ISBN: 978-84-129066-5-3
- DOI: <https://doi.org/10.3266/Evidenze.ed.XXXCursoSEEP.2024>

© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)
Editado por Evidenze Health España, S.L.U.

Reservados todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito de los titulares del copyright.

Editado con la colaboración de Pfizer.

Impreso en España.
Esta publicación se imprime en papel no ácido, norma ISO 9706.

Evidenze
Knowledge in Health

Passatge Ferrer i Vidal, 5
08008 Barcelona

XXX Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la SEEP

8 de noviembre de 2024

COORDINADOR DEL CURSO

Jacobo Pérez Sánchez
Endocrinología Pediátrica
Corporació Sanitària Parc Taulí
Hospital de Sabadell. Barcelona

PONENTES DEL CURSO

Marina Giralt Arnaiz
Bioquímica clínica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

Antonio F. Martínez Monseny
Pediatra y genetista clínico
Facultativo especialista en el
Servicio de Genética Clínica
Hospital Sant Joan de Déu
Barcelona

Amaya Vela Desojo
Endocrinología Infantil
Hospital Universitario de Cruces
(Barakaldo) Biobizkaia

Leandro Soriano Guillén
Jefe de Servicio de Pediatría
Unidad de Endocrinología Infantil
Hospital Universitario Fundación
Jiménez Díaz. Madrid

Ana Lucía Gómez Gila
Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil. Hospital Universitario
Virgen del Rocío. Sevilla

Ángel Campos Barros
Instituto de Genética Médica y Molecular
(INGEMM). IdiPAZ. UAM
Hospital Universitario La Paz
Madrid

PRESENTACIÓN 9

Jacobo Pérez Sánchez

PONENCIAS

El laboratorio hormonal e inmunológico en endocrinología..... 11

Marina Giralt Arnaiz

El laboratorio genético en endocrinología 19

Antonio F. Martínez Monseny

Pubertad precoz central 25

Amaya Vela, Gema Grau, Nancy Portillo, Itxaso Rica

Pubertad precoz periférica 33

Leandro Soriano Guillén

Aproximación clínica a la talla baja 39

Ana Lucía Gómez Gila, Constanza Navarro Moreno

Diagnóstico genético de la talla baja..... 47

Ángel Campos Barros

COMUNICACIONES

Casos clínicos: Técnicas de laboratorio 59

Casos clínicos: Pubertad precoz 69

Casos clínicos: Talla baja..... 80

ÍNDICE DE COMUNICACIONES

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Diagnóstico de síndrome de McCune-Albright. ¿Es necesario el estudio genético?

Ana Belén Suárez Lascano, Silvia Marín del Barrio, Marta Ramon Krauel, Evelyn Daniela Pánchez López

Nueva variante patógena c.3855+4A>G en el gen *NIPBL* asociada al síndrome de Cornelia de Lange de tipo 1 (OMIM#122470)

Sandra Maeso Méndez, Ignacio Díez López

Síndrome de insensibilidad completa a andrógenos familiar

Evelyn Daniela Pánchez López, Montserrat Amat Bou, Ana Belén Suárez Lascano

Perseverancia en la búsqueda de anomalías genéticas en pacientes con talla baja

Elisenda Alves Hortala, Jacobo Pérez, Raquel Corripio, Helena Elgueta

Pseudohipoadosteronismo frente a hiperplasia suprarrenal congénita: la importancia del estudio genético

Helena Elgueta Serra, Raquel Corripio Collado

Hipertiroxinemia

Esther Galiano Alonso, María Güemes Hidalgo, Jesús Pozo Román

PUBERTAD PRECOZ

Pubertad precoz central secundaria a Hamartoma del *Ciner Cinereum*

Begoña Hernández Sierra, M.^a del Mar Galán Requena, Andrea Fenoy Rodríguez

Nueva mutación en el gen *GNAS* como causa de pubertad precoz

Ana Belén Ariza Jiménez, Carmen de la Cámara Moraño

Pubertad precoz central idiopática en una niña en edad escolar

Marta Carmona Ruiz

Tumor de células de Leydig como causante de pubertad adelantada rápidamente progresiva

Lydia de la Torre Martín, Paula Férreo Santos, Alberto Barasoain Millán, Carolina Bezanilla López

Pubertad precoz y heterotopia periventricular: causa o casualidad

Marta Ruiz Sánchez, Ana Abenza Lasso de la Vega, María Ángeles Cuenca Alcaraz, Marta Gutiérrez García, Yolanda Álvarez García, José García Martí

Testotoxicosis en un varón de 4 años

Lucía Sentchordi Montané, Nerea Itza Martín, María Cantero Pacheco, Luyi Zeng Zhang, Lourdes Romero Moreno, Isabel González Casado, Ángel Campos Barros

Pubertad precoz autolimitada

Laura García Fernández, Lucía Carrascón González-Pinto, Marina Mora Sitja, María Sanz Fernández, Laura Oliva García, Amparo Rodríguez Sánchez

Telarquia precoz: cuando la respuesta está en lo simple

Aracelis Margarita Sánchez de Valdés

Pubertad precoz asociada a hamartoma hipotalámico

José Andrés Martínez García, Antonio de Arriba Muñoz, Marta Ferrer Lozano, Ana Martín Costa

TALLA BAJA

Más allá de la talla: el impacto del estudio genético en el crecimiento

Mónica Expósito Raspeño, María Ortiz Santamaría, Verónica Sánchez Escudero, Amparo González Vergaz

Talla baja familiar, genética incierta

María Ortiz Santamaría, Verónica Sánchez Escudero, Mónica Expósito Raspeño, Amparo González Vergaz

Fenotipo peculiar en un paciente con talla baja

Ana Portela Liste, Inés García de Pablo, Cristina Díaz Martín, Cristina Ontoria Betancort

Hipofosfatasia: diagnóstico familiar gracias a un caso pediátrico

Ana Abenza Lasso de la Vega, Marta Ruiz Sánchez, Eva González Olivas, Marta Gutiérrez García, José García Martí, Yolanda Álvarez García, M.^a de los Ángeles Cuenca Alcaraz

Talla baja secundaria a síndrome de resistencia al factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1

Julia Araújo de Castro, Aránzazu Escribano Muñoz, María José Romero Egea, José María Martos Tello, Sara de Murcia Lemauviel

Si no da la talla, a investigar lo que falla. A propósito de un caso

Candela Oliva González-Conejero, Lucía Sentchordi Montané

Talla baja disarmónica

Laura Oliva García, Laura García Fernández, María Sanz Fernández

Es para mí una gran satisfacción presentaros este libro, que recoge de forma muy didáctica el contenido impartido en el XXX Curso de Actualización en Endocrinología Pediátrica de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, así como los resúmenes de los casos clínicos expuestos por el alumnado.

Ya son 30 las ediciones del curso, anteriormente denominado curso de posgrado y actualmente curso de actualización, y sigue teniendo el mismo éxito, o más, que cuando yo mismo participé como alumno en las primeras ediciones. Como miembro de la junta directiva, he tenido el orgullo de participar en las tres últimas ediciones y he podido comprobar el enorme esfuerzo que lleva a cabo nuestra sociedad para llevar a buen término este momento de docencia dedicado a los profesionales más jóvenes, que, a su vez, favorece el contacto entre los alumnos y los docentes, verdaderos maestros de nuestra profesión. Por este motivo, quisiera agradecer de antemano a los miembros de la junta directiva la labor de organización de estos encuentros y la confianza depositada en mi persona para la organización de la edición presente. Asimismo, aprovecho la ocasión para agradecer a los miembros de las juntas directivas anteriores por haber logrado mantener el nivel de los cursos y permitir que llegásemos a la 30.^a edición.

El tema elegido para la ocasión gira en torno a las técnicas de laboratorio, de enorme importancia en nuestra especialidad para poder llevar a cabo diagnósticos de precisión y tratamientos acertados. En nuestra sociedad, destacados miembros se han mostrado como verdaderos expertos, poniendo en valor la importancia del conocimiento en esta área. En el primer bloque se repasan los conceptos básicos en las técnicas de determinaciones hormonales bioquímicas y en técnicas de estudios genéticos. En los subsiguientes bloques se repasan dos temas en los cuales las determinaciones hormonales y genéticas son fundamentales para el diagnóstico: la pubertad precoz y la talla baja. Con esto pretendemos que el alumnado sea capaz de entender la relación estrecha entre el laboratorio y la clínica, y cómo conociendo el funcionamiento del primero se pueden solucionar dudas y problemas que pueden surgir en la práctica clínica diaria.

Cabe decir que el curso se ha llevado a cabo de una manera totalmente práctica, con presentaciones teóricas breves, apoyadas por los excelentes casos clínicos de los alumnos. La mayor parte del tiempo se ha dedicado a la discusión y el debate sobre el contenido de los casos y la relación con el temario presentado.

Para finalizar, quisiera agradecer a los alumnos que han acudido al curso por su entusiasmo y deseo de participación, a los ponentes por el enorme esfuerzo que supone preparar una jornada como ésta y por la realización del manuscrito para que todos vosotros lo podáis consultar en este libro, al laboratorio Pfizer por su ayuda, sin la cual no sería posible presentaros este material, y a todo el personal del grupo Pacífico que ha participado en la organización del evento y en la preparación de la publicación de este libro.

Espero que podáis aprovechar este material que ponemos a vuestra disposición, aunque estoy convencido de que no será el último y de que vendrán muchos más.

Dr. Jacobo Pérez Sánchez

*Coordinador del XXX Curso de Actualización
en Endocrinología Pediátrica*

El laboratorio hormonal e inmunológico en endocrinología

Marina Giralt Arnaiz

Bioquímica clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción

El laboratorio clínico tiene un papel muy importante en el diagnóstico de las patologías endocrinas. El diagnóstico molecular ha experimentado un gran avance en este campo y desempeña un papel cada vez más importante, pero las determinaciones hormonales, junto con las pruebas funcionales, siguen siendo imprescindibles para el diagnóstico y el tratamiento de algunos trastornos de origen endocrino.

Por ello, es esencial comprender las indicaciones y las limitaciones de las diversas técnicas utilizadas en el laboratorio. También es fundamental conocer los factores que pueden influir en los resultados hormonales, como el ritmo circadiano, la pulsatilidad, la edad, el sexo, el ciclo menstrual u otros factores, como el ejercicio físico, el estrés o la dieta.

El proceso analítico en un laboratorio clínico incluye la fase preanalítica, analítica y postanalítica, cada una de las cuales contribuye a la calidad final de los resultados^{1,2}. La mayoría de los factores que potencialmente afectan a la calidad de las mediciones hormonales se introducen en la fase preanalítica, es decir, antes de que el laboratorio realice el análisis.

Durante la medición de las hormonas, las reacciones cruzadas con moléculas presentes en la muestra que presentan los mismos epítomos o similares a los del analito deseado pueden afectar a los inmunoensayos³. En la fase postanalítica, la adecuación de los intervalos de referencia y los valores discriminantes con respecto al método analítico específico utilizado es de suma importancia.

Fase preanalítica

Es la fase más crítica del proceso, ya que es donde se producen un mayor número de errores². En la fase preanalítica pueden diferenciarse dos etapas: una primera extralaboratorio (fase prepreanalítica) y una segunda dentro del laboratorio.

La extralaboratorio comprende la fase desde la solicitud de las pruebas por parte del médico, la preparación del paciente, la toma de muestra y el transporte de los especímenes hasta el laboratorio. La recepción, la conservación y la preparación de ésta para su análisis posterior corresponde a la segunda etapa, la que se produce dentro del laboratorio.

En la primera etapa es crucial que el médico solicite las pruebas adecuadas. Para ello se pueden implantar estrategias como la crea-

ción de perfiles especiales para situaciones clínicas concretas, el establecimiento de intervalos de tiempo para la repetición de una medición o la creación de pruebas reflejas en función de los resultados obtenidos. Además, es imprescindible que el paciente reciba las condiciones previas requeridas para su análisis. El ayuno, la medicación, el ejercicio previo o el biorritmo pueden afectar a la calidad final de los resultados hormonales. Además, cuando la obtención del espécimen la realice el propio paciente, también es importante que éste reciba las instrucciones necesarias para que la recogida sea adecuada.

Uno de los factores más importantes que pueden afectar a la veracidad de los resultados es la hora de la extracción de las muestras. Se debe tener en cuenta que algunas hormonas, como el cortisol y la testosterona, están sometidas a fuertes ritmos circadianos, valores máximos a las 8:00 horas y mínimos a las 20:00 horas⁴. Otras hormonas, como el estradiol, no exhiben un ritmo circadiano, pero cambian durante las distintas fases del ciclo menstrual. Por este motivo, en el caso del estradiol, la obtención de la muestra debe realizarse en la fase folicular temprana del ciclo menstrual en mujeres en edad fértil.

Otros factores que pueden afectar a la calidad final de los resultados son tomas de muestras incorrectas por parte del paciente, como, por ejemplo, una recogida de orina de 24 horas incompleta para medir el cortisol libre en la orina o la recogida de saliva para la medida del cortisol salival en un horario distinto al indicado por el clínico. Estos factores alteran significativamente el resultado final y pueden conllevar errores de interpretación.

Fase analítica

Abarca todos los procesos relacionados con la medida de la magnitud que se estudia. Es en la que menor porcentaje de errores se producen gracias a las estrategias desarrolladas

en cuanto a control de la calidad y automatización.

El método de medida más común para la medición de las hormonas es el inmunoanálisis quimioluminiscente, que se basa en la reacción entre un antígeno y un anticuerpo, y el uso de un marcador quimioluminiscente acoplado a uno de los componentes del ensayo. Una vez formada la unión, se añade un sustrato químico que induce la reacción de quimioluminiscencia. La reacción genera una luz que puede medirse con un luminómetro y cuantificar de ese modo la cantidad de analito presente en la muestra.

Los inmunoanálisis quimioluminiscentes presentan elevada sensibilidad y elevada especificidad, y permiten la medición de una amplia gama de concentraciones del analito sin necesidad de múltiples diluciones. Además, son reacciones rápidas y se pueden instalar en equipos completamente automatizados, lo que permite la medición de un elevado número de muestras de forma rápida y con bajo coste. Pese a ello, presentan limitaciones analíticas con repercusiones clínicas importantes, y las reacciones cruzadas son las limitaciones más importantes y el mayor factor de confusión⁵. Estas interferencias conducen a falsos positivos o falsos negativos y pueden tener consecuencias adversas para el paciente.

La reactividad cruzada en un inmunoensayo se refiere a la capacidad de un anticuerpo utilizado en el ensayo para unirse, de manera no específica, a un antígeno o molécula que es similar, pero no idéntica al analito objetivo. Esta molécula puede ser endógena o exógena. Gracias al esfuerzo de los fabricantes de las pruebas de laboratorio, las interferencias con moléculas endógenas cada vez son menos frecuentes. La mayoría de las interferencias que se detectan suelen deberse a la presencia de fármacos o sustancias exógenas de estructura muy similar o igual que el

analito que queremos analizar. Son ejemplo claro los suplementos de testosterona con el método de la testosterona, los preparados de insulina con algunos procedimientos de medida de la insulina⁶, algunos glucocorticoides con el método del cortisol, el pegvisomant con el método de la hormona de crecimiento o el exemestano con el método de la androstendiona.

La reactividad cruzada suele expresarse como un porcentaje, indicando el grado en el que el anticuerpo se une al compuesto interferente. Cada fabricante trabaja con sus propios anticuerpos, lo que conduce a interferencias de distinto grado en función del analizador utilizado, y puede haber diferencias importantes entre ellos. Por esta razón, es de suma importancia que tanto el facultativo del laboratorio como el clínico conozcan bien los métodos de medida con los que trabajan para interpretar de forma adecuada los resultados.

El método de referencia para la mayoría de las hormonas esteroideas es la cromatografía líquida acoplada a un espectrómetro de masas en tándem (HPLC-MS/MS). Se trata de una potente técnica analítica que permite superar las limitaciones de los inmunoensayos en la gran mayoría de escenarios clínicos. Por un lado, no es susceptible de interferencias por analitos de estructura similar y, por otro, es capaz de cuantificar moléculas en baja concentración⁷. Por otro lado, presenta limitaciones que, por el momento, paralizan su introducción masiva en los laboratorios clínicos: preparación previa de las muestras, tiempos de análisis largos, metodología de mayor complejidad, menor capacidad de carga de trabajo y elevado coste instrumental.

Existen situaciones clínicas en las que la espectrometría de masas presenta mayor interés y ya se empieza a instaurar en algunos laboratorios. Un ejemplo de ello es la medida del estradiol en concentraciones bajas

para evaluar pacientes con cáncer de mama tratados con inhibidores de la aromatasas, hombres y mujeres ancianos, niños y niñas prepúberes o pacientes con pubertad precoz (central, periférica o mixta). Otro ejemplo es la medida de la testosterona para el seguimiento de pacientes con cáncer de próstata sometidos a castración química, en la adolescencia para la evaluación de la pubertad temprana o tardía o durante la evaluación de la minipubertad en varones^{8,9}.

Otra problemática de las mediciones hormonales es la falta de estandarización de los ensayos. La mayoría de ellos no están estandarizados, lo que conlleva el uso de valores de referencia propios para cada método de medida y fabricante. Un ejemplo claro de falta de estandarización y de resultados no comparables entre métodos de medida es el caso de la hormona paratiroidea con métodos de segunda generación o el análisis de los esteroides sexuales. En el lado opuesto, nos encontramos con la medida de la hemoglobina glucosilada, la cual sí está estandarizada. La estandarización permite mejorar la precisión y la fiabilidad de los resultados.

El efecto *hook* o efecto prozona es un efecto inmunológico que se produce cuando el analito que se va a analizar se encuentra en concentraciones extremadamente altas y se saturan los anticuerpos de captura o detección. Ello conduce a falsos negativos o resultados de baja precisión. Si bien se trataba de una limitación de los inmunoensayos, actualmente es muy poco frecuente o incluso inexistente en la práctica habitual del laboratorio clínico, debido a la mejora de los inmunoanálisis.

Fase postanalítica

Incluye la revisión de los resultados por parte del facultativo, el aviso de los valores alarmantes, la elaboración del informe analítico, el envío al médico solicitante y la interpretación de los resultados.

Anteriormente, la mayoría de los errores que se producían en esta fase se debían a la transcripción manual de resultados. Esto se ha solventado con el uso de sistemas informáticos, aunque todavía existen técnicas en el laboratorio de hormonas que requieren la transcripción manual, como es el caso de la actividad de renina medida por radioinmunoensayo.

La elaboración de un informe adecuado es de suma importancia para que el médico interprete correctamente los resultados. Dentro del informe, es crucial que los valores de referencia o valores de decisión clínica hayan sido seleccionados cuidadosamente. En el caso de las determinaciones hormonales, hay que estratificar siempre que sea necesario por edad, sexo, ciclo menstrual, estado menopáusico u hora de recogida de la muestra¹⁰. Es muy importante que el informe sea claro y con una buena descripción de la interpretación, sobre todo en pruebas como la macroprolactina¹¹.

La creación de perfiles para pruebas funcionales ayuda a integrar todos los resultados en un mismo informe del laboratorio y hace que la interpretación sea más fácil.

Técnicas del laboratorio en el estudio de la pubertad precoz

La pubertad precoz se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en la niña y de los 9 en el niño. Se puede clasificar según su origen en central, el 90% de los casos, o periférica. La pubertad precoz central se debe a la activación del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal, mientras que la pubertad precoz periférica está causada por un aumento de las hormonas responsables del desarrollo puberal (andrógenos o estrógenos) de forma autónoma e independiente del eje. Los tumores y la hiperplasia suprarrenal congénita son causas comunes de pubertad precoz periférica.

El diagnóstico requiere una evaluación clínica, pruebas del laboratorio, pruebas de imagen y, en algunos casos, pruebas genéticas. Las determinaciones hormonales y las pruebas funcionales son clave para diferenciar el origen de la pubertad.

A continuación, se detallarán las pruebas bioquímicas utilizadas para el estudio de la pubertad precoz.

Hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante

Concentraciones elevadas de estas hormonas son sugestivas de pubertad precoz central.

La secreción de estas dos hormonas es pulsátil, por lo que los niveles pueden fluctuar significativamente en el transcurso de unas pocas horas o días. Por ello, se deben realizar mediciones seriadas para corroborar los resultados.

Estas dos hormonas se miden de forma rutinaria en el laboratorio por quimioluminiscencia. Aunque la sensibilidad es superior a la que se conseguía con el radioinmunoensayo, todavía no es lo suficientemente sensible para situaciones en las que las concentraciones de estas hormonas son muy bajas, particularmente en prepúberes y en pacientes con pubertad precoz. La HPLC-MS/MS consigue mejorar la sensibilidad y la especificidad respecto los inmunoensayos, pero todavía no es una práctica habitual en el laboratorio clínico actual.

Esteroides sexuales

Las concentraciones de testosterona y estradiol se encuentran elevadas en los casos de pubertad precoz.

Estas dos hormonas se miden por quimioluminiscencia. Los métodos actuales no consi-

guen la suficiente sensibilidad para medir las concentraciones de estradiol y testosterona en concentraciones bajas, especialmente en etapas tempranas de la pubertad. Algunos laboratorios han empezado a usar métodos basados en la espectrometría de masas para medir de forma adecuada las concentraciones de estas hormonas en situaciones especiales. Mientras que para la testosterona existe algún método con certificación del *Hormone Standardization Program* (HoSt) y sensibilidad suficiente, para el estradiol no existe ningún método de inmunoanálisis con sensibilidad adecuada ni certificación del HoSt⁹.

Androstendiona y dehidroepiandrosterona

Estos dos andrógenos se sintetizan principalmente en las glándulas suprarrenales y, en menor proporción, en los ovarios y los testículos. Son precursores de la testosterona y los estrógenos.

En la pubertad precoz, se pueden observar concentraciones elevadas de andrógenos como parte de la activación prematura del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal o por la sobreproducción de esteroides sexuales desde la glándula suprarrenal o las gónadas.

Concentraciones de estos andrógenos muy elevadas respecto a otros andrógenos son sugestivas de pubertad precoz periférica de causa suprarrenal. En la pubertad precoz central, ambas hormonas suelen estar dentro del intervalo de referencia.

Test de estimulación de la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante con hormona liberadora de gonadotropinas (test LUFORAN)

Es de utilidad para explorar la secreción de gonadotropinas hipofisarias en el hipopituitarismo, el estudio del hipogonadismo y en los trastornos de la pubertad en la amenorrea, entre otros.

En el contexto de los trastornos de la pubertad, permite diferenciar la pubertad precoz central de la periférica. Aunque no existe un punto de corte bien establecido, un pico de hormona luteinizante de 5-7 U/L o el cociente hormona luteinizante/hormona foliculoestimulante a los 20-30 minutos después del estímulo mayor de 0,6-1 es sugestivo de pubertad precoz central¹².

Técnicas del laboratorio en el estudio de la talla baja

La talla baja y la desaceleración del crecimiento son motivos de consulta comunes en pediatría. La evaluación del eje hormona del crecimiento (GH)-factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-1) son parte inicial de la evaluación¹³.

Las pruebas de estimulación de la GH son útiles para diagnóstico del déficit de GH, aunque no es necesario realizarlas cuando exista una alta sospecha de un diagnóstico alternativo que justifique la talla baja del paciente. Todas ellas deben realizarse en ayuno. Las pruebas de estimulación que más se utilizan actualmente incluyen la prueba del ejercicio, la prueba de tolerancia a la insulina y las pruebas que utilizan glucagón, arginina, clonidina y levodopa. La prueba de tolerancia a la insulina, aunque está considerada el método de referencia, tiene riesgo de hipoglucemia grave. La prueba de la estimulación de la GH mediante el ejercicio es segura y de bajo coste, pero presenta una alta tasa de falsos positivos de déficit de GH por ejercicio insuficiente.

Para diagnosticar un déficit de GH es necesaria la falta de respuesta a dos estímulos. Pero, si hay una alta sospecha de déficit de GH, una sola prueba puede ser suficiente. Una respuesta suficiente de GH en una prueba suele descartar el déficit de GH en la mayoría de los casos. Se ha establecido en consenso que el pico de respuesta mínimo que debe obtenerse es de 10 ng/mL para considerar

una respuesta positiva. De todas formas, existen pacientes con déficit real de GH que son capaces de estimular por encima de los puntos establecidos.

Somatotropina u hormona del crecimiento

Al secretarse de forma pulsátil, los valores basales no suelen ser informativos para el diagnóstico del déficit de GH. Para ello es necesario medir las concentraciones de IGF-1 y la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3), y realizar pruebas de estimulación.

Factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I

De todos los factores de crecimiento similares a la insulina, el IGF-1 es el que mejor se correlaciona con el estado secretor de GH en la vida posnatal.

Al tratarse de una magnitud que presenta gran variación de valores en función de la edad y el sexo, se recomienda expresar los resultados como una puntuación de desviación estándar. El sistema de puntuación de desviación estándar expresa el número de desviaciones estándar en que un dato se sitúa por encima o por debajo de la media o la mediana de la población de referencia¹⁴.

Por otro lado, los valores de IGF-1 correlacionan más estrechamente con los cambios hormonales y el desarrollo puberal que con la edad y el sexo, sobre todo en niños con déficit de GH y retraso del desarrollo. Por ello, existe la necesidad de disponer de valores de referencia según el estadio puberal de Tanner. Actualmente son muy pocos los fabricantes que aportan valores de referencia según el desarrollo puberal, por la complejidad que supone obtenerlos.

Respecto al procedimiento de medida, no existe método de referencia para la medi-

ción de la concentración de IGF-1 en suero. La mayoría de los laboratorios usa ensayos de quimioluminiscencia con sensibilidad suficiente para medir el IGF-1 en concentraciones bajas. La medida del IGF-1 no está estandarizada y los resultados cuantitativos (sí los expresados en puntuación de desviación estándar) no son intercambiables entre laboratorios.

Proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina

Es la proteína transportadora más importante de los factores de crecimiento similar a la insulina. Sus concentraciones contribuyen al diagnóstico de patologías relacionadas con el crecimiento. Concentraciones bajas de IGF-1 y IGFBP-3 aumentan la probabilidad de déficit de GH, aunque concentraciones bajas de IGF-1 ya son suficientes para iniciar la sospecha diagnóstica.

Por tanto, la IGFBP-3 es una herramienta complementaria para el diagnóstico del déficit de GH en la mayoría de los casos¹⁵. Adquiere mayor relevancia en niños < 3 años, en quienes la IGFBP-3 está considerada un biomarcador más confiable que el IGF-1. Por otro lado, concentraciones bajas de IGF-1, junto con concentraciones de IGFBP-3 dentro del intervalo de referencia o superior a éste, hacen sospechar un defecto genético de IGF-1.

La IGFBP-3 también se mide por inmunoanálisis automatizados. Al igual que en el IGF-1, el método no está estandarizado. Los valores de referencia también varían según el sexo y la edad, y lo adecuado sería que estuvieran estratificados por estado puberal.

Bibliografía

1. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 829-33.

2. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 750-9.
3. Ceacero-Marín D, García-de la Rosa G, Martí Martínez A, Vicente LC, Juárez López E, Lope-Martínez A. Interferencias analíticas en el laboratorio clínico y su impacto en la precisión diagnóstica. *Rev Med Lab* 2023; 4: 93-105.
4. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589-98.
5. Haddad RA, Giacherio D, Barkan AL. Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations. *Clin Diabetes Endocrinol* 2019; 5: 12.
6. Dayaldasani A, Rodríguez Espinosa M, Ocón Sánchez P, Pérez Valero V. Cross-reactivity of insulin analogues with three insulin assays. *Ann Clin Biochem* 2015; 52: 312-8.
7. Taylor AE, Keevil B, Huhtaniemi IT. Mass spectrometry and immunoassay: How to measure steroid hormones today and tomorrow. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: D1-12.
8. French D. Clinical utility of laboratory developed mass spectrometry assays for steroid hormone testing. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab* 2023; 28: 13-9.
9. Casals G, Ferrer Costa R, Urgell Rull E, Escobar-Morreale HF, Argente J, Sessmilo G, et al. Recomendaciones para la medición de esteroides sexuales en la práctica clínica. Documento de posicionamiento SEQCML/SEEN/SEEP. *Adv Lab Med* 2023; 4: 61-9.
10. Plebani M. Harmonizing the post-analytical phase: Focus on the laboratory report. *Clin Chem Lab Med* 2024; 62: 1053-62.
11. Biagetti B, Ferrer Costa R, Alfayate Guerra R, Álvarez García E, Berlanga Escalera E, Casals G, et al. Macroprolactin: from laboratory to clinical practice. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2022; 69: 63-9.
12. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995; 127: 40-6.
13. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a Growth Hormone Research Society international perspective. *Horm Res Paediatr* 2019; 92: 1-14.
14. Granada Ybern ML, Audí Parera L, Leis Sestayo A, Alfayate Guerra R, Aniel Quiroga Á, Álvarez García E, et al; Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Factors to manage for interpreting insulin-like growth factor 1 (IGF-1) serum levels. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5: 51-8.
15. Kayemba-Kay's S, Epstein S, Hindmarsh P, Burguet A, Ingrand P, Hankard R. Does plasma IGF-BP3 measurement contribute to the diagnosis of growth hormone deficiency in children? *Ann Endocrinol (Paris)* 2011; 72: 218-23.

El laboratorio genético en endocrinología

Antonio F. Martínez Monseny

Pediatra y genetista clínico. Facultativo especialista en el Servicio de Genética Clínica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Los estudios genéticos en endocrinología pediátrica han revolucionado la manera en que entendemos y abordamos diversas patologías endocrinas en niños. Estos estudios permiten identificar alteraciones genéticas que subyacen a diversas condiciones clínicas y proporcionan una base sólida para el diagnóstico, el tratamiento y el asesoramiento genético. En este resumen se abordarán los principales estudios genéticos básicos, sus indicaciones y limitaciones, así como los estudios recomendados para diversas sospechas clínicas en endocrinología pediátrica.

La importancia de tener una sospecha diagnóstica específica en la dirección de los estudios genéticos radica en la eficiencia y la precisión del diagnóstico. Cuando existe una sospecha clínica concreta, como un síndrome conocido o un trastorno genético específico, se pueden solicitar estudios genéticos dirigidos que se ajusten a las características esperadas de la condición. Esto permite obtener resultados más rápidos y específicos, y evita la realización de pruebas innecesarias. En contraste, cuando no se cuenta con una sospecha diagnóstica clara, se deben optar por estudios genéticos más amplios, como el array de hibridación genómica comparativa (array-CGH) o la secuenciación de exoma o genoma, en función del centro y sus recursos. Estos enfoques amplios permiten una evalua-

ción integral del genoma, facilitan la identificación de mutaciones o variaciones en el número de copias que podrían no ser evidentes en estudios más específicos y proporcionan una mayor probabilidad de detectar alteraciones genéticas en ausencia de una hipótesis diagnóstica concreta. Así, la selección adecuada del tipo de estudio genético optimiza los recursos y mejora la precisión del diagnóstico.

Es importante formar y capacitar a los endocrinólogos en genética para conocer las diferentes técnicas de diagnóstico genético, con indicaciones y sus limitaciones, para optimizar los recursos, y mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes.

Estudios genéticos básicos

Cariotipo

El cariotipo es una técnica fundamental que permite el análisis del número y la estructura de los cromosomas. Se basa en la observación de los cromosomas en metafase, cuando están más condensados y visibles bajo el microscopio.

Indicaciones

Se utiliza para detectar aneuploidías (número anormal de cromosomas), como el síndrome

de Down (trisomía 21), el síndrome de Turner (monosomía X) y el síndrome de Klinefelter (XXY). También es útil para identificar reordenamientos estructurales de los cromosomas, como deleciones o duplicaciones grandes.

Limitaciones

El cariotipo tiene una resolución limitada y puede no detectar alteraciones cromosómicas pequeñas o desequilibradas. Además, no identifica mutaciones puntuales ni alteraciones en regiones específicas no visibles en el cariotipo.

Hibridación *in situ* fluorescente (FISH)

La FISH permite la detección de secuencias específicas de ADN en los cromosomas usando sondas fluorescentes. Se puede aplicar para identificar cambios en números de cromosomas (como en aneuploidías) o detectar reordenamientos cromosómicos específicos.

Indicaciones

Es especialmente útil para confirmar diagnósticos en enfermedades con alteraciones cromosómicas conocidas, como el síndrome de Down, la deleción 22q11 o la región SRY del cromosoma Y, y, sobre todo, cuando se sospechen mosaicos. También se usaba para detectar microdeleciones y microduplicaciones que no son visibles con el cariotipo estándar.

Limitaciones

La FISH está limitada a las regiones del genoma para las que se tienen sondas específicas. No proporciona información sobre el genoma completo ni sobre alteraciones no específicas de las sondas utilizadas.

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)

La MLPA es una técnica que permite la detección simultánea de múltiples regiones del ADN para identificar pérdidas o ganancias de material genético, como en deleciones o duplicaciones. Utiliza una combinación de

sondas específicas para amplificar regiones específicas del ADN.

MS-MLPA: es una técnica específica de metilación de MLPA que sirve para detectar deleciones, duplicaciones y alteraciones de metilación de síndromes por impronta.

Indicaciones

Es útil en el diagnóstico de síndromes con alteraciones en varias regiones del genoma, como el síndrome de deleción 22q11 y la distrofia muscular. También se aplica para evaluar cambios en la metilación del ADN, como en el síndrome de Prader-Willi.

Limitaciones

La MLPA tiene una resolución limitada en comparación con técnicas más avanzadas, como el array-CGH. No puede detectar mutaciones puntuales ni proporcionar información sobre variaciones en el número de copias en regiones no evaluadas por las sondas.

Array de hibridación genómica comparativa

El array-CGH permite el análisis del genoma completo para identificar variaciones en el número de copias de ADN con una alta resolución. Compara el ADN del paciente con un ADN de referencia para detectar ganancias o pérdidas en regiones del genoma. El array-CGH 60k es el más utilizado en la práctica diaria.

Indicaciones

Se utiliza para diagnosticar síndromes genéticos con alteraciones en el número de copias del ADN que no son evidentes con el cariotipo convencional. Es útil en la evaluación de trastornos del neurodesarrollo, como el síndrome de Williams o el síndrome de deleción 22q11, y de trastornos por talla baja.

Limitaciones

Aunque tiene una alta resolución, el array-CGH no detecta mutaciones puntuales ni

alteraciones en secuencias específicas de ADN. También puede encontrar variaciones sin significado clínico claro (variantes de significado incierto).

Secuenciación Sanger

La secuenciación Sanger es una técnica de secuenciación de ADN que permite la determinación precisa de la secuencia de nucleótidos en una región específica del genoma. Se considera la técnica de secuenciación clásica.

Indicaciones

Es ideal para la confirmación de mutaciones conocidas en genes específicos o para la secuenciación de regiones concretas del genoma en busca de mutaciones puntuales, como en enfermedades monogénicas con mutaciones recurrentes. Es útil para validar mutaciones encontradas por secuenciación de nueva generación (NGS) y para segregar en familiares mutaciones conocidas.

Limitaciones

La secuenciación Sanger no es práctica para analizar grandes regiones del genoma o para la identificación de variaciones en el número de copias. Es costosa y menos eficiente para estudios de gran escala.

Secuenciación de nueva generación

La NGS permite la secuenciación masiva y paralela de millones de fragmentos de ADN, lo que permite una cobertura extensiva del genoma. Existen dos enfoques principales: secuenciación del exoma (que se centra en las regiones codificantes del ADN) y secuenciación del genoma completo (que incluye tanto regiones codificantes como no codificantes). Dentro del exoma podemos diferenciar:

- Exoma clínico: si son exones y regiones colindantes de genes conocidos.
- Exoma completo: si son exones y regiones colindantes de todos los genes.

Indicaciones

La secuenciación del exoma es útil para identificar mutaciones en genes que codifican proteínas, mientras que la secuenciación de genomas completos ofrece una visión más completa del ADN y puede identificar mutaciones en regiones no codificantes. Ambos enfoques son aplicables en el diagnóstico de enfermedades genéticas minoritarias y complejas, y se convierten en la primera aproximación de muchos signos clínicos a estudio.

Limitaciones

La NGS puede generar una gran cantidad de datos, lo que requiere un análisis bioinformático extensivo. Además, puede detectar variantes de significado incierto y no siempre proporciona información clínica inmediata.

Estudios genéticos en función de la sospecha clínica

Síndrome de Turner

Estudio recomendado

- Cariotipo: es el primer paso para confirmar la presencia de la monosomía X (45,X). El cariotipo permite detectar la ausencia total o parcial del cromosoma X.
- FISH: puede utilizarse en algunos casos para confirmar la monosomía X o detectar mosaicismo.

Limitaciones

El cariotipo puede no detectar mosaicos o pequeñas deleciones en el cromosoma X.

Síndrome de Klinefelter

Estudio recomendado

- Cariotipo: se utiliza para confirmar la presencia de un cromosoma X adicional (47,XXY). Este estudio es fundamental para el diagnóstico.

- FISH: puede ayudar a confirmar la presencia de un cromosoma X adicional en casos con mosaico.

Limitaciones

Las técnicas de cariotipado y FISH pueden no detectar todas las formas de mosaicismo.

Síndrome de Silver-Russell

Estudio recomendado

MS-MLPA: evaluación de las deleciones y alteraciones por improntas genéticas que causan este síndrome.

Limitaciones

No todas las alteraciones pueden ser detectadas por estas técnicas y la interpretación de los resultados puede ser compleja. Es necesaria una muestra de los progenitores para descartar una disomía uniparental.

Delección 22q11 (síndrome de DiGeorge)

Estudio recomendado

Array-CGH 60k: técnica estándar utilizada para confirmar la presencia de la delección 22q11.2 en esta región.

Limitaciones

Las técnicas pueden no detectar variaciones de tamaño pequeño o mosaicos.

Síndrome de Williams

Estudio recomendado

Array-CGH: técnica estándar para identificar la delección 7q11.23 en el genoma completo.

Limitaciones

Las pruebas pueden no detectar variaciones menores o reordenamientos complejos.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Estudio recomendado

- Secuenciación Sanger o NGS: para identificar mutaciones en el gen *CYP21A2*, que es el más comúnmente afectado en esta condición.

- Array-CGH: puede ser útil si hay sospecha de alteraciones más amplias en el genoma.

Limitaciones

La secuenciación puede no detectar todas las variantes de mutación, especialmente en casos con variaciones complejas.

Síndrome de Noonan

Estudio recomendado

NGS: panel de genes de rasopatías donde estén incluidos el gen *PTPN11* y el resto de genes implicados en esta patología.

Limitaciones

Hay fenotipos solapantes con síndrome de Noonan por lo que es importante un buen diagnóstico diferencial con Síndrome de Turner, entre otros.

Talla baja

Estudio recomendado

- Cariotipo: para descartar síndromes cromosómicos que pueden afectar al crecimiento.

- Array-CGH 60k: para detectar deleciones o duplicaciones que causen talla baja sindrómica.

- NGS: para investigar posibles mutaciones en genes asociados con el crecimiento y el desarrollo. A veces hay que descartar mosaicos como en el síndrome de Cornelia de Lange.

Limitaciones

No siempre se encuentran causas genéticas claras y puede ser necesario un enfoque multidisciplinario.

Anomalías del desarrollo sexual

Estudio recomendado

- Cariotipo: para identificar condiciones como el síndrome de Turner, el síndrome de Klinefelter o alteraciones en los cromosomas sexuales.
- FISH SRY: para detectar la presencia del cromosoma Y.
- NGS o secuenciación Sanger: para identificar mutaciones en genes específicos asociados con disgenesias gonadales u otras anomalías del desarrollo sexual, como el síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

Limitaciones

Los cariotipos pueden no detectar anomalías en la estructura de los cromosomas sexuales que no afecten al número total de cromosomas.

La NGS proporciona una visión más amplia, pero la interpretación puede ser compleja y requerir un análisis detallado del contexto clínico.

Alteraciones del metabolismo fosfocálcico

Estudio recomendado

- NGS: para identificar mutaciones en genes relacionados con el metabolismo del calcio y el fósforo, como el gen receptor de la vitamina D (*VDR*), *CYP27B1* (hidroxilasa renal) y genes asociados con el hiperparatiroidismo primario.
- Array-CGH: puede ser útil si hay sospecha de alteraciones genéticas más amplias que afecten a la regulación del metabolismo fosfocálcico.

Limitaciones

Los estudios genéticos pueden no identificar todos los problemas metabólicos, especial-

mente si el trastorno está causado por factores ambientales o no genéticos.

Hiperinsulinismo congénito

Estudio recomendado

- NGS: para identificar mutaciones en genes asociados con el hiperinsulinismo, como el gen *ABCC8* (que codifica para el canal de potasio dependiente del trifosfato de adenosina) y el gen *KCNJ11*.
- Array-CGH: puede ser útil para detectar posibles variaciones en el número de copias en genes relacionados.

Limitaciones

La variabilidad en la presentación clínica puede complicar la interpretación de los resultados y puede ser necesario realizar un análisis extensivo de varios genes.

Obesidad

Estudio recomendado

- NGS: para identificar mutaciones en genes asociados con la obesidad, como el gen *LEP* (leptina) y el gen *MC4R* (receptor de melanocortina 4).
- MS-MLPA Prader-Willi: para descartar deleciones y alteración de impronta de este síndrome.
- Array-CGH: puede ser útil en casos en los que hay una sospecha de alteraciones en el número de copias o variaciones estructurales en el genoma que contribuyen a la obesidad.

Limitaciones

La obesidad es una condición multifactorial y los resultados genéticos pueden no explicar completamente la etiología del trastorno. Es importante considerar también factores ambientales y de estilo de vida.

Hirsutismo

Estudio recomendado

- NGS: para investigar posibles mutaciones en genes relacionados con el hirsutismo, como el gen *AR* (receptor de andrógenos) en casos sospechosos de síndrome de insensibilidad a los andrógenos.
- Secuenciación Sanger: puede utilizarse para confirmar mutaciones específicas en genes conocidos relacionados con el hirsutismo.

Limitaciones

Al igual que con otros trastornos endocrinos, el hirsutismo puede tener múltiples causas, incluyendo factores hormonales y ambientales, y los estudios genéticos pueden no proporcionar una respuesta completa.

Estudios funcionales

Estudios funcionales: son clave para entender cómo las variantes genéticas (sobre todo variantes de significado incierto) y los cambios epigenéticos influyen en las enfermedades, ayudando en el desarrollo de tratamientos personalizados.

- RNA-seq se utiliza para analizar la expresión génica y las variantes que afectan el transcriptoma. Ofrece información detallada sobre la expresión de genes codificantes y no codificantes, aunque tiene limitaciones de costos y complejidad.
- Estudios epigenéticos se centran en la regulación de la expresión génica mediante la metilación del ADN, modificaciones de histonas, y ARN no codificantes.
- Otros ensayos funcionales, como Western blot, ensayos de splicing y edición genética con CRISPR, son esenciales para validar los efectos de las variantes genéticas a nivel funcional.

Conclusión

Los estudios genéticos en endocrinología pediátrica ofrecen herramientas poderosas para el diagnóstico y el tratamiento de una variedad de trastornos. Cada técnica tiene sus propias ventajas y limitaciones, y la selección del estudio adecuado depende de la sospecha clínica y el contexto del paciente. La combinación de técnicas básicas, como el cariotipo, la FISH, la MLPA y el array-CGH, con métodos más avanzados, como la NGS, permite una evaluación detallada y precisa de las alteraciones genéticas. La elección de la técnica adecuada y la interpretación de los resultados deben realizarlas profesionales capacitados y formados que consideren tanto la genética como el contexto clínico para proporcionar un diagnóstico y un tratamiento óptimos.

Bibliografía

1. Hindmarsh PC, Brook CG. Genetics of growth disorders in children. *Endocr Rev* 2001; 22: 423-38.
2. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJ. The enigma of short stature: genetic and endocrine factors. *Eur J Endocrinol* 2007; 157 (Suppl 1): S1-5.
3. Cox GF. Pediatric endocrine disorders: genetic perspectives. *Pediatr Res* 2007; 62: 42-7.
4. Nieman LK. Genetics of pediatric adrenal disorders. *Endocr Dev* 2010; 20: 69-79.
5. De Zegher F, Hochberg Z. Genetic insights into pediatric hypothalamic-pituitary-gonadal axis disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4601-10.
6. Murray PG, Clayton P E. Endocrine effects of genetic conditions in Antonio Federico Martínez Monseny pediatric patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 471-86.
7. Martínez-Monseny AF. Unravelling short stature in pediatrics: the crucial role of genetic perspective. *Transl Pediatr* 2024; 13: 864-8.

Pubertad precoz central

Amaya Vela^{1,2}, Gema Grau¹, Nancy Portillo¹, Itxaso Rica¹

¹*Endocrinología Infantil. Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo). Biobizkaia. CIBERDEM/CIBERER y Endo-ERN*

²*Profesor asociado del Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad del País Vasco (UPV/EHU)*

Introducción

El inicio de la pubertad se produce por la liberación hipotalámica pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Dicho estímulo pulsátil de GnRH va a provocar el aumento de gonadotropinas y hormonas sexuales (estradiol y testosterona), que van a provocar los cambios que acontecen en este período.

Se define la pubertad precoz como la pubertad que comienza antes de 2,5-3 desviaciones estándar de la edad media del inicio puberal para cada sexo; en Europa se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 en niños. Existe, además, el concepto de pubertad adelantada o temprana, cuando el comienzo de la pubertad es entre los 8 y los 9 años en niñas, y entre los 9 y los 10 años en niños.

Conceptualmente, la pubertad precoz se pueden dividir en dos grandes grupos: la pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas (pubertad precoz central) y la pubertad precoz independiente de las gonadotropinas (pubertad precoz periférica). En ocasiones, cuando la pubertad precoz periférica persiste

lo suficiente, puede activar el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y provocar una pubertad precoz mixta.

Pubertad precoz central

La etiología de la pubertad precoz central es múltiple y heterogénea. Incluye causas congénitas y adquiridas, y todas las causas que producen pubertad precoz central culminan con la secreción pulsátil de GnRH hipotalámica y, consecuentemente, con la activación precoz del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (Tabla 1).

El primer signo de inicio puberal en el niño es el aumento del tamaño testicular hasta alcanzar 4 mL de volumen o 2,5 cm de diámetro longitudinal, que debe ser bilateral. El aumento de un único testículo nos debe hacer pensar en la presencia de un tumor. En las niñas, el primer signo de pubertad es la aparición de botón mamario, que puede ser unilateral durante varios meses. En ambos sexos esta situación se acompaña de un aumento del crecimiento estatural y un avance de la maduración ósea (edad ósea superior a 12-18 meses respecto de la cronológica). Es importante conocer que el estirón puberal en las niñas se produce al inicio del desarrollo

Tabla 1. Causas de pubertad precoz central.

| |
|--|
| 1. Congénitas: |
| a. Alteración del sistema nervioso central: <ol style="list-style-type: none"> 1. Hamartoma hipotalámico 2. Quiste aracnoideo, hidrocefalia, microcefalia, craneosinostosis 3. Mielomeningocele 4. Malformación de Arnold-Chiari 5. Neurofibromatosis de tipo 1 (con/sin glioma del nervio óptico) 6. Displasia septoóptica 7. Esclerosis tuberosa |
| b. Sin alteración del sistema nervioso central: <ol style="list-style-type: none"> 1. Genética: <ol style="list-style-type: none"> a. Ganancia funcional de <i>KISS1/KISS1R</i> b. Pérdida funcional de <i>MKRN3</i> y <i>DLK1</i> c. Síndromes genéticos |
| 2. Adquiridas: |
| a. Alteración del sistema nervioso central: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tumores intracraneales: <ol style="list-style-type: none"> a. Hamartomas, germinomas, craneofaringiomas, pinealomas, disgerminomas, meningiomas 2. Ataques: <ol style="list-style-type: none"> a. Infecciones, infiltraciones, irradiación, accidentes cerebrovasculares, traumatismos, parálisis cerebral |
| b. Sin alteración del sistema nervioso central: <ol style="list-style-type: none"> 1. Exposición a esteroides sexuales (endógena, pubertad precoz periférica; o exógena, tratamiento o accidental) 2. Adopción de organismos internacionales 3. Disruptores endocrinos |

puberal en un estadio II de Tanner, mientras que en niños el estirón puberal es más tardío y coincide generalmente con un estadio III-IV de Tanner.

La pubertad precoz central siempre es isosexual y su frecuencia es mucho mayor en las niñas, con una relación 20:1 respecto a los niños. En las niñas, aproximadamente en un 80-90% de las ocasiones es idiopática, mientras que ese porcentaje sólo alcanza un 10-30% en los niños. Por este motivo, la ac-

titud de estudio es diferente en ambos sexos y la realización de una resonancia magnética en los niños es más urgente que en las niñas. Por otra parte, la posibilidad de que exista una lesión orgánica como origen se incrementa cuanto menor es la edad de presentación de la pubertad precoz.

Cualquier lesión del sistema nervioso central (traumatismo, hidrocefalia, quistes, alteraciones congénitas de la línea media, abscesos, tumores...) puede favorecer la aparición de la pubertad precoz. Hay que hacer mención de los hamartomas del *tuber cinereum*, que son lesiones congénitas cuya primera y única manifestación puede ser la presencia de una pubertad precoz central. La irradiación del sistema nervioso central en dosis moderadas como se utiliza en la radioterapia profiláctica se ha asociado a un mayor riesgo posterior de desarrollar pubertad precoz central.

Las causas genéticas de pubertad precoz están cobrando cada vez importancia en los últimos años.

La ganancia de función en el gen kisspeptina 1 (*KISS1*) y de su receptor (*KISS1R*), y la inactivación o pérdida de función del gen *MKRN3* (gen que codifica para la proteína 3 *makorina finger ring*) y del gen *DLK1* están implicadas en casos de pubertad precoz familiar.

También las situaciones estresantes y alteraciones nutricionales, como la adopción de organismos internacionales, se han relacionado con la mayor prevalencia de pubertad precoz central y temprana de rápida evolución. La causa sigue en debate, pero se ha relacionado con el factor estresante previo por privación afectiva, la desnutrición previa con importante *catch-up* y la mayor sensibilidad a la presencia de disruptores endocrinos (sustancias naturales o sintéticas que pueden alterar la homeostasis del sistema hormonal) en el lugar de acogida entre otros.

Variantes normales de la pubertad

Existen variantes normales del desarrollo puberal, que se definen por la aparición de caracteres sexuales secundarios de forma precoz y aislada, sin asociarse a otros datos de inicio puberal. Estos caracteres suelen permanecer estables durante un tiempo, o incluso en ocasiones regresar. Antes de establecer un diagnóstico de pubertad precoz debemos hacer un seguimiento clínico minucioso para descartar una de estas situaciones, que son más frecuentes que la pubertad precoz, e incluyen:

- *Telarquia intermitente*: es la aparición de tejido glandular mamario antes de los 8 años. La mayoría de las veces la telarquia es transitoria y no se acompaña de otros signos/síntomas de pubertad. No se acompaña de avance en la maduración ósea ni aumento en la velocidad de crecimiento. Generalmente no supera el estadio II de Tanner y suele ser unilateral, pero en ocasiones puede alcanzar un Tanner III bilateral. Se desconoce la etiología de esta entidad y, aunque no se requiere un tratamiento, es recomendable controlar clínicamente a estas niñas, ya que el 15-20% de ellas puede terminar desarrollando una verdadera pubertad precoz central.
- *Pubarquia precoz aislada*: es la aparición de vello púbico antes de los 8 años en niñas y de los 9 en niños. Puede haber una discreta aceleración de la maduración ósea y del ritmo de crecimiento de forma momentánea para después seguir una evolución clínica normal. Ocasionalmente se acompaña de acné o transpiración de tipo adulto y el inicio de la pubertad es a una edad adecuada. Su origen se debe a una producción precoz de andrógenos suprarrenales por maduración temprana de la zona reticular de la corteza supra-

renal, sin que exista ninguna patología a ese nivel.

- *Menarquia precoz aislada*: es una situación poco frecuente cuyo diagnóstico se hace por exclusión de otras causas de sangrado más prevalentes, que incluyen pequeños traumatismos a nivel perineal, infecciones urinarias, oxiuros y cuerpos extraños en la vagina. Es importante el seguimiento en estas niñas, ya que también puede ser la primera manifestación de una pubertad precoz central o de una pubertad precoz periférica secundaria a un síndrome de McCune-Albright.

Diagnóstico de pubertad precoz

El diagnóstico de pubertad precoz comienza con una anamnesis y una exploración física muy minuciosas. Ante una sospecha clínica fundada, solicitaremos una serie de exploraciones complementarias que nos ayuden a establecer el diagnóstico, y, en general, es imprescindible hacer un seguimiento clínico de los niños para confirmar la progresión del desarrollo puberal antes de plantear la necesidad de una terapia.

- La anamnesis debe ser lo más completa posible. Es importante conocer la existencia o no de problemas intraútero y obstétricos (anoxia...), la antropometría en el nacimiento, el desarrollo psicomotor, la toma de medicaciones, la cronología de la aparición de caracteres sexuales secundarios y su progresión, la aparición o no de sudoración de tipo adulto y el aumento o no del ritmo de crecimiento. Tenemos que preguntar de forma directa si hay cefalea, cambios de humor o de visión, y si hay historia previa de enfermedad del sistema nervioso central o ha habido un traumatismo craneoencefálico previo. Asimismo, hemos de investigar la posibilidad de ingesta o impregnación de esteroides sexuales exógenos (farmaco-

lógicos o accidentales). En cuanto a los antecedentes familiares, es fundamental conocer la existencia o no de pubertades tempranas en la familia y la talla diana.

- En la exploración física, el peso, la talla y la velocidad de crecimiento son fundamentales, comparándolas con datos previos del paciente y con estándares locales apropiados para cada edad y sexo. La exploración de los caracteres sexuales secundarios se realizará para determinar el estadio puberal según Tanner, y se observará la impregnación estrógena de genitales externos en las niñas (aumento de tamaño de los labios mayores y engrosamiento de la mucosa vaginal con coloración rosada frente al rojizo de la vagina infantil). Se determinará la presencia de acné, y la distribución del vello y de la grasa corporal. Hay que buscar la presencia o no de pigmentaciones cutáneas, palpar la tiroides, y hacer una exploración neurológica y una palpación abdominal en todos ellos.
- Exámenes complementarios que puede ser necesario solicitar:
 - *Edad ósea*: si la edad ósea no está adelantada respecto de la cronológica, hay que pensar que no hay una carga hormonal importante y, por lo tanto, no estamos ante una pubertad precoz, o que el inicio puberal es muy reciente. Si la paciente es una niña sin ningún dato patológico en la anamnesis y exploración física, y con una edad ósea acorde con la cronológica, se puede mantener una actitud conservadora y valorarle en unos 4-6 meses. Si se trata de un niño, aunque la edad ósea no se encuentre adelantada, habrá que realizar el resto del estudio. Una edad ósea adelantada no excluye el diagnóstico de variante normal de la pubertad, ya que aproximadamente

un 30% de los niños con adrenarquia prematura tiene una edad ósea dos años por encima de la cronológica. La edad ósea se puede repetir cada 6-12 meses según la evolución para ver la rapidez del proceso.

- *Resonancia magnética*: es la mejor técnica para visualizar el área hipotálamo-hipofisaria. Debido a la posibilidad de la presencia de hamartomas u otros tumores, se debe realizar siempre salvo que haya lesiones conocidas previamente o haya un estudio genético positivo. Su realización no es urgente en todos los casos. Existe controversia entre las diferentes sociedades científicas en relación con en qué situaciones debe solicitarse, aunque está claro que, cuanto menor es la edad, hay más riesgo de alteraciones.
- *Ecografía abdominopélvica*: permite la determinación del tamaño ovárico y el tamaño uterino, la presencia de foliculos o quistes y la presencia o no de endometrio. Un volumen ovárico por encima de 2 cm³ se considera puberal, así como la longitud uterina por encima de 3,5 cm o el aumento de la relación cuerpo:cuello (superior a 2:1).
- *Analítica hormonal*: el primer signo de pubertad es la aparición de pulsos de lutropina nocturnos, pero no se suele determinar en casos de pubertad precoz. Tras el inicio de pulsos de lutropina nocturnos aparecen los pulsos de folitropina y, posteriormente, el aumento diurno de ambas gonadotropinas. Actualmente se dispone de métodos ultrasensibles que cuantifican las gonadotropinas basales (ensayos de tercera generación). Cada vez hay más grupos que apuestan por los niveles basales de lutropina como método inicial de cribado de la pubertad

precoz. Estos métodos son capaces de detectar cambios en los valores de lutropina de 0,1 U/L, pero en estadios iniciales de pubertad (Tanner II) con valores inferiores a 1 U/L, estas técnicas aún no son lo suficientemente discriminativas. Así, cifras superiores a 1 U/L serán concordantes con el diagnóstico de pubertad precoz central, pero cifras inferiores requerirán, en la mayoría de los casos, la realización de un test de luterina para confirmar el diagnóstico. La determinación de gonadotropinas tras estímulo con luterina sigue siendo la técnica de referencia para el diagnóstico de pubertad precoz central. El punto de corte del pico de lutropina considerado diagnóstico variará entre 5 y 10 U/L según el método utilizado en niños mayores de 2 años. Los niveles de estradiol no aportan demasiada información en el diagnóstico de pubertad precoz, dada la poca sensibilidad de esta técnica.

Tratamiento

El tratamiento de la pubertad precoz central se realiza con la utilización de agonistas de la GnRH. La base para su utilización proviene de estudios que demostraron que la secreción pulsátil de GnRH induce la secreción de gonadotropinas hipofisarias, mientras que la secreción continua de GnRH era capaz de inhibirla. El efecto está mediado por una mayor afinidad por el receptor de GnRH del análogo, que el péptido natural, y por su resistencia a la degradación enzimática, lo que permite su acumulación hipofisaria. Existen antagonistas de la GnRH, pero todavía no se han desarrollado en el tratamiento de la pubertad en niños.

Preparados y posología

Aunque existen agonistas de acción corta, las formulaciones depot o de liberación lenta son las que se han usado más en la práctica

clínica y de las que tenemos más experiencia en relación con su eficacia y seguridad. A las cuatro semanas de su administración se consiguen concentraciones estables del agonista, que es una condición indispensable para conseguir el efecto clínico deseado. El tratamiento más extendido en España es la triptorelina, que se administra cada 28 días por vía intramuscular y/o subcutánea. La dosis mínima adecuada para suprimir la secreción de gonadotropinas se consigue con 60 mg/kg, aunque en la práctica clínica se precisan 80 mg/kg. Si con esa dosis no es efectivo el tratamiento, se puede aumentar la dosis e incluso disminuir el intervalo de tratamiento. Cada vez se usa más la triptorelina de más larga duración (11,25 mg/3 meses), con estudios que demuestran que su efectividad es similar, aunque su uso no es generalizado. También existe un implante de histrelina, que tiene un año de duración, pero no se usa en la práctica clínica habitual.

Es importante tener en cuenta que los agonistas presentan un efecto estimulante inicial sobre las gonadotropinas, que provocan un aumento del estradiol con un descenso posterior brusco, que puede traducirse en un pequeño sangrado vaginal a las dos semanas de la primera dosis. No es clínicamente relevante, pero puede crear ansiedad tanto en la niña tratada como en la familia, por lo que debemos informar adecuadamente de la posibilidad de este efecto colateral.

En el tratamiento de niñas con pubertades tempranas no se ha demostrado que el tratamiento con GnRH conlleve una mejoría de su talla final.

Indicaciones de tratamiento con análogos

Para indicar un tratamiento con análogos de la GnRH hay que valorar no sólo los criterios clínicoauxológicos, sino también, y de forma relevante, los factores psicologicoconductuales que manifiesta la niña. Existe una clara

indicación de tratamiento en la pubertad precoz central de inicio en edades por debajo de los 7 años en niñas y de los 8 en niños. En estos casos, generalmente son pubertades rápidas, y no hay posibilidad de que el niño tenga suficiente maduración psíquica para poder afrontar esta situación.

Cuando el inicio de la pubertad se produce entre los 7 y los 9 años en las niñas y los 8 y los 10 años en los niños, habrá que individualizar la posibilidad de iniciar la terapia, centrándonos especialmente en la situación psicosocial de la paciente y su familia en relación con el desarrollo puberal. Tendremos en cuenta, además, otros parámetros, como la maduración ósea, la rapidez de la progresión puberal y la posible edad de la menarquia, y hay que dejar claro que no se espera que el tratamiento mejore la talla final. Todos estos datos se expondrán claramente a la familia, que participará en la decisión del inicio de la medicación, especialmente en estas circunstancias.

Es de interés en este punto considerar el concepto de 'pubertad precoz/temprana rápidamente progresiva', como sucede en los niños pequeños para la edad gestacional, los pacientes que han requerido radioterapia profiláctica y las niñas adoptadas de organismos internacionales.

La existencia de una lesión orgánica en el sistema nervioso central apoyaría la indicación de tratamiento, ya que generalmente son pubertades rápidamente progresivas.

Seguimiento

El seguimiento requiere una valoración conjunta de los diferentes parámetros clínicos, auxológicos, hormonales, radiológicos y ecográficos. A efectos prácticos, el buen resultado del tratamiento se objetiva fundamentalmente mediante la observación de la regresión o no progresión de los caracteres secundarios, la normalización de la velocidad

de crecimiento y la disminución en el avance de la edad ósea.

Efectos del tratamiento

Hay una disminución de la telarquia en niñas y del tamaño testicular en niños, así como una deceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, retornando en la mayoría de los casos a la velocidad de crecimiento prepuberal. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje en el que disminuye la velocidad de crecimiento por debajo de lo normal, lo que afecta a su talla adulta. Este hecho hay que tenerlo en cuenta a la hora de iniciar o no el tratamiento. Parece claro el beneficio en la talla adulta, sobre todo en pubertades precoces francas.

Duración del tratamiento

En general, se considera ideal suspender el tratamiento cuando la edad ósea alcance los 11-12 años en niñas y los 12-13 años en niños para que puedan tener un nuevo estirón puberal tras suspender el tratamiento, aunque hay publicaciones recientes que consideran que la edad ósea al final del tratamiento no influye en la talla final de las niñas en tratamiento con análogos de la GnRH. Para suspender el tratamiento también tenemos que contar con la situación psicológica y la madurez de la niña.

Una vez suspendido el tratamiento se recupera la funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y la pubertad progresa, aunque no hay uniformidad en la respuesta, y en las niñas aparece la menarquia entre los 12 y los 18 meses tras suspenderlo.

Efectos secundarios

Son escasos y poco relevantes.

Se pueden producir reacciones locales en el lugar de la inyección. A los 15 días de la pri-

mera dosis se puede producir un sangrado menstrual generalmente transitorio debido a un efecto agonista inicial. Durante mucho tiempo se ha asociado el tratamiento con GnRH a obesidad, pero parece estar más relacionado con la propia pubertad que con el tratamiento, y a largo plazo no se ha demostrado esta relación. Respecto a la mineralización ósea, a corto plazo se produce una disminución de ésta, ya que en el momento del diagnóstico la mineralización ósea es mayor que la correspondiente a su edad. A largo plazo no se observan diferencias negativas tras el tratamiento. Tampoco hay una clara evidencia de que el tratamiento aumente la prevalencia de síndrome del ovario poliquístico y lo mismo sucede con la idea de que el tratamiento podía disminuir la fertilidad.

Bibliografía

1. Maione L, Bouvattier C, Kaiser UB. Central precocious puberty: recent advances in understanding the aetiology and in the clinical approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 95: 542-55.
2. Kim JS, Kim JI, Hong YH, Chung IH, Lee EB, Kang A, et al. Clinical practice guidelines for central precocious puberty of Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2023; 28: 168-77.
3. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, Latronico AC, Lomniczi A, Soriano-Guillen L, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 203-16.
4. Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP, Macedo DB, Mendonca BB, et al. The congenital and acquired mechanism implicated in the etiology of central precocious puberty. *Endocr Rev* 2023; 44: 193-221.
5. Luo X, Liang Y, Hou L, Wu W, Ying Y, Ye F. Long-term efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in children with idiopathic central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2021; 94: 786-96.
6. López-Miralles M, Lacomba-Trejo L, Valero-Moreno S, Benavides G, Prez-Martin M. Psychological aspects of pre-adolescents or adolescents with precocious puberty: a systematic review. *J Pediatr Nurs* 2022; 64: e61-8.
7. Krishna KB, Fuqua JS, Rogol AD, Klein KO, Popovic J, Houk CP, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium. *Horm Res Pediatr* 2019; 91: 357-72.
8. Allen NG, Krishna KB, Lee PA. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Curr Opin Pediatr* 2021; 33: 442-8.

Pubertad precoz periférica

Leandro Soriano Guillén

*Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid.
Jefe de Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital
Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid
Laboratorio de Lípidos. Instituto de Investigación Sanitaria. Fundación Jiménez
Díaz. Madrid*

Introducción

La pubertad precoz se define como la aparición progresiva de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños. Esta patología es secundaria al aumento en la secreción de los esteroides sexuales, ya sea por aumento en la secreción de gonadotropinas (pubertad precoz central) o, por el contrario, sin incremento de gonadotropinas (pubertad precoz periférica).

Desde un punto de vista epidemiológico, la pubertad precoz central es mucho más frecuente que la pubertad precoz periférica. De esta forma, se estima una prevalencia de pubertad precoz periférica, sin tomar en consideración la hiperplasia suprarrenal congénita, de 0,14 por cada 10.000, con claro predominio femenino (4:1).

Las causas de la pubertad precoz periférica pueden ser de origen genético o adquirido:

- Genético:
 - Niños: hiperplasia suprarrenal congénita, testotoxicosis, síndrome de McCune-Albright y mutaciones en el gen *NROB1* (asocia hipoplasia suprarrenal congénita).
 - Niñas: síndrome de McCune-Albright.
- Adquirido:
 - Niños: tumor testicular, tumor suprarrenal, tumores extragonadales productores de β -gonadotropina coriónica humana (β -GCH), hipotiroidismo primario (síndrome de Van Wyk-Grumbach) y exposición exógena a esteroides sexuales.
 - Niñas: quiste ovárico, tumor ovárico, tumor suprarrenal (secreción mixta de andrógenos y estrógenos) y exposición exógena a esteroides sexuales.

Aproximación al diagnóstico

La aproximación diagnóstica a la pubertad precoz periférica debe ser secuencial: anamnesis, examen físico y pruebas complementarias. En esta valoración será preciso tener en mente que la pubertad precoz central es mucho más frecuente que la pubertad precoz periférica.

Anamnesis

La recogida de información de la anamnesis debe centrarse en la edad de aparición de los caracteres sexuales secundarios y su velocidad de instauración. También va a resultar de suma importancia conocer la evolución de datos antropométricos, particularmente de la velocidad de crecimiento. Adicionalmente, recogeremos información relativa a enfermedades crónicas y tratamientos recibidos. Por otra parte, recopilaremos los datos antropométricos y de desarrollo puberal de los progenitores, y, asimismo, si existen antecedentes familiares de pubertad precoz.

Sospecharemos pubertad precoz en niñas menores de 8 años ante la presencia de telarquia bilateral progresiva, junto con mayor sensibilidad local y cambios en la pigmentación de la aréola.

Los datos más sugerentes de pubertad precoz en niños menores de 9 años son los siguientes: aparición de vello púbico/axilar, incremento de tamaño del pene, aumento de la pigmentación escrotal y aumento de tamaño de la bolsa escrotal.

Examen físico

Ante la sospecha de pubertad precoz periférica, inicialmente priorizaremos, en el examen físico, lo siguiente:

- Niñas: valoración de la presencia de telarquia, si ésta es uni- o bilateral, tur-

gente o no turgente, con cambios en la pigmentación de la aréola y si aparecen molestias locales.

- Niños: exploraremos cuidadosamente ambos testículos para determinar su tamaño ($< 0 \geq 4$ mL), y si existe asimetría y/o presencia de nódulos.

Otros datos relevantes de la exploración física:

- Peso (kilogramos, percentil y desviación estándar).
- Talla (centímetros, percentil y desviación estándar).
- Índice de masa corporal (percentil y desviación estándar).
- Velocidad de crecimiento (centímetros/año y desviación estándar).
- Tensión arterial y frecuencia cardíaca.
- Presencia de bocio.
- Lesiones cutáneas:
 - Acné, vello corporal y estrías.
 - Manchas tipo café con leche.
- Palpación abdominal: descartar la presencia de un tumor/quiste ovárico, un tumor suprarrenal o un tumor hepático.
- Examen neurológico.

Junto con el desarrollo mamario, recogeremos datos de la presencia de pubarquia y axilarquia en las niñas para definir con más detalle el estadio puberal de Tanner (I a V, con los siguientes apartados: S, P y A). En el caso del niño, además del tamaño testicular, será importante conocer el tamaño peneano y el grado de pubarquia para establecer el estadio puberal de Tanner (I a V).

La presencia de manchas café con leche, deformidades óseas y/o palpación abdominal anómala en las niñas nos orientará a una pubertad precoz periférica.

En el caso de los niños, un tamaño testicular < 4 mL o la presencia de asimetría testicular son datos sugerentes de pubertad precoz periférica.

Tanto en niños como niñas con sospecha de pubertad precoz generalmente se observará una aceleración de la velocidad de crecimiento.

Pruebas complementarias

Niñas

Ante una niña con telarquia bilateral progresiva, junto con aceleración del crecimiento y edad ósea avanzada, se recomienda la realización de un test de hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH), valorando fundamentalmente la lutropina basal y tras estímulo. Asimismo, se cuantificará el 17- β -estradiol. Existirá sospecha de pubertad precoz periférica cuando el pico de lutropina tras estímulo sea inferior a 5-7 UI/L (dependiendo del laboratorio de referencia). Ante este hallazgo, tendremos en cuenta los valores de 17- β -estradiol y deberá solicitarse una ecografía abdominopélvica para descartar un tumor/quiste ovárico o un tumor suprarrenal.

Si se objetiva la presencia de manchas café con leche y/o displasia fibrosa, aparte de una ecografía abdominopélvica para descartar quistes ováricos, será necesario el estudio del gen *GNAS* para descartar el síndrome de McCune-Albright. Conviene apuntar que la rentabilidad de este análisis genético en la sangre periférica es baja, a pesar de tener una alta sospecha diagnóstica.

Niños

Como ante cualquier caso sugerente de pubertad precoz, se realizará una edad ósea. Adicionalmente, a nuestro entender, la solicitud de pruebas complementarias en un niño con sospecha de pubertad precoz periférica va a depender de los hallazgos obtenidos al explorar los testículos. De esta forma, podemos encontrarnos ante:

- Testículos asimétricos: es recomendable la realización sin demora de una ecografía testicular. En función de los hallazgos, se valorará el estudio de valores de testosterona y marcadores tumorales, como la β -HCG.
- Testículos simétricos ≥ 4 mL: sospecha de pubertad precoz central (revisar capítulo correspondiente). Se aconseja la realización de test de LHRH junto con un análisis de la testosterona y la función tiroidea.
 - Ante un test de LHRH con pico de lutropina inferior a 5-7 UI/L, con testículos simétricos de 4-6 mL de forma bilateral y antecedente paterno de pubertad precoz, con normofunción tiroidea, debe valorarse la posibilidad de testotoxicosis. En este caso, es recomendable el estudio del gen *LHR*.
 - De forma excepcional, puede diagnosticarse un hipotiroidismo primario (síndrome de *Van Wyk-Grumbach*).
- Testículos simétricos < 4 mL: solicitud de estudio de testosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S), androstenediona y 17-hidroxiprogesterona.
 - Testosterona en rango puberal con valores normales de DHEA-S y androstenediona y 17-hidroxiprogesterona: sospecha de tumor productor de tes-

tosterona. Se solicitará b-HCG y ecografía testicular.

- » ↑ β-HCG y ecografía testicular patológica: tumor testicular.
- » ↑ β-HCG y ecografía testicular normal: investigar tumor germinal extragonadal (abdomen, mediastino y sistema nervioso central). En algunos casos descritos en la bibliografía, el tamaño testicular puede ser de 4 mL o ligeramente superior.
- » β-HCG y ecografía testicular normales: considerar una fuente exógena. Es un diagnóstico muy poco común.
- Testosterona en rango puberal e insuficiencia suprarrenal: sospecha de hipoplasia suprarrenal congénita. Es recomendable el estudio del gen *NROB1* (*DAX1*). El tamaño testicular cuando hay sospecha de pubertad precoz oscila entre 3 y 5 mL.
- Testosterona en rango prepuberal con elevación muy marcada del DHEA-S (> 700 μg/dL; no obstante, hay que tener en cuenta el laboratorio de referencia), con androstenodiona y 17-hidroxiprogesterona normales o ligeramente elevadas: sospecha de tumor suprarrenal. Es necesario solicitar una prueba de imagen (tomografía axial computarizada/resonancia magnética abdominal).
- Testosterona en rango prepuberal con elevación de la 17-hidroxiprogesterona, y androstenodiona y DHEA-S normales/ligeramente aumentadas: realizar test de corticotropina.
- » Test de corticotropina normal: adrenarquia prematura idiopática.

» Test de corticotropina patológico: probable hiperplasia suprarrenal congénita. Se recomienda estudio genético del gen 21-α-hidroxilasa (*CYP21A2*).

Diagnóstico diferencial

Como se ha comentado previamente, la pubertad precoz periférica tanto en niños como en niñas es muy poco frecuente. No obstante, debe plantearse el diagnóstico diferencial con:

- *Pubertad precoz central:*
 - Niñas: si no existen hallazgos típicos, como manchas café con leche, lesiones óseas o palpación abdominal anómala, se necesitará la realización de un test de LHRH para orientar el diagnóstico.
 - Niños: generalmente el tamaño testicular < 4 mL y/o la asimetría testicular orientarán hacia una pubertad precoz periférica. No obstante, hay alguna etiología de pubertad precoz periférica que puede cursar con tamaño testicular de 4 mL o ligeramente superior.
- *Adrenarquia prematura idiopática:* aparición de vello púbico/axilar y/o aumento del olor corporal de origen apocrino antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños sin otros datos sugerentes de desarrollo puberal (ausencia de telarquia en niñas, tamaño testicular < 4 mL en niños) tras haber descartado otras causas de hiperandrogenismo (tumores o hiperplasia suprarrenal congénita). Se trata de un diagnóstico de exclusión.
- *Telarquia prematura aislada:* telarquia uni- o bilateral, generalmente fluctuante, sin cambios en la pigmentación de la aréola y con molestias locales ocasiona-

les que aparece antes de los 8 años en las niñas. No se acompaña de axilarquia ni pubarquia, tampoco presentan lesiones cutáneas de interés y no suele evidenciarse una aceleración marcada de la velocidad de crecimiento. Característicamente:

- Edad ósea acorde o ligeramente aumentada con respecto a la edad cronológica.
 - 17- β -estradiol y gonadotropinas (basales y tras estímulo) en rango prepuberal.
 - Ecografía pélvica sin evidencia de alteraciones ováricas. Además, el tamaño uterino y el volumen ovárico se encuentran en rango prepuberal.
- Menarquia prematura aislada: sangrado vaginal periódico en niñas menores de 9 años sin objetivarse aparición temprana de telarquia. De etiología desconocida, al igual que la adrenarquia prematura, es un diagnóstico de exclusión.

Tratamiento

Mediante el tratamiento de la pubertad precoz periférica se persigue evitar un impacto psicológico derivado de la aparición precoz de los caracteres sexuales y mejorar el pronóstico de talla final.

Si la etiología de la pubertad precoz periférica se debe a tumores/quistes, cuando sea posible, deberá plantearse el tratamiento quirúrgico de estas lesiones. En ocasiones, se asociará quimioterapia/radioterapia en función de la naturaleza del tumor.

La terapia de formas genéticas de pubertad precoz periférica es muy compleja y se han documentado resultados dispares en la bibliografía científica. Así, tanto en el síndrome

de McCune-Albright como en la testotoxicosis, los estudios realizados con fármacos destinados a evitar la progresión de la pubertad precoz periférica presentan notables limitaciones, como la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, el número reducido de pacientes y pocos datos de talla adulta. Por añadidura, muchos de estos fármacos precisan la asociación de terapia con análogos de hormona liberadora de gonadotropina para el tratamiento de una activación central de la pubertad (pubertad precoz mixta). Además, es preciso indicar que estos fármacos presentan efectos secundarios potencialmente graves que nos deben hacer reflexionar antes de plantear su empleo atendiendo a su limitada eficacia.

Para el tratamiento del síndrome de McCune-Albright se han empleado las siguientes opciones terapéuticas: inhibidores de la aromatasas e inhibidores del receptor de estrógenos. Dentro del primer grupo, recurriremos a los inhibidores de la tercera generación y, en concreto, al letrozol. Si se decide emplear inhibidores del receptor de estrógenos, existe un mayor número de estudios con el tamoxifeno. Dentro de este último grupo existe menor experiencia con el fulvestrant.

En el caso de la testotoxicosis, se han empleado fármacos que inhiben la síntesis de testosterona y asociaciones de inhibidores del receptor de andrógenos e inhibidores de la síntesis de estrógenos. Tradicionalmente, el ketoconazol se ha empleado en esta patología por su capacidad para inhibir la síntesis de testosterona. Estudios más recientes están evaluando la eficacia de combinar anastrozol/letrozol (inhibidores de la aromatasas de tercera generación) con bicalutamida (inhibidor del receptor de andrógenos). Con esta asociación, la mayoría de los pacientes precisa asociar análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.

El abordaje terapéutico de la hiperplasia suprarrenal congénita de presentación tardía requiere un análisis preciso de la sintomatología del paciente, del pronóstico de talla final y de los posibles efectos adversos relacionados con el empleo de corticoterapia oral a largo plazo.

Bibliografía

- Allen NG, Kaplowitz PB. isolated vaginal bleeding before the onset of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2024; 53: 211-6.
- Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, Latronico AC, Lomniczi A, Soriano-Guillén L, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 203-16.
- Argente Oliver J, Martos Moreno GA, Soriano Guillén L, eds. *Manual de endocrinología pediátrica*. 3 ed. Madrid: Editorial Ergón; 2023.
- Fernández-González SM, Pérez Vila MM, Prado-Carro AM. Precocious puberty in hypothyroidism: mini-review of Van Wyk-Grumbach syndrome. *J Endocr Soc* 2023; 7: bvad135.
- Fuqua JS, Eugster EA. presentation and care for children with peripheral precocious puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2024; 53: 251-65.
- Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management and outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33: 101273.
- Soriano Guillén L, Argente J. Peripheral precocious puberty: clinical, diagnostic and therapeutical principles. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76: 229.e1-10.
- Soriano-Guillén L, Sarafoglou K, Argente J. Precocious puberty. In Sarafoglou K, Hoffmann G, Roth R, eds. *Textbook pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. 2 ed. New York: Mc Graw Hill; 2017. p. 643-61.
- Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33:101262.
- Soriano-Guillén L, Tena-Sempere M, Seraphim CE, Latronico AC, Argente J. Precocious sexual maturation: unravelling the mechanisms of pubertal onset through clinical observations. *J Neuroendocrinol* 2022; 34: e12979.

Aproximación clínica a la talla baja

Ana Lucía Gómez Gila, Constanza Navarro Moreno

Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

El crecimiento lineal normal del ser humano es el resultado de un proceso evolutivo que expresa el efecto sumatorio de múltiples genes relacionados con la supervivencia¹. A lo largo de la fase de crecimiento de la vida, el aumento de la estatura es tanto un indicador de buena salud como un marcador sensible de enfermedad².

La talla baja es un motivo frecuente de derivación al endocrinólogo pediátrico. Determinar la patogenia de los trastornos pediátricos del crecimiento suele ser un reto.

El enfoque diagnóstico debe iniciarse mediante una historia clínica detallada, con especial atención a los patrones de crecimiento y desarrollo puberal del niño y sus familiares directos, una exploración clínica minuciosa, así como unas pruebas complementarias básicas de laboratorio e imagen. Con estos datos, aproximadamente el 70% de los niños remitidos para evaluación por talla baja están sanos y sin datos clínicos o analíticos que expliquen su crecimiento disminuido³. La incorporación de los estudios genéticos puede mejorar el diagnóstico y la precisión pronóstica, individualizar el tratamiento y ayudar a evitar pruebas innecesarias para diagnósticos endocrinos y de otro tipo⁴.

Valoración clínica

A pesar de los avances logrados, la evaluación de los niños con baja estatura debe seguir comenzando con una historia clínica y una exploración física detalladas.

La anamnesis recogerá los antecedentes obstétricos y perinatales, incluyendo longitud, peso y perímetro cefálico en el momento del nacimiento, detalles sobre el estilo de vida materno, como el consumo de tabaco y alcohol, y las condiciones ambientales durante el embarazo. Se deben incluir los hitos del desarrollo, la historia alimentaria (principalmente del primer año) y las enfermedades y/o cirugías previas que haya tenido el niño que pueden afectar al crecimiento lineal, así como medicaciones previas.

En los antecedentes familiares es importante conocer si existe o no consanguinidad, así como la estatura y el patrón puberal de padres, hermanos y abuelos, para documentar un pedigrí detallado de la talla familiar. Si ello es posible, la talla de los progenitores debe medirse, no estimarse, y establecer si en ellos existe alguna desproporción o dismorfia que oriente el enfoque diagnóstico.

En la historia actual se investigará el momento en el que se afecta la talla y/o se enlentece

la velocidad de crecimiento. Se debe obtener información sobre los posibles síntomas de los principales sistemas corporales mediante preguntas directas y la medicación que precisa en el momento actual. Las dificultades de alimentación y los problemas de conducta también son importantes de sondear mediante preguntas directas⁵.

La exploración física debe centrarse en buscar signos de enfermedades endocrinológicas o sistémicas, o signos sugestivos de síndromes relacionados con el crecimiento. Debe incluir una auxología precisa mediante el empleo de equipos estandarizados, con medición de la estatura, la talla sentado, la relación estatura sentado/talla, la envergadura de los brazos y el perímetro cefálico⁶. Las mediciones del crecimiento no se pueden interpretar si no se comparan con una tabla de crecimiento. Por consiguiente, las características de una tabla de crecimiento se convierten en un componente integral de la interpretación de las mediciones del crecimiento. Aunque las tablas de crecimiento de la OMS pueden utilizarse, las tablas de crecimiento locales, cuando están disponibles, son más apropiadas⁷.

Se requiere una evaluación de la pubertad según criterios normalizados. El estadio puberal es esencial para evaluar correctamente la evolución del crecimiento. La interpretación de la estatura y la velocidad de crecimiento de un niño en función de su estado puberal reduce la clasificación errónea de los niños con retraso puberal como niños con déficit de hormona de crecimiento⁸.

La documentación de rasgos dismórficos que pueden ser sutiles es una habilidad importante que los clínicos deben adquirir. Debe buscarse asimetría y desproporción corporal, microcefalia o macrocefalia relativa, sople cardíaco, criptorquidia o hipertrofia muscular. A todos los pacientes se les debe medir el perímetro cefálico, ya que esto puede indi-

car anomalías genéticas específicas. Varios síndromes genéticos se caracterizan por un aspecto facial típico y el reconocimiento de rasgos dismórficos específicos puede ayudar al diagnóstico. Es importante recordar que los rasgos faciales pueden ser sutiles y cambiar con el tiempo, y son más evidentes en la primera infancia para algunos síndromes o en la edad adulta para otros. Si la inspección sugiere un rostro anormal, se debe hacer una descripción detallada de éste. La cara puede dividirse en tres regiones (superior, media e inferior). En la parte superior de la cara, los rasgos principales son el pelo y la línea de nacimiento del pelo (alto, bajo o calvicie) y la frente (ancha, estrecha, prominente, inclinada o con una glabella deprimida/prominente), y algunos rasgos son más evidentes en la vista de perfil (por ejemplo, el saliente frontal). En el tercio medio facial, hay que anotar la posición y la forma de los ojos, las cejas, la nariz y las orejas. Algunas líneas de referencia imaginarias pueden ayudar; por ejemplo, la distancia entre los cantos internos de los ojos (normalmente igual a la anchura de cada ojo) puede ser menor o mayor (respectivamente, hipotelorismo e hipertelorismo), y las orejas pueden ser de implantación baja (la parte superior de las orejas está por debajo de una línea que pasa por los cantos internos y se extiende en dirección a las orejas) o girar de forma anómala. Si el margen del párpado superior cubre parte de la pupila, el paciente tiene ptosis, mientras que un pliegue de piel que comienza por encima del párpado superior y se arquea hacia abajo para cubrir el canto interno se denomina epicanto. El puente nasal puede ser estrecho, ancho, deprimido o prominente; la columela puede tener una inserción alta/baja y puede ser ancha o corta; las narinas pueden ser antevertidas, agrandadas, estrechas o simples; la punta nasal puede ser bulbosa, deprimida, desviada o estrecha; y el surco nasolabial puede ser largo o corto. En la parte inferior de la cara, la boca y el mentón son las partes principales que hay que observar. La boca puede ser ancha, estrecha, hacia abajo

o hacia arriba, y los bermellones pueden ser finos, gruesos o evertidos. También debe explorarse la cavidad oral, observando las anomalías de la mucosa, la lengua, la hendidura y los dientes. El mentón puede ser corto, largo o puntiagudo, y la mandíbula puede ser hipoplásica (micrognatia) o sobresalir hacia delante (prognatismo)⁹.

Para valorar la desproporción es preciso conocer previamente las proporciones corporales normales en cada fase del desarrollo. Los niños suelen ser desproporcionados durante su fase inicial de crecimiento; esto es más notable en los bebés que tienen cabezas más grandes y un tronco relativamente más largo, en relación con sus extremidades más cortas. Esta desproporción disminuye en torno a los 2 años. En los lactantes, el punto medio del cuerpo está 1,8 cm por encima del ombligo, pero a los 2 años está justo debajo del ombligo, y en los adultos está en la sínfisis púbica. La estatura en posición sentada también cambia con el tiempo. En la infancia, la talla sentado es aproximadamente el 70% de la longitud total, mientras que a los 3 años es el 57% y en la pubertad es el 53%. Las extremidades son más cortas al nacer, pero, a los 10 años, la envergadura debe ser aproximadamente igual a la estatura. La cabeza se convierte en una proporción menor de la superficie corporal y de la altura a medida que el niño crece. La relación entre los segmentos superior e inferior (medida a partir de la sínfisis púbica) debe ser aproximadamente de 1 a los 11 años, y las manos deben descender hasta aproximadamente 1/3-1/2 de los muslos cuando se está de pie. El segmento proximal (húmero/fémur) es más largo que el segmento medio (antebrazo y pantorrilla), que, a su vez, es más largo que el segmento distal (manos y pies). Cuando estas proporciones difieren, el niño tiene un aspecto desproporcionado. Esto puede ocurrir cuando las extremidades son más cortas de lo normal, el tronco es más corto de lo normal o una combinación de ambos¹⁰.

En la descripción de la desproporción se utiliza la siguiente terminología: micromelia se refiere al acortamiento global de la extremidad; rizomelia se refiere al acortamiento del segmento proximal; mesomelia se refiere al acortamiento del segmento medio; y acromelia se refiere al acortamiento del segmento distal. Cualquier combinación puede estar presente y utilizarse como descriptor clínico, fundamentalmente en las displasias esqueléticas. También hay que comparar las proporciones del tronco y el abdomen con respecto a las extremidades. Las displasias de tronco corto se refieren a un tórax y un abdomen cortos en comparación con las extremidades, mientras que las displasias de tronco largo se refieren a un tórax y un abdomen relativamente largos en comparación con el acortamiento de las extremidades¹⁰.

Se debe evaluar la desproporción de los pacientes (y de sus padres de baja estatura) midiendo la estatura en sedestación y la envergadura de los brazos. Se considera que el uso de la relación estatura sentado/altura es más fiable y reproducible, y se prefiere a la relación segmento superior/inferior cuando esté disponible⁷.

Pruebas complementarias

Pruebas generales de cribado pediátrico

En los niños con talla baja inexplicada se deben descartar las enfermedades crónicas mediante un estudio analítico general. Algunos autores proponen solicitar hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, electrolitos y pruebas de función renal y hepática, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, anticuerpos antitransglutaminasa IgA, niveles de IgA, hormona estimulante del tiroides, tiroxina libre, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGFBP-3)⁴, mientras que otros han puesto en duda la rentabilidad de estas

pruebas diagnósticas, ya que, en los niños que están sanos y muestran un aspecto físico normal, la analítica es habitualmente normal¹¹. En la guía clínica de la *Growth Hormone Research Society* se recomienda solicitar las pruebas de laboratorio en función de las características clínicas, en lugar de aplicarse de forma rutinaria a todos los pacientes con talla baja⁷.

Si se sospechan alteraciones del metabolismo óseo o trastornos esqueléticos relacionados con la cascada de señalización de la hormona paratiroidea y la mineralización ósea, inicialmente se recomienda solicitar la evaluación del calcio total e ionizado, el fósforo, el magnesio, la hormona paratiroidea y la 25-hidroxivitamina D. Además, se recomienda realizar análisis que incluyan la excreción de calcio, creatinina y fosfatúria en una muestra de orina puntual¹².

La edad ósea es un índice ampliamente utilizado en endocrinología pediátrica para la definición de la madurez esquelética. Se define por la edad expresada en años que corresponde al nivel de maduración de los huesos en comparación con la edad cronológica del individuo. Las imágenes obtenidas mediante radiografías de la mano y la muñeca reflejan el desarrollo de los diferentes tipos de huesos de este grupo esquelético, y esta información, asociada a la caracterización de la forma y los cambios de los componentes óseos, representa un factor importante en la valoración de las alteraciones del crecimiento. Los dos métodos de estimación de la edad ósea de la mano y la muñeca más utilizados son el método Greulich-Pyle y el método Tanner-Whitehouse. Sin embargo, ambos requieren mucho tiempo y muestran altos grados de variabilidad intra e interevaluadores. Esto se ve agravado aún más por trastornos genéticos que causan malformaciones esqueléticas graves. En los últimos años se han propuesto varios enfoques basados en la inteligencia artificial para automatizar la evaluación de la

edad ósea, la mayoría de ellos basados en un conjunto de datos publicados por la Sociedad Radiológica de Norteamérica^{13,14}.

La edad ósea es menos útil en niños con obesidad, en los que la edad ósea suele ser avanzada, y en niños muy pequeños (menores de 2 años), en los que la evaluación es menos fiable.

Una radiografía de la mano y la muñeca realizada para evaluar la edad ósea también puede ser útil para identificar signos sutiles de displasia esquelética. La edad ósea avanzada en una familia con estatura baja heredada de forma dominante puede sugerir una mutación en el gen que codifica el agregano (ACAM)⁷.

Un estudio esquelético no es apropiado como evaluación de primera línea, pero puede estar indicado en niños con un fenotipo sugestivo de displasia esquelética, incluidos los que tienen estatura baja desproporcionada⁷. Debe incluir la columna vertebral lateral y posteroanterior, la pelvis anteroposterior, las extremidades y un cráneo lateral. A menudo es útil obtener todos los segmentos superiores y medios de las extremidades en una sola placa para poder evaluar si hay rizomelia o mesomelia sutiles. Las costillas pueden evaluarse en la placa de columna posteroanterior¹⁰. Uno de los retos es el acceso a radiólogos con experiencia en la interpretación de estudios esqueléticos. El desarrollo de métodos automatizados para reconocer patrones de anomalías esqueléticas compatibles con diversas displasias esqueléticas sería beneficioso⁷.

Pruebas endocrinológicas del eje hormona del crecimiento-factor de crecimiento similar a la insulina

La evaluación endocrina de la secreción de hormona del crecimiento (GH) y del sistema IGF debe seguir las directrices publicadas en la guía de consenso⁷.

Los valores de IGF-1 son un componente importante de la evaluación de un niño con retraso del crecimiento, y los valores bajos son indicativos de un diagnóstico de déficit de GH. La medición del IGF-1 debe realizarse utilizando un método con datos de referencia fiables, con intervalos basados en la edad, el sexo y el estado puberal. Los resultados pueden verse afectados por numerosos factores, como la malnutrición, o la presencia de una enfermedad crónica o hepática. En el caso de los niños menores de 3 años, el intervalo normal de valores de IGF-1 puede incluir el límite inferior de detección del ensayo, y existe un solapamiento en los valores cuando se comparan niños con y sin déficit de GH. Por lo tanto, un valor bajo de IGF-1 en niños pequeños es difícil de interpretar. Un nivel de IGF-1 superior a 0 desviaciones estándar (DE) a cualquier edad hace improbable el déficit de GH. La IGFBP-3 se considera un biomarcador más fiable que el IGF-1 en niños menores de 3 años. Una IGFBP-3 baja en combinación con un IGF-1 bajo, aunque aumenta la probabilidad de déficit de GH, también puede encontrarse en otras condiciones, como la malnutrición de larga duración y la insensibilidad a la GH, incluyendo defectos genéticos en *GHR*, *STAT5B* e *IGFALS*, mientras que un nivel de IGF-1 bajo asociado a una IGFBP-3 normal o elevada puede ser un signo de un defecto genético de *IGF1*. Pueden observarse niveles elevados de IGF-1 en pacientes con mutaciones en los genes del receptor de IGF-1 (*IGF1R*), IGF-1 (*IGF1*) o pappalissina 2 (*PAPPA2*).

Cuando la historia clínica, la exploración y la analítica básica hacen sospechar un déficit de GH, puede estar indicado realizar pruebas de estimulación. Estas pruebas se consideran innecesarias en neonatos o en lactantes con una combinación de antecedentes de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, crecimiento deficiente, defectos de la línea media, micropene, IGF-1 e IGFBP-3 bajos, deficiencias hipofisarias múltiples y/o una resonancia craneal anormal.

Pruebas genéticas

En niñas con talla baja, debe realizarse un cariotipo, debido a la posibilidad de síndrome de Turner¹⁵.

En un período relativamente corto, hemos pasado de comprobar los cariotipos de los niños con baja estatura a buscar anomalías en múltiples genes asociadas a una categoría concreta de baja estatura o a explorar el exoma completo en busca de nuevas mutaciones. Estos últimos enfoques permiten diagnosticar entre el 10 y el 40% de los niños con talla baja, con un mayor rendimiento diagnóstico en los que tienen estatura baja muy grave y/o características clínicas sugestivas¹⁶.

El estudio genético puede orientar sobre la eficacia o no del tratamiento con hormona de crecimiento, indicar tratamientos específicos como la vosoritida en la acondroplasia, proporcionar información pronóstica, facilitar la vigilancia de comorbilidades asociadas que puedan requerir tratamiento, poner fin a la incertidumbre diagnóstica y facilitar el asesoramiento diagnóstico a la familia.

En general, las investigaciones genéticas están indicadas si existen indicios clínicos positivos para el diagnóstico de un trastorno monogénico. Un fenotipado preciso es esencial para guiar el enfoque diagnóstico. La estatura baja grave (inferior a -3 DE), la microcefalia o la macrocefalia relativa, los rasgos dismórficos, la desproporción, los antecedentes familiares positivos y la talla baja al nacer (pequeños para la edad gestacional) son sugestivos de alteración monogénica. En general, es más probable que los casos sindrómicos arrojen resultados positivos que los no sindrómicos.

El empleo de sistemas de puntuación clínica, como el sistema Netchine-Harison¹⁷ para el síndrome de Silver-Russell¹⁶, el sistema de puntuación para las mutaciones de IGFR¹⁸,

el de Rappold para la haploinsuficiencia del gen *SHOX*¹⁹ o los criterios de Van der Burght para el síndrome de Noonan²⁰, puede ser de utilidad para orientar la indicación y el tipo de estudio genético.

No todos los niños de baja estatura deben someterse a investigaciones genéticas⁷. Los niños con talla baja familiar leve, sin ninguna característica clínica anormal adicional, o los niños con retraso en la edad ósea con estaturas adultas esperadas dentro del rango normal con antecedentes familiares positivos de retraso puberal, en general, no deben someterse a estas pruebas.

Conclusiones

Las posibilidades etiológicas de la talla baja son tan amplias y numerosas que la identificación de una patogenia precisa sigue siendo un reto. A pesar de los avances en su estudio, el acercamiento clínico al paciente y su familia sigue siendo de vital importancia. La obtención de una historia clínica precisa, la documentación minuciosa del fenotipo y una adecuada valoración endocrinológica mejoran la precisión diagnóstica de los estudios genéticos.

Bibliografía

- Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. *N Engl J Med* 2003; 349: 2184-6.
- Graber E, Rapaport R. Growth and growth disorders in children and adolescents. *Pediatr Ann* 2012; 41: e1-9.
- Cohen LE, Rogol AD. Children with idiopathic short stature: an expanding role for genetic investigation in their medical evaluation. *Endocr Pract* 2024; 30: 679-86.
- Savage MO, Storr HL. Balanced assessment of growth disorders using clinical, endocrinological, and genetic approaches. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 26: 218-26.
- Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: 'idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation. *Endocr Connect* 2021; 10: R125-38.
- Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W; on behalf of the Dutch Working Group on Triage and Diagnosis of Growth Disorders in Children. Towards a rational and efficient diagnostic approach in children referred for growth failure to the general paediatrician. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 223-40.
- Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a Growth Hormone Research Society International perspective. *Horm Res Paediatr* 2019; 92: 1-14.
- Addo OY, Sarafoglou K, Miller BS. Effect of adjusting for tanner stage age on prevalence of short and tall stature of youths in the United States. *J Pediatr* 2018; 201: 93-99.e4.
- Ciancia S, Madeo SF, Calabrese O, Iughetti L. The approach to a child with dysmorphic features: what the pediatrician should know. *Children (Basel)* 2024; 11: 578.
- Legare JM, Basel D. What the pediatric endocrinologist needs to know about skeletal dysplasia, a primer. *Front Pediatr* 2023; 11: 1229666.
- Sisley S, Trujillo MV, Khoury J, Backeljauw P. Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children. *J Pediatr* 2013; 163: 1045-51.

12. Colares Neto GP, Alves CAD. Desmystifying skeletal dysplasias: a practical approach for the pediatric endocrinologist. *Horm Res Paediatr* 2024; [Epub ahead of print].
13. Gräfe D, Beeskow AB, Pfäffle R, Rosolowski M, Chung TS, DiFranco MD. Automated bone age assessment in a German pediatric cohort: agreement between an artificial intelligence software and the manual Greulich and Pyle method. *Eur Radiol* 2024; 34: 4407-13.
14. Rassmann S, Keller A, Skaf K, Hustinx A, Gausche R, Ibarra-Arrelano MA, et al. Deeplasia: deep learning for bone age assessment validated on skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol* 2024; 54: 82-95.
15. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: G1-70.
16. Perchard R, Murray PG, Clayton PE. Approach to the patient with short stature: genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 1007-17.
17. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliet J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 105-24.
18. Walenkamp MJE, Robers JML, Wit JM, Zandwijken GRJ, van Duyvenvoorde HA, Oostdijk W, et al. Phenotypic features and response to GH treatment of patients with a molecular defect of the IGF-1 receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 3157-71.
19. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44: 306-13.
20. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 4.

Diagnóstico genético de la talla baja

Ángel Campos Barros

Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). IdiPAZ. UAM. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Centro de investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBERER, U753). Instituto Carlos III. Madrid

Resumen

La evaluación genética de los pacientes con hipocrecimiento en el laboratorio de genética molecular durante las últimas décadas ha llevado a la identificación de los determinantes genéticos predominantes de la talla baja en las múltiples vías y ejes de señalización que intervienen en la regulación del crecimiento humano, permitiendo incorporar el diagnóstico genético molecular a la práctica asistencial en endocrinología pediátrica. Sin embargo, a pesar de los considerables avances realizados, resumidos brevemente en nuestra contribución, con los conocimientos actuales todavía se desconoce el defecto molecular subyacente en una proporción significativa de los casos de hipocrecimiento, probablemente debido a la elevada complejidad de la regulación funcional tanto del eje hormona del crecimiento-factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1, como de las demás vías de señalización implicadas. No obstante, es predecible que la implementación paulatina de nuevas técnicas de análisis masivo de secuencias en el ámbito clínico-asistencial contribuya sustancialmente a mejorar tanto las tasas de éxito diagnóstico como la identificación de nuevos genes y alteraciones ge-

néticas implicadas en la etiología de las alteraciones del crecimiento.

Palabras clave: determinantes genéticos del hipocrecimiento armónico y disarmónico; talla baja proporcionada; talla baja desproporcionada; déficit de GH, déficit de IGF-1; resistencia a la GH; resistencia al IGF-1; placa de crecimiento.

Componente multifactorial de los determinantes genéticos de la talla baja

Estudios de asociación de amplitud genómica publicados en las dos últimas décadas identificaron hasta un total de 400 *loci* en el genoma humano que contribuyen a determinar la talla final en la población en general^{1,2}. Estos estudios ponen de manifiesto que la talla es un rasgo fenotípico con un componente genético multifactorial, por lo que es probable que, en contraposición a la etiología genética monogénica de las tallas bajas graves, muchas tallas bajas moderadas sean la consecuencia de haber heredado múltiples variantes polimórficas, que, de alguna manera, afectan a la condrogénesis en la placa de crecimiento, y/o a los distintos ejes hormonales y vías de señalización que intervienen en la regulación del crecimiento esquelético.

De hecho, los *loci* implicados por los estudios de asociación de amplitud genómica y otros estudios sobre las bases genéticas del hipocrecimiento están enriquecidos en genes que se expresan y son importantes tanto para la función del cartílago en la placa de crecimiento como para la señalización hormonal, factores paracrinos, matriz extracelular, señalización intracelular y procesos celulares fundamentales³.

A pesar de la mencionada complejidad multifactorial de los determinantes genéticos del crecimiento humano, los estudios realizados en los últimos 50 años han permitido identificar un conjunto de causas monogénicas de talla baja, mayoritariamente relacionadas con mutaciones en genes implicados en la señalización hormonal del eje hipotálamo-hipofisario, que pueden alterar la biodisponibilidad o las vías de señalización de hormona del crecimiento (GH) y/o el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1), asociadas a fenotipos variables de hipocrecimiento armónico.

En contraposición, más recientemente, gracias al desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva y de análisis genómico, se ha podido identificar un conjunto de genes implicados en la condrogénesis y la regulación paracrina y autocrina de la placa de crecimiento (*SHOX*, *FGFR3*, *ACAN*, *NPR2* e *IHH*), cuyas mutaciones aparecen asociadas a un fenotipo de hipocrecimiento disarmónico, acompañado de un conjunto diverso de defectos esqueléticos y dismorfias de gravedad muy variable, en función del gen afectado y del patrón de herencia implicado.

En los siguientes apartados repasaremos brevemente las bases genéticas más frecuentes del hipocrecimiento armónico y disarmónico, no sin antes resaltar la importancia de realizar un fenotipado detallado del paciente y del contexto familiar, para orientar el estudio

genético y facilitar el análisis posterior de sus resultados.

Determinantes genéticos del hipocrecimiento armónico (talla baja proporcionada)

Déficit de GH e hipocrecimiento posnatal

El déficit de GH representa una de las causas más frecuentes del hipocrecimiento armónico posnatal, con una incidencia variable del 5-20% de talla baja⁴.

Deficiencia aislada de GH

Se conocen cuatro formas mendelianas de deficiencia aislada de GH⁵, que varían en cuanto a la gravedad del déficit, el patrón de transmisión, la respuesta al tratamiento con GH y sus bases moleculares (Tabla 1).

Además de los defectos moleculares implicados en la etiología de los cuatro subtipos de deficiencia aislada de GH, existen otros mecanismos menos explorados que pueden también causar un déficit en la expresión de GH. Estudios funcionales mediante ensayos de gen reportero⁶ indicaron que los diferentes haplotipos del promotor proximal de *GH1*, el gen codificante de la GH de expresión hipofisaria, pueden inducir cambios muy significativos en los niveles de expresión de GH (hasta 12 veces los niveles basales), lo que implica que podrían afectar a los niveles circulantes de GH mediante su efecto sobre el control transcripcional de *GH1*.

No obstante, a pesar de los avances en la caracterización de las bases moleculares de la deficiencia aislada de GH y de la disponibilidad de nuevas técnicas de análisis genómico que facilitan su estudio de forma masiva, hasta un 75-90% de los casos de deficiencia aislada de GH asociados a hipocrecimiento se siguen considerando idiopáticos.

Tabla 1. Clasificación de la deficiencia aislada de hormona del crecimiento.

| Tipo | Patrón de transmisión | Gen(es) involucrados | Defecto molecular | Fenotipo |
|------|-----------------------|---------------------------------|---|---|
| IA | AR | <i>GH1</i> | Delecciones completas, microdelecciones, mutaciones sin sentido en el péptido señal | Deficiencia completa de GH, hipocrecimiento grave, hipoglucemias, fenotipo peculiar, mala respuesta a la rhGH por anticuerpos anti-GH |
| IB | AR | <i>GH1/GHRHR</i> <i>GHSR</i> | Mutaciones sin sentido/ de cambio de sentido en homocigosis o heterocigosis combinada | Deficiencia parcial de GH, hipocrecimiento, hipoplasia hipofisaria, obesidad, buena respuesta a la rhGH |
| II | AD | <i>GH1/GHSR</i> | Mutaciones en los puntos de empalme del exón/intrón 3 de <i>GH1</i> , mutaciones de cambio de sentido en <i>GH1</i> o <i>GHSR</i> | Deficiencia parcial de GH, hipocrecimiento menos grave |
| III | Ligado al X | <i>BTK</i> /¿otros genes? | Mutaciones en puntos de empalme | Hipocrecimiento con agammaglobulinemia |

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; GH: hormona del crecimiento; rhGH: hormona del crecimiento recombinante humana.

Determinantes genéticos de la resistencia a GH y deficiencia primaria de IGF1

Aproximadamente el 25% de los casos de talla baja idiopática⁷ manifiestan un déficit de IGF-I en presencia de niveles normales o elevados de GH, lo que ha sido definido como deficiencia primaria de IGF-1, en contraposición a la deficiencia de IGF-1 secundaria al déficit de GH. Los pacientes con déficit del crecimiento posnatal asociado a deficiencia primaria de IGF-1 representan el grupo más numeroso de casos de hipocrecimiento armónico posnatal y sus determinantes genéticos conocidos se encuentran esquematizados en la tabla 2 y resumidos a continuación.

Resistencia o insensibilidad a GH

La deficiencia primaria de IGF-1 puede aparecer asociada a mutaciones en el gen *GHR*, codificante del receptor de GH, que dan lugar a un síndrome de insensibilidad a la GH, conocido como síndrome de Laron en su

manifestación más grave⁸, causada por mutaciones en homocigosis o en heterocigosis compuesta de *GHR*, o por mutaciones autosómicas dominantes, que se asocian con un fenotipo mucho más leve conocido como insensibilidad parcial a la GH⁹. La incidencia de este tipo de mutaciones en pacientes con deficiencia primaria de IGF-1 es relativamente baja y explica un porcentaje < 10% de los casos de deficiencia primaria de IGF-1 estudiados a nivel molecular^{10,11}. Igualmente infrecuentes son los casos con defectos en los genes involucrados en la cascada de señalización posreceptor, fundamentalmente en *STAT5b*, que se caracteriza por un fenotipo de insensibilidad a la GH e inmunodeficiencia (ORPHA:220465), que no altera el crecimiento intrauterino, se transmite según un patrón autosómico recesivo, causando niveles muy disminuidos de IGF-1 e IGBP-3, y que puede presentarse con hiperprolactinemia¹². Si bien se ha observado un grado de afectación de la talla variable en los portadores heterocigotos de las mutaciones descritas hasta la fecha, de momento se desconoce

Tabla 2. Determinantes genéticos conocidos de la deficiencia primaria del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1.

| Genes involucrados | Patrón de transmisión | Defecto molecular | Fenotipo |
|--------------------|-----------------------|--|--|
| <i>GHR</i> | AR/AD | Mutaciones sin sentido, de cambio de sentido, en puntos de empalme, microdeleciones/ inserciones | AR: síndrome de Laron AD: peso y talla normal al nacimiento GH normal o supranormal IGF-1, IGFBP-3, ALS disminuidos |
| <i>STAT5b</i> | AR | Mutaciones sin sentido, de cambio de sentido, en puntos de empalme, microdeleciones/ inserciones | Resistencia a la GH con inmunodeficiencia; GH normal o supranormal; IGF-1, IGFBP-3, ALS disminuidos; peso y talla normal en el nacimiento; hiperprolactinemia; eczema atópico |
| <i>GH1</i> | AD | Mutaciones de cambio de sentido | Síndrome de Kowarski; GH normal o supranormal; IGF-1, IGFBP-3 y ALS disminuidos; peso y talla normal al nacimiento |
| <i>IGFALS</i> | AR/AD | Mutaciones de cambio de sentido, sin sentido, microindels | AR: el peso y la talla en el nacimiento pueden estar disminuidos; IGF-1 e IGFBP-3 muy disminuidos; ALS indetectable; retraso del desarrollo puberal; hiperinsulinemia; insulinoresistencia AD: el peso y la talla en el nacimiento pueden ser inferiores a la norma en niñas; déficit parcial de IGF-1, IGFBP-3 y ALS; variabilidad fenotípica intrafamiliar, portadores no afectos |
| <i>IGF1</i> | AR/AD | Deleciones completas, mutaciones sin sentido, de cambio de sentido, en puntos de empalme | Retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia AR: niveles indetectables de IGF-1, retraso grave del crecimiento posnatal, niveles normales o elevados de IGFBP-3 y ALS AD: IGF-1 < -2 DE; talla < -4 DE |

AD: autosómico dominante; ALS: subunidad ácido lábil; AR: autosómico recesivo; DE: desviación estándar; GH: hormona del crecimiento; IGF- 1: factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1; IGFBP-3: factor de crecimiento similar a la insulina 3.

si la haploinsuficiencia de *STAT5b* por mutaciones en heterocigosis puede asociarse con un fenotipo menos grave de insensibilidad a la GH y déficit del crecimiento por deficiencia primaria parcial de IGF-1. Otros defectos en la vía de señalización posreceptor se han visto igualmente en pacientes con síndrome de Noonan, en los que mutaciones en el gen *PTPN11* (ORPHA:648; 500), que codifica SHP-2, una fosfatasa que interviene en la desfosforilación de *STAT5b*, pueden afectar

a la acción de la GH, disminuyendo los niveles de IGF-1 y la respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento recombinante humana^{13,14}. Se han descrito igualmente muy pocos casos de mutaciones del gen *GH1* que generan una GH biológicamente inactiva (ORPHA:629), causantes de un fenotipo de insensibilidad a la GH y talla baja caracterizado por un déficit de IGF-1 en presencia de niveles normales de GH, descrito por primera vez por Kowarski et al¹⁵.

Deficiencia primaria de IGF-1 por mutaciones en el gen IGF1

Se conocen pocas mutaciones del gen *IGF1* (ORPHA:73272) que dan lugar a un fenotipo de deficiencia primaria de IGF-1 más grave, con hipocrecimiento, que se manifiesta tanto en el período prenatal como en el posnatal. Todos los pacientes descritos hasta la fecha presentaron un crecimiento intrauterino restringido al nacimiento, microcefalia, un rasgo característico que los distingue de los pacientes con síndrome de Silver-Russel (macrocefalia), y grave retraso del crecimiento posnatal, que, en algunos casos, se acompañaba de déficits neurosensoriales y del desarrollo psicomotor¹⁶⁻¹⁸. El fenotipo hormonal se caracteriza por presentar niveles indetectables de IGF-1 en los pacientes con mutaciones en homocigosis y <-2 DE en los casos descritos con mutaciones de *IGF1* en heterocigosis^{19,20}. Los niveles basales y postestimulación de la GH se encuentran por encima de la normalidad, mientras que los niveles de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGFBP-3) y subunidad ácido lábil (ALS) se mantienen dentro de la normalidad o elevados en todos los casos descritos hasta la fecha.

Deficiencia primaria de subunidad ácido-lábil

IGFALS es el gen codificante de la ALS del complejo ternario IGFBP-3-IGF-1-ALS que regula la biodisponibilidad de IGF-1 en el torrente circulatorio. En el año 2004, Domené et al²¹ describieron la primera identificación de una mutación en el gen *IGFALS* en un paciente que presentó un déficit del crecimiento posnatal asociado a niveles muy disminuidos de IGF-1 e IGFBP-3, en presencia de respuestas supranormales en los test de secreción de GH. Desde entonces²²⁻²⁴ se han descrito numerosos casos que confirman la implicación de mutaciones en homocigosis en el gen *IGFALS*, como la base molecular de la deficiencia primaria de ALS (ORPHA:140941)

asociada a marcados déficits circulantes de IGF-1, IGFBP-3 e hiperinsulinemia en pacientes con hipocrecimiento posnatal ($<-2,5$ DE) moderado, asociado, en algunos casos, a retrasos del desarrollo puberal. Asimismo, en nuestro grupo hemos podido constatar que mutaciones en heterocigosis de *IGFALS* representan el defecto molecular más frecuente en pacientes con hipocrecimiento posnatal (talla <-2 DE) y niveles disminuidos de IGF-1, IGFBP-3 y ALS en los que se examinaron todos los genes conocidos implicados en la etiología de la talla baja del eje GH-IGF1 (*GH1*, *GHR*, *IGFALS*, *IGF1*, *IGF1R*, *GHRH*, *GHRHR* y *PAPPA2*) de forma sistemática mediante secuenciación masiva dirigida.

Resistencia a IGF-1 por defectos en *IGF1R*

El síndrome de resistencia/insensibilidad a IGF-1 (ORPHA:73273) se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino y posnatal con niveles disminuidos, normales o supranormales de IGF-1 e IGFBP-3, microcefalia acompañada de otros rasgos dismórficos y déficit intelectual variable, que pueden en algunos casos acompañarse de déficits auditivos. El síndrome de resistencia/insensibilidad a IGF-1 está causado por anomalías genómicas (cromosoma 15 en anillo o deleciones 15q distales) o mutaciones que afectan al gen *IGF1R* (15q26.3), codificante del receptor de IGF-1. Se transmite según un patrón autosómico dominante o autosómico recesivo y asociado a fenotipos clínicos muy variables en función del patrón de herencia. Son predominantes, además del retraso del crecimiento intrauterino, la microcefalia, déficits auditivos, el retraso del desarrollo psicomotor y niveles elevados de IGF-1, que pueden aparecer asociados a déficit de atención e hiperactividad, clindactilia, hirsutismo y otras características clínicas variables, en función de la localización de la mutación en los diferentes dominios funcionales de IGF-1R^{25,26}.

Limitación de la biodisponibilidad de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 por mutaciones en *PAPPA2*

El gen *PAPPA2* codifica la papalisina 2, una proteasa implicada en la liberación de IGF-1 del complejo ternario IGF-1-IGFBP-3-ALS. Dauber et al²⁷ demostraron que mutaciones en homocigosis de *PAPPA2* pueden causar hipocrecimiento armónico moderado, al disminuir la biodisponibilidad de IGF-1, si bien no parece ser una causa muy frecuente de deficiencia funcional de IGF-1.

Determinantes genéticos del hipocrecimiento disarmónico (talla baja desproporcionada)

La regulación paracrina y las vías de señalización intracelular desempeñan un papel fundamental durante la condrogénesis en la placa de crecimiento y, aunque todavía no se han descifrado completamente todas las vías involucradas, estudios publicados en las

últimas décadas han puesto de manifiesto que defectos genéticos que afectan a dichas vías son la causa de un amplísimo espectro de displasias esqueléticas con más de 400 genes implicados²⁸.

En esta breve revisión de los determinantes genéticos del hipocrecimiento disarmónico mencionaremos solamente los asociados más frecuentemente a talla baja desproporcionada y defectos esqueléticos leves en la consulta de endocrinología pediátrica (resumidos en la tabla 3).

Deficiencia de *SHOX* y talla baja

El gen *SHOX*, localizado en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) de los cromosomas X e Y, codifica un factor activador de la transcripción que desempeña un papel fundamental en las fases tempranas de la osificación endocondral. Defectos del gen *SHOX* en heterocigosis representan la causa monogénica más frecuente de hipocrecimiento posnatal

Tabla 3. Genes de la placa de crecimiento implicados en la talla baja^a.

| Gen implicado | Entidad (herencia) | Presentación clínica |
|---------------|--|---|
| <i>SHOX</i> | Discondrosteosis de Leri-Weill (AD) | Talla baja, acortamiento mesomélico, paladar ojival, hipertrofia de los gemelos, deformidad de Madelung, acortamiento del cuarto metacarpiano |
| <i>SHOX</i> | Talla baja por deficiencia de <i>SHOX</i> (AD) | Talla baja y anomalías esqueléticas leves |
| <i>FGFR3</i> | Hipocondroplasia (AD) | Talla baja, acortamiento rizomélico, macrocefalia relativa, frente abombada, hiperlordosis lumbar |
| <i>ACAN</i> | Talla baja por deficiencia de <i>ACAN</i> (AD) | Talla baja desproporcionada, braquidactilia, dismorfias faciales leves, cese precoz del crecimiento |
| <i>NPR2</i> | Talla baja por deficiencia de <i>NPR2</i> (AD) | Fenotipo similar a la discondrosteosis de Leri-Weill (sin deformidad de Madelung), anomalías esqueléticas inespecíficas |
| <i>IHH</i> | Talla baja por deficiencia de <i>IHH</i> (AD) | Talla baja, micromelia |

AD: autosómica dominante. ^a Adaptado de Heath K, Sentochordi Montané L. Displasias esqueléticas en endocrinología pediátrica: perspectiva clínica y genética. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2022, 13 (Suppl 2): S96-106.

(prevalencia, 1:1.000-2.000) y consisten, en la mayoría de los casos, en deleciones de la región PAR1 que incluyen al gen *SHOX* o a alguno de los múltiples potenciadores de su expresión²⁹ localizados en los flancos 3' y 5' del gen, así como, en menor medida, en mutaciones puntuales en las secuencias exónicas de *SHOX*. Se asocian con un espectro fenotípico, que incluye la discondrosteosis de Leri-Weill (ORPHA:240), con talla baja muy variable, acortamiento mesomélico de las extremidades, paladar ojival, hipertrofia de los gemelos, deformidad de Madelung y acortamiento del cuarto metacarpiano, así como con un fenotipo menos grave, con talla baja y anomalías esqueléticas leves. Defectos de *SHOX* en homocigosis o heterocigosis compuesta causan la displasia mesomélica de Langer (ORPHA:2632), que cursa con una grave afectación de la talla, y acortamiento rizomélico de las extremidades.

***FGFR3* y talla baja**

El gen *FGFR3* codifica un miembro de la familia de receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos, que desempeña un papel esencial en la regulación de la diferenciación, la proliferación y la apoptosis de los condrocitos, y es necesario para el desarrollo normal del esqueleto, regulando tanto la osteogenia como la mineralización ósea posnatal por los osteoblastos. Si bien sabemos que la mutación de ganancia de función p.Gly380Arg de *FGFR3* es la causa del 99% de los casos de acondroplasia (ORPHA:15), la displasia ósea más frecuente, otras variantes de *FGFR3* están implicadas en la etiología de la hipochondroplasia (ORPHA:429), con un espectro clínico que se caracteriza por talla baja variable (125-160 cm), acortamiento rizomélico de las extremidades, incurvación en varo de los miembros inferiores, macrocefalia relativa y frente abombada e hiperlordosis lumbar, con un patrón de transmisión autosómica dominante. Más recientemente se han identificado otras variantes de *FGFR3* en pacientes con

talla baja idiopática y rasgos displásicos muy leves^{30,31}.

***ACAN* y talla baja**

El gen *ACAN*, una de las primeras dianas de transcripción de *SHOX* identificadas, codifica el agregano, un importante componente proteoglucano esencial para la integridad estructural del cartílago en articulaciones y placas de crecimiento. Si bien su relación con la etiología de tres displasias esqueléticas de distinta gravedad (displasia espondiloepifisaria de tipo agregano, ORPHA:171866, herencia autosómica recesiva; y osteocondritis disecante, ORPHA:251262, y displasia espondiloepimetáfisaria de tipo Kimberly, ORPHA:93283, ambas con herencia autosómica dominante) se conoce desde hace tiempo, sólo recientemente se ha descrito su implicación en la etiología de la talla baja con herencia autosómica dominante (ORPHA:435804) en pacientes con defectos esqueléticos y dismorfias faciales leves^{32,33}. Además de los rasgos faciales y esqueléticos mencionados, los pacientes pueden presentar edad ósea avanzada, un pobre estirón puberal, cese prematuro del crecimiento, osteoartritis precoz y braquidactilia con una talla baja leve o moderada (-2 a -4 DE). Aunque no se ha estimado su prevalencia, un estudio reciente³⁴ ha estimado que podría ser la segunda causa más frecuente de talla baja monogénica tras la deficiencia de *SHOX*.

***NPR2* y talla baja**

El gen *NPR2*, otra de las dianas de transcripción reguladas por *SHOX* en la placa de crecimiento, codifica el receptor B del péptido natriurético, que participa en la vía de señalización de dicho péptido, y desempeña un papel fundamental en el crecimiento óseo y la regulación de la osificación endocondral. Inicialmente asociado, al igual que *ACAN*, con la etiología de displasias esqueléticas graves (displasia acromesomélica de tipo

Maroteaux, ORPHA:40, herencia autosómica recesiva), más recientemente, se ha visto que mutaciones en heterocigosis de *NPR2* pueden causar un fenotipo de talla baja similar a la discondrosteosis de Leri-Weill, sin deformidad de Madelung como factor diferencial, con anomalías esqueléticas no específicas (por ejemplo, manos pequeñas), de prevalencia desconocida^{35,36}.

IHH y talla baja

El gen *IHH* codifica una molécula señalizadora que desempeña un papel fundamental en la placa de crecimiento al coordinar la proliferación de condrocitos y promover su diferenciación en condrocitos hipertróficos. La señalización de *IHH* funciona a través de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea para mantener un equilibrio entre la proliferación de condrocitos y la diferenciación hipertrófica. Por ello, variantes genéticas que afecten a la función de *IHH*, alterando dicho equilibrio, pueden provocar el cierre prematuro del cartilago de crecimiento, causando braquidactilia de tipo A1, caracterizada por talla baja y acortamiento/ausencia de la falange media³⁷. Estudios más recientes, sin embargo, también han asociado variantes de pérdida de función en *IHH* con un fenotipo heterogéneo de talla baja moderada, micromelia y acortamiento de la falange media del segundo y el quinto dedos de las manos, sin otros defectos esqueléticos específicos^{38,39}.

En resumen, los estudios realizados durante la última década sobre las bases genéticas del hipocrecimiento armónico y disarmónico confirman la implicación de numerosos genes codificantes de proteínas reguladoras de la biodisponibilidad de GH e IGF-1, de genes implicados en su control transcripcional, mecanismos de secreción, procesamiento y degradación, y sugieren la implicación como determinantes o modificadores genéticos de otros genes interrelacionados funcionalmente, que participan en las vías de señalización

implicadas en la placa de crecimiento, cuyas variantes pueden no sólo causar formas más o menos graves de displasias esqueléticas, sino también tallas bajas moderadas asociadas a defectos esqueléticos y/o dismorfias leves, como se ha descrito recientemente⁴⁰.

Perspectivas futuras

La investigación de los determinantes genéticos de la talla baja mediante técnicas tradicionales de rastreo de mutaciones en genes candidatos nos ha permitido identificar un limitado número de formas monogénicas implicadas en su etiología, que, sin embargo, explican una proporción minoritaria ($\leq 20\%$) de los casos examinados. La complejidad funcional de la regulación del crecimiento humano y la confirmada contribución multifactorial de numerosos *loci* genómicos en la determinación de la talla individual (el 80-90% de los factores que determinan la talla individual son genéticos)⁴¹ exigen un abordaje experimental diferente para poder analizar e identificar de forma simultánea todos los determinantes genéticos de la talla baja.

La paulatina implementación de nuevas técnicas de análisis masivo de secuencias en el ámbito clínico-asistencial permitirá en los próximos años la identificación de nuevos genes y defectos genéticos implicados en la etiología de estas alteraciones del crecimiento, así como empezar a descifrar la complejidad genética multifactorial subyacente con la ayuda de potentes herramientas de análisis, como las provistas por la inteligencia artificial.

Bibliografía

1. Lango A, Estrada K, Lettre G, Berndt SI, Weedon MN, Rivadeneira F, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature* 2010; 467: 832-8.

2. Wood AR, Esko T, Yang J, Vedantam S, Pers TH, Gustafsson S, et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet* 2014; 46: 1173-86.
3. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duynenvoorde HA, Ruivenkamp CA, Kant SG. Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R145-73.
4. Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, Sposito M, Mastrangelo C, Messini B, et al. The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children. *Clin Med Res* 2006; 4: 180-3.
5. Campos Barros A, Argente J. Bases moleculares del hipocrecimiento armónico. *Rev Esp Ped* 2002; 58: 73-90.
6. Horan M, Millar DS, Hedderich J, Lewis G, Newsway V, Mo N, et al., Human growth hormone 1 (GH1) gene expression: complex haplotype dependent influence of polymorphic variation in the proximal promoter and locus control region. *Hum Mutat* 2003; 21: 408-23.
7. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 11-31.
8. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone—a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 1966; 2: 152-5.
9. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1093-8.
10. Bang P. Statement 3: A low serum IGF-I level in idiopathic short stature patients indicates partial GH insensitivity. *Ped Endocrinol Rev* 2008; 5 (Suppl. 3): S841-6.
11. David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hübner C, Clark AJ, et al. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endocrine Rev* 2011; 32: 472-97.
12. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Eng J Med* 2003; 349: 1139-47.
13. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5377-5381.
14. Binder G. Response to growth hormone in short children with Noonan syndrome: correlation to genotype. *Horm Res* 2009; 72 (Suppl 2): S52-6.
15. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 461-4.
16. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and post-natal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor-I gene. *N Engl J Med* 1996; 335: 1363-7.
17. Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, van Doorn J, Chen JW, et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like

- growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2855-64.
18. Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y, Savage MO. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, posnatal growth and brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 181-90.
 19. Fuqua JS, Derr M, Rosenfeld RG, Hwa V. Identification of a novel heterozygous IGF1 splicing mutation in a large kindred with familial short stature. *Horm Res Paediatr* 2012; 78: 59-66.
 20. Van Duyvenvoorde HA, van Setten PA, Walenkamp MJ, van Doorn J, Koenig J, Gauguin L, et al. Short stature associated with a novel heterozygous mutation in the insulin-like growth factor 1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E363-7.
 21. Domené HM, Bengolea SV, Martínez AS, Ropelato MG, Pennisi P, Scaglia P, et al., Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Eng J Med* 2004; 350: 570-7.
 22. Domené HM, Scaglia PA, Lteif A, Mahmud FH, Kirmani S, Frystyk J, et al. Phenotypic effects of null and haploinsufficiency of acid labile subunit in a family with two novel IGFALS gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4441-50.
 23. Hwa V, Haeusler G, Pratt KL, Little BM, Frisch H, Koller D, et al. Total absence of functional acid labile subunit, resulting in severe insulin-like growth factor deficiency and moderate growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1826-31.
 24. Heath KE, Argente J, Barrios V, Pozo J, Díaz-González F, Martos-Moreno GA, et al. Primary acid-labile subunit (ALS) deficiency due to recessive IGFALS mutations results in posnatal growth deficit associated to low circulating IGF-I and IGFBP-3 levels, and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1616-24.
 25. Walenkamp MJ, Losekoot M, Wit JM. Molecular IGF-1 and IGF-1 receptor defects: from genetics to clinical management. *Endocr Dev* 2013; 24: 128-37.
 26. Klammt J, Kiess W, Pfäffle R. IGF1R mutations as cause of SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 191-206.
 27. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé C, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 363-74.
 28. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet* 2023; 191A: 1164-209.
 29. Benito-Sanz S, Belinchon-Martínez A, Aza-Carmona M, de la Torre C, Huber C, González-Casado I, et al. Identification of 15 novel partial SHOX deletions and 13 partial duplications, and a review of the literature reveals intron 3 to be a hotspot region. *J. Hum Genet* 2017; 62: 229-34.
 30. Kant SG, Cervenkova I, Balek L, Trantirek L, Santen GW, de Vries MC, et al. A novel variant of FGFR3 causes proportionate short stature. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 763-70.
 31. Mustafa S, Akhtar Z, Asif M, Muammad Amjad M, Ijaz M, Latif M, et al., Novel missense variants in FGFR1 and FGFR3 causes short stature in enrolled families from Pakistan. *Meta Gene* 2020; 26: 100778.

32. Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, Crocker M, Douglas J, Dunbar N, et al., Clinical characterization of patients with autosomal dominant short stature due to aggrecan mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 460-9.
33. Sentchordi-Montané L, Aza-Carmona M, Benito-Sanz S, Barreda-Bonis AC, Sánchez-Garre C, Prieto-Matos P, et al., Heterozygous aggrecan variants are associated with short stature and brachydactyly: description of 16 probands and a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 820-9.
34. Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, Büttner C, Kraus C, Trautmann U, et al. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature. *Sci Rep* 2017; 7: 12225.
35. Wang SR, Jacobsen CM, Carmichael H, Edmund AB, Robinson JW, Olney RC, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature. *Hum Mutat* 2015; 36: 474-81.
36. Hisado-Oliva A, Garre-Vázquez AI, Santaolalla-Caballero F, Belinchón A, Barreda-Bonis AC, Vasques GA, et al. Heterozygous NPR2 mutations cause disproportionate short Stature, similar to Léri-Weill dyschondrosteosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E1133-42.
37. Gao B, Guo J, She C, Shu A, Yang M, Tan Z, et al. Mutations in IHH, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A-1. *Nat Genet* 2001; 28: 386-8.
38. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, Aza-Carmona M, Sentchordi-Montané L, Barraza-García J, et al. IHH gene mutations causing short stature with nonspecific skeletal abnormalities and response to growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 604-14.
39. Sentchordi-Montané L, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Pereda A, Parrón-Pajares M, de la Torre C, et al. Clinical and molecular description of 16 families with heterozygous IHH variants. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgaa218.
40. Sentchordi-Montané L, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Díaz-González F, Modamio-Høybjør S, de la Torre C, et al. High prevalence of variants in skeletal dysplasia associated genes in individuals with short stature and minor skeletal anomalies. *Eur J Endocrinol* 2020; 185: 691-705.
41. Grunauer M, Jorge AAL. Genetic short stature. *Growth Horm IGF Res* 2018; 38: 29-33.

XXX Curso de Actualización SEEP

8 de noviembre de 2024

TÉCNICAS DE LABORATORIO

1

Diagnóstico de síndrome de McCune-Albright. ¿Es necesario el estudio genético?

Ana Belén Suárez Lascano.

Silvia Marín del Barrio.

Marta Ramon Krauel.

Evelyn Daniela Pánchez López.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.

Introducción

El síndrome de McCune-Albright es una enfermedad minoritaria caracterizada por displasia fibrosa poli/monostótica, manchas café con leche e hiperfunción endocrina. Está causado por mutaciones somáticas activadoras del gen *GNAS*, que codifica para la subunidad α de la proteína Gs y que, por tanto, conduce a una activación constitutiva de los receptores acoplados a dicha proteína. La pubertad precoz periférica es la alteración endocrinológica más frecuente, y puede también presentar hipertiroidismo, hipercortisolismo o exceso de secreción de la hormona del crecimiento.

Presentamos un caso de una paciente diagnosticada de síndrome de McCune-Albright a raíz de un hipertiroidismo de inicio en período de lactante. Con este caso, revisaremos los

criterios diagnósticos, la necesidad o no de estudio genético, y el adecuado manejo y seguimiento de estos pacientes.

Caso clínico

Niña de 7 meses de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que ingresa en nuestro hospital por presentar una taquicardia persistente en el contexto de una gastroenteritis aguda, sin signos de deshidratación y sin fiebre.

En la exploración física no presenta signos de deshidratación, excepto taquicardia (frecuencia cardíaca: 198 lpm). Destaca la presencia de manchas café con leche de bordes irregulares en maxilar izquierdo, la región lumbar y el glúteo derecho, que respetan la línea media (Figura 1). Estadio de Tanner 2 (A1P1S2, que la familia refiere como intermitente). Palpación de la tiroides: normal.

En el estudio básico inicial se solicita analítica, que muestra hemograma y reacción en cadena de la polimerasa normal, con elevación de las transaminasas (alanina transaminasa, 211 U/L; y aspartato transaminasa, 162 U/L). Serologías, coprocultivo y virus en heces negativos. Electrocardiograma y ecocardiograma normales. Dada la taquicardia persistente, se solicita función tiroidea, que muestra tirotrópina $< 0,002$ mU/L; triyodotironina, 6,73 nmol/L; y tiroxina libre, 43,2 pmol/L, con

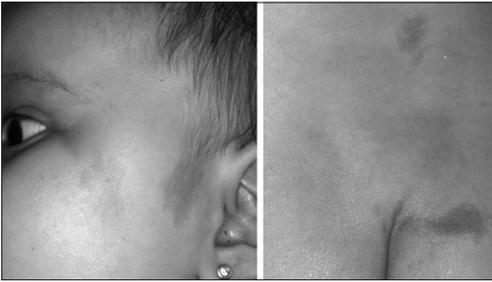


Figura 1. Manchas café con leche de bordes irregulares en la región maxilar, el glúteo y la región lumbar. Respetan la línea media.

anticuerpos antiperoxidasa, antitiroglobulina y antirreceptor de tiotropina negativos. Con el diagnóstico de hipertiroidismo no autoinmunitario se inicia tratamiento con propanolol (0,7 mg/kg/día) y metimazol (0,9 mg/kg/día), con normalización analítica en pocas semanas. Se completa el estudio tiroideo con una ecografía que muestra tiroides con ecoestructura heterogénea, lóbulo izquierdo de mayor tamaño e imágenes pseudonodulares isoecoicas difíciles de diferenciar del resto de parénquima, con la de mayor tamaño de 12 mm.

Dada la presencia de telarquia, se solicita analítica con función gonadal (lutropina < 0,1 U/L; folitropina, 2,2 U/L; y estradiol, 16 pg/ml) y ecografía pélvica (útero de 22 × 6,4 × 11 mm, sin línea endometrial y ovarios no visibles). Debido a la velocidad de crecimiento adecuada para la edad y la normalidad de las exploraciones, se orienta como telarquia prematura benigna.

Con la sospecha clínica de síndrome de McCune-Albright, se realiza gammagrafía ósea con Tc-99, en la que se evidencia un aumento de la captación del radiotrazador en los huesos maxilares, sugestivo de displasia fibrosa. Dada la presencia de displasia fibrosa y una característica extraesquelética (hipertiroidismo), se establece el diagnóstico clínico de síndrome de McCune-Albright. Se solicita secuenciación del gen *GNAS* en la sangre periférica, que resulta normal. Se determina

la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 y la prolactina, con valores dentro de la normalidad. Dada la ausencia de clínica de hipercortisolismo, no se realizan estudios en este sentido.

De los 7 a los 18 meses de vida se observa presencia de telarquia intermitente, sin aceleración del crecimiento y con estudios complementarios prepuberales. A los 18 meses presenta telarquia y sangrado vaginal, con exploraciones complementarias compatibles con pubertad precoz periférica. Analítica: folitropina y lutropina < 0,01 U/L y elevación del estradiol (181 pg/mL). Edad ósea: 3 años. Ecografía pélvica: longitud uterina, 38 mm; línea endometrial, 2,8 mm; y lesión quística de 36 × 34 × 31 mm en la región anexial derecha, con ovario izquierdo no visible. Se inicia tratamiento con letrozol (1,5 mg/m²/día) con evolución favorable, sin nuevos episodios de sangrado vaginal, y normalización analítica y ecográfica.

Dado el hipertiroidismo de larga evolución, con una hipertransaminasemia persistente atribuida al metimazol y la dificultad para el seguimiento de los nódulos tiroideos, a los 5 años se realiza una tiroidectomía total. Posteriormente presenta hipoparatiroidismo permanente que precisa tratamiento crónico con calcio y calcitriol, además de la levotiroxina. Se realiza secuenciación de *GNAS* en tejido tiroideo y se evidencia la mutación Arg201His en mosaico.

En cuanto a su afectación esquelética, se mantiene con colecalciferol para asegurar niveles óptimos de 25-OH-vitamina D y se descarta hipofosfatemia e hiperfosfatemia. A los 4 años presenta fractura del cúbito derecho, y a los 7 años, fractura del fémur derecho. Precisa intervención quirúrgica para enclavado medular del cúbito derecho, ambos fémures y tibias, para resolver las fracturas y prevenir nuevas en huesos de alto riesgo. Hasta el momento no ha requerido el uso de bisfosfonatos, debido al buen control del dolor óseo.

Presenta un adecuado crecimiento y se suspende el letrozol a los 9 años (edad ósea: 11 años), sin haber presentado efectos secundarios ni asociarse una pubertad precoz central.

Discusión

El diagnóstico de síndrome de McCune-Albright se establece por criterios clínicos (la combinación de fibrodisplasia ósea y al menos una característica extraesquelética, o la presencia de dos o más características extraesqueléticas). Dada la naturaleza en mosaico de la enfermedad, un estudio genético negativo no excluye el diagnóstico.

Es imprescindible el seguimiento multidisciplinar y la vigilancia de la posible aparición de comorbilidades asociadas.

El letrozol es el tratamiento de elección para la pubertad precoz periférica y está indicado en caso de edad ósea avanzada o recurrencia del sangrado vaginal. Es importante descartar una pubertad precoz central asociada y añadir análogos de la hormona liberadora de gonadotropina en este caso.

Es crucial descartar la presencia de hipofosfatemia como predictora de futuras fracturas y mantener un nivel de 25-OH-vitamina D adecuado para optimizar la salud ósea. Respecto a la fibrodisplasia ósea, el pamidronato y el zoledrónico son efectivos en el control del dolor, pero no hay evidencia de mejoría de las lesiones óseas con su uso.

7

Nueva variante patógena c.3855+4A>G en el gen *NIPBL* asociada al síndrome de Cornelia de Lange de tipo 1 (OMIM#122470)

Sandra Maeso Méndez.

Ignacio Díez López.

Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz.

El síndrome de Cornelia de Lange es una enfermedad congénita rara con afectación multisistémica y del desarrollo, que abarca un gran espectro fenotípico. El fenotipo clásico se caracteriza por rasgos craneofaciales distintivos (sinofridia, cejas gruesas y arqueadas, puente nasal corto, narinas antevertidas y microcefalia), retraso del crecimiento de comienzo prenatal, discapacidad intelectual, hipertriosis y defectos por reducción de las extremidades. El fenotipo no clásico tiende a ser más leve.

El 60% de las personas afectadas presenta mutaciones en el gen *NIPBL* (herencia autosómica dominante). Otros genes implicados son *RAD21*, *SMC3* y *BRD4* (herencia autosómica dominante), y *HDAC8* y *SMC1A* (herencia ligada a X). En la mayoría de los pacientes (>95%), las mutaciones ocurren *de novo*. El mecanismo fisiopatológico es la haploinsuficiencia.

Las guías del American College of Medical Genetics and Genomics y de la Association for Molecular Pathology determinan que las variantes clasificadas como 'patógenas' y como 'probablemente patógenas' son diagnósticas de este síndrome, no así las de 'significado incierto'.

Los genes implicados se encuentran asociados al complejo de cohesinas. Este complejo es multifuncional y participa en números procesos biológicos, entre los que destaca la regulación de la expresión génica, por lo que un fallo en el funcionamiento de este complejo produce una desregulación global de la expresión génica, lo que explica el gran espectro fenotípico y la afectación multisistémica de este síndrome.

Exponemos el caso de una niña de 8 años con síndrome de Cornelia de Lange que presenta una variante patógena en el gen *NIPBL* en heterocigosis no descrita previamente.

Se trata de una niña en seguimiento en consulta de endocrinología Infantil por pequeña para la edad gestacional simétrica sin crecimiento recuperador, talla baja ($-2,73$ desviaciones estándar) con edad ósea retrasada, hipertricosis y fenotipo peculiar (sinofridia, epicanto, narinas antevertidas, micrognatia y microcefalia). Presenta función hipofisaria y función tiroidea conservadas, y desarrollo uterino normal, sin alteraciones genitales. Asimismo, no presenta anomalías esqueléticas. Además, se encuentra en seguimiento multidisciplinar por bajo peso, discapacidad intelectual leve, trastorno del lenguaje y microcefalia.

Ante cuadro sindrómico sugestivo de síndrome de Cornelia de Lange, en 2018 se deriva a la paciente al servicio de genética de nuestro centro de referencia para estudio. Se realiza hibridación genómica comparativa a base de microarrays y secuenciación dirigida del exoma, y el resultado es negativo para este síndrome. No se detectan tampoco otras alteraciones que justifiquen el cuadro clínico.

No obstante, dada la alta sospecha clínica, en 2023 se solicita ampliación del estudio genético en el laboratorio externo de referencia qGenomics. Se realiza una secuenciación masiva del exoma y se detecta la variante *c.3855+4A>G* heterocigota de tipo *splicing* en el gen *NIPBL*. Se concluye que esta variante afecta al sitio donador de *splicing* del exón 16 y, aunque no afecta al sitio canónico de *splicing*, podría alterar el procesamiento del ARN mensajero y dar lugar a una proteína aberrante. Asimismo, la variante no se ha observado en individuos de la base de datos de variantes comunes ni se ha identificado en pacientes hasta la fecha, por lo que catalogan la variante como de ‘significado incierto’ asociada al síndrome de Cornelia de Lange de tipo 1.

Por otra parte, el estudio de segregación en muestras parentales ha demostrado que la variante se originó *de novo*.

Ante variante de ‘significado incierto’ se amplía el análisis con estudios funcionales. Se realiza secuenciación del transcriptoma y se detecta que la presencia de la variante descrita no altera los niveles de expresión del gen *NIPBL*, pero sí se observa un efecto sobre la estructura del transcrito producido, eliminándose el exón 16 (exón *skipping*), sin alterarse la pauta de lectura (Figura 1). Se concluye que es posible predecir que esta alteración causaría una haploinsuficiencia funcional, compatible con el mecanismo fisiopatológico conocido para el síndrome de Cornelia de Lange asociado a *NIPBL*. Por ello, esta información permite reclasificar la variante como ‘patógena’ según las guías del American College of Medical Genetics and Genomics y de la Association for Molecular Pathology, y diagnosticarle a nuestra paciente síndrome de Cornelia de Lange de tipo 1.

Lo relevante del caso es que la realización de la técnica de secuenciación del transcriptoma

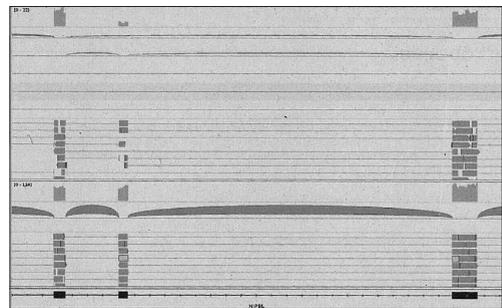


Figura 1. Lecturas que cubren los exones 15, 16 y 17. En la parte superior se observa una combinación de lecturas que soportan la presencia del transcrito habitual, junto con otras que excluyen el exón 16 y empalman el 15 con el 17. En la parte inferior se presentan resultados de un individuo control, donde solo se observan lecturas que soportan la presencia del transcrito de los tres exones. Extraída del informe de ‘qGenomics’.

ha permitido reclasificar una variante de ‘significado incierto’ en una variante ‘patógena’, pudiendo así diagnosticarle a nuestra paciente síndrome de Cornelia de Lange de tipo 1, así como añadirla como nueva variante patógena de este síndrome en las bases de datos genéticas internacionales.

9 Síndrome de insensibilidad completa a andrógenos familiar

Evelyn Daniela Pánchez López.

Montserrat Amat Bou.

Ana Belén Suárez Lascano.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat.

Introducción

El síndrome de insensibilidad a andrógenos es la causa más frecuente de desarrollo sexual diferente con cariotipo 46,XY. Es un trastorno genético ligado a X poco frecuente, causado por mutaciones en el gen del receptor de andrógenos (*AR*) que producen una pérdida de su función. Por tanto, se produce una resistencia en la unión de los andrógenos a sus receptores y, consecuentemente, la activación de las vías de señalización intracelulares necesarias para la virilización. El fenotipo es muy variable y depende del grado de insensibilidad de *AR*, desde apariencia femenina en formas completas hasta casos leves con fenotipo masculino e infertilidad.

El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen físico, el cariotipo, la determinación de los niveles hormonales y el estudio genético molecular, aunque en algunos casos no se encuentra la mutación (síndrome de insensibilidad a andrógenos de tipo II).

El abordaje y el tratamiento son multidisciplinarios y deben individualizarse en función de las características fenotípicas y psicosociales de cada paciente.

Caso clínico

Recién nacida remitida a endocrino por desarrollo sexual diferente de diagnóstico prenatal, debido a presencia de genitales externos femeninos en las ecografías prenatales con cariotipo 46,XY.

Dentro de los antecedentes familiares, tiene parientes de segundo y tercer grado (tía materna y dos hermanas de la abuela materna) con sospecha de síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos no confirmado genéticamente. Todas las familiares presentan un desarrollo sexual diferente con cariotipo 46,XY, genitales externos femeninos en ausencia de estructuras müllerianas, testes a nivel abdominal o inguinal y en todas se realizó la gonadectomía en la primera infancia (Figura 1).

En el examen físico neonatal destacan genitales externos de aspecto femenino con labio mayor izquierdo aumentado de tamaño y aparente gónada palpable en su interior. Se realiza una ecografía pélvica que confirma la ausencia de útero y estructuras müllerianas, así como la presencia de un testículo en anillo inguinal profundo derecho y otro en la región del labio mayor izquierdo. Se confirma un cariotipo 46,XY posnatal, SRY positivo, y se realiza analítica en minipubertad con 1 mes de vida que muestra: lutropina, 2,5 U/L (<5); folitropina, 0,7 U/L (0,5-5); testosterona, 271 ng/dL (57-397); estradiol < 18 pg/mL; dihidrotes-

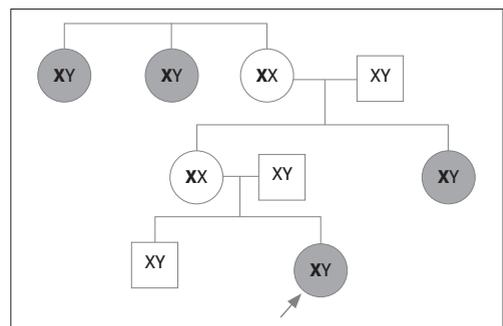


Figura 1.

tosterona (DHT), 30 ng/dL (5-60); índice testosterona/dihidrotestosterona, 9; inhibina b, 392 mg/dL (< 352); y hormona antimülleriana, 106,9 µg/L (102-262). Se realiza un estudio genético que incluye exoma con genes candidatos, *multiple ligation-dependent probe amplification* para el gen *AR* y array de hibridación genómica comparativa, que resultan normales.

A pesar de no encontrar la causa genética, dado el patrón de herencia ligado a X, la ausencia de virilización de los genitales externos con niveles de testosterona y hormona antimülleriana en rango masculino, ausencia de útero e índice testosterona/dihidrotestosterona normal, se orienta el diagnóstico como un probable síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (síndrome de insensibilidad a andrógenos de tipo II). Se realiza un abordaje multidisciplinar con equipo referente de desarrollo sexual diferente y se decide conservar las gónadas y revalorar la actitud terapéutica en la edad puberal.

Conclusiones

Cuando nos encontramos ante un desarrollo sexual diferente, el diagnóstico requiere una investigación exhaustiva que incluye el estudio genético; sin embargo, es frecuente no encontrar el origen, y esto puede generar incertidumbre a la hora de establecer un plan de actuación. Específicamente, el síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos tiene unas particularidades en el tratamiento diferentes a otros desarrollos sexuales diferentes, que incluyen la recomendación de realizar gonadectomía en la pubertad tardía debido al bajo riesgo tumoral, con el objetivo de permitir que se produzca una feminización puberal espontánea y que, además, el paciente pueda participar en la decisión. Aunque se han descrito más de 600 mutaciones en el gen *AR*, en algunos casos no se identifica la causa (mosaicos somáticos, coreguladores de *AR*), lo que dificulta la toma de decisiones y el tratamiento. Por ello, es

fundamental la valoración por parte de un equipo multidisciplinar con experiencia, ya que el fenotipo, el estudio bioquímico en minipubertad y las pruebas de imagen pueden orientar el diagnóstico, aunque en ocasiones son insuficientes.

15

Perseverancia en la búsqueda de anomalías genéticas en pacientes con talla baja

Elisenda Alves Hortala.

Jacobo Pérez.

Raquel Corripio.

Helena Elgueta.

Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.

Introducción

El gen *SHOX* (*Short Stature Homeobox*) desempeña un papel crucial en el desarrollo normal del hueso y el crecimiento. Las mutaciones en este gen pueden causar diversas condiciones, que van desde la discondrosteosis de Leri-Weill grave, con características fenotípicas definitorias, como baja estatura, mesomelia y deformidad de Madelung, hasta formas más leves, que se presentan únicamente con talla baja. Sin embargo, muchas personas portadoras de variantes en el gen *SHOX* pueden presentar únicamente baja estatura, sin manifestaciones clínicas típicas de la discondrosteosis de Leri-Weill. Para confirmar un diagnóstico de deficiencia de *SHOX*, las pruebas genéticas moleculares son fundamentales y abarcan dos enfoques principales: las pruebas dirigidas a los genes que analizan regiones específicas de codificación de *SHOX*; y las pruebas genómicas completas, que incluyen la secuenciación del exoma o el microarray de hibridación genómica comparativa, las cuales ofrecen un análisis más exhaustivo y son especialmente útiles en casos de baja estatura sin un diagnóstico claro.

Descripción del caso clínico

Paciente

Varón de 8 años y 9 meses, en seguimiento en la unidad de endocrinología pediátrica por talla baja que se manifiesta a partir de los 2 años de edad, acompañado de disminución en la velocidad de crecimiento y niveles de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 por debajo de los valores normales.

A los 3 años de edad, ante talla > 2 desviaciones estándar (DE), se realizó un test de estimulación de hormona del crecimiento (GH) que mostró un pico de 2,5 ng/mL, con cortisol dentro del rango normal, lo que orientó el diagnóstico hacia un déficit de GH aislado. Además, se llevó a cabo una resonancia magnética craneal que reveló hipoplasia de la adenohipófisis. A raíz de este diagnóstico, se inició el tratamiento con GH. Tras el inicio del tratamiento, el paciente mostró una mejora notable en su velocidad de crecimiento y logró alcanzar un percentil acorde a su talla diana en evaluaciones posteriores.

Antecedentes personales

- Parto vaginal eutócico a las 40 semanas de gestación.
- Peso al nacer: 3.015 g (-0,9 DE); longitud al nacer: 49 cm (-0,8 DE).
- Período neonatal sin complicaciones; prueba del talón normal.
- Sin alergias medicamentosas conocidas.
- Desarrollo psicomotor en curso normal.
- Cumplimiento del calendario vacunal recomendado.
- Sin ingresos previos o intervenciones quirúrgicas.
- Sin medicación habitual.

Antecedentes familiares

- Padres no consanguíneos.
- Historia familiar de talla baja disarmónica en la madre y otros familiares.
- Talla del padre: 178,8 cm (+0,2 DE); talla de la madre: 147,6 cm (-2,9 DE).

A los 8 años y 9 meses, el paciente fue derivado al servicio de genética para una valoración etiológica, dado el déficit de GH y la hipoplasia de la hipófisis. Se llevó a cabo un panel genético para evaluar las causas de la talla baja, que resultó normal. Dada la sospecha de una alteración genética relevante, se optó por realizar un estudio de array, que evidenció una deleción de los exones 1 a 3 del gen *SHOX*.

Posteriormente, se realizó un estudio genético en los primos maternos del paciente, que también están en seguimiento en endocrinología por talla baja, y se encontró la misma alteración en ellos. Este hallazgo sugiere un patrón familiar asociado a la deleción del gen *SHOX* y su posible contribución a la talla baja disarmónica en esta familia.

Discusión

En este caso, el paciente presenta un déficit aislado de GH, que, mediante el tratamiento adecuado, ha permitido una mejora notable en su crecimiento y ha abordado la baja es-

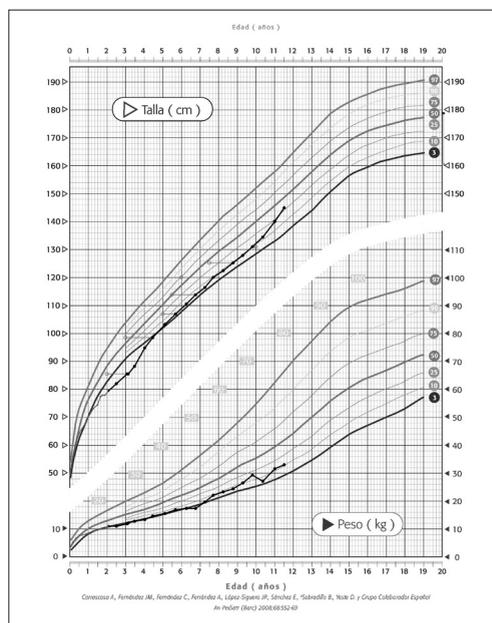


Figura 1.

tatura secundaria a una mutación en el gen *SHOX* que inicialmente no se había identificado. La utilización de pruebas genéticas moleculares, como análisis dirigidos a los genes y estudios genómicos completos, es esencial para la evaluación en estos casos.

Al analizar más profundamente el caso, se observó que el panel para talla baja incluye el gen *SHOX*. Sin embargo, la mutación específica del paciente no está incluida en el análisis, debido a que no se logró una lectura con suficiente calidad. Esto resalta la importancia de continuar la búsqueda genética en situaciones donde existe un patrón familiar que sugiere un mecanismo hereditario, asegurando un diagnóstico adecuado y potenciales estrategias de tratamiento.

16 Pseudohipoaldosteronismo frente a hiperplasia suprarrenal congénita: la importancia del estudio genético

*Helena Elgueta Serra.
Raquel Corripio Collado.
Corporació Sanitari Parc Tauli, Sabadell.*

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita engloba un conjunto de trastornos hereditarios autosómicos recesivos que se caracterizan por un fallo en la esteroidogénesis suprarrenal, y el déficit de 21-hidroxilasa es la causa más frecuente (un 90-95% de los casos). Este defecto enzimático da lugar a una disminución de la síntesis de hormonas situadas por debajo del bloqueo enzimático (cortisol y aldosterona) y a un aumento de la corticotropina por retroalimentación negativa, que conduce a la hiperplasia de la glándula suprarrenal y, en consecuencia, a una hiperestimulación de la corteza suprarrenal con elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático, como la 17-hidroxiprogesterona. La 21-hidroxilación suprarrenal se cataboliza por el citocro-

mo P450C21, enzima que convierte la 17-hidroxiprogesterona en 11-desoxicortisol y la progesterona en desoxicorticosterona, metabolitos previos al cortisol y a la aldosterona, respectivamente. El grado de afectación de la función de dicho citocromo según la mutación del paciente determina la gravedad de la clínica y da lugar a un espectro clínico variable de la enfermedad.

Las crisis de pérdida salina con hiponatremia e hiperpotasemia, así como la hipoglucemia y el *shock*, son las principales manifestaciones de la hiperplasia suprarrenal congénita clásica durante las primeras semanas de vida, mientras que la hiponatremia y la hiperpotasemia aisladas se observan en la deficiencia o la resistencia a los mineralocorticoides. Durante el período neonatal, los niveles elevados de esteroides suprarrenales en la sangre pueden dar lugar a errores en las pruebas de laboratorio, y no se puede identificar el nivel real de cada hormona.

Caso clínico

Presentamos el caso de un lactante de 33 días de vida que acudió a urgencias por vómitos, rechazo de la ingesta y fallo de medro. A su llegada presentaba mal estado general, con letargo y bradicardia. La analítica de sangre mostraba una crisis grave de pérdida salina (Na^+ , 99 mEq/L; y K^+ , 9,4 mEq/L) y acidosis leve (pH, 7,3; HCO_3^- , 13,9 mmol/L; y exceso de base (EB), -10,9 mmol/L). No obstante, la glucemia y la tensión arterial fueron normales. El electrocardiograma mostraba bradicardia con frecuencia cardíaca de 80 lpm, con extrasístoles frecuentes, complejos QRS amplios y ondas T picudas. El paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos, donde se inició inmediatamente el tratamiento de la hiponatremia y la hiperpotasemia, y un tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona ante la sospecha clínica de hiperplasia suprarrenal congénita. Se descartó infección del tracto urinario y la función renal y la ecografía renal fueron normales. La

ecografía suprarrenal mostró un aumento de las glándulas suprarrenales con una superficie lobular y un patrón cerebriforme. Los resultados de laboratorio no permitieron diferenciar entre un pseudohipoaldosteronismo o una hiperplasia suprarrenal congénita, ya que tanto los niveles de aldosterona (2.454 pg/mL) como los niveles de 17-hidroxiprogesterona (656,6 ng/mL) estaban elevados. La actividad plasmática de la renina también se encontraba elevada (> 40 ng/mL/hora; normal: 2,35-37 ng/mL/hora) y el cortisol era de 36 mg/dL. Pese a la dificultad para diferenciar estas dos entidades, ante la gravedad de los síntomas del paciente y la ecografía suprarrenal descrita, se mantuvo el tratamiento sustitutivo hasta el resultado del estudio genético.

Se dio de alta al paciente a los 22 días de su ingreso, con tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona. El resultado del estudio genético reveló el genotipo clásico de déficit de 21-hidroxilasa y confirmó el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.

Discusión

La particularidad del caso presentado radica, por una parte, en el espectro incompleto de síntomas que presentó el paciente pese a tener la mutación clásica de CYP21A2, ya que presentó una crisis grave de pérdida salina sin alteración de la glucemia ni de la tensión arterial y con una acidosis leve.

Por otra parte, la elevación de la aldosterona generó confusión en el diagnóstico y no se pudo descartar de entrada un pseudohipoaldosteronismo pese a la sospecha clínica de hiperplasia suprarrenal congénita. El diagnóstico definitivo de hiperplasia suprarrenal congénita no se pudo establecer hasta el resultado del estudio genético, que demostró mutaciones clásicas en ambos alelos del gen de la 21-hidroxilasa. Se atribuyeron los niveles elevados de aldosterona a un falso positivo por reactividad cruzada con otros esteroides suprarrenales debido a que el radioinmunoensayo se rea-

lizó sin cromatografía previa. El inmunoensayo es una técnica que se usa para el diagnóstico y la monitorización de pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. Es una técnica altamente sensible, aunque esto puede conllevar reacciones cruzadas debido a la similitud estructural entre las diferentes hormonas. En cambio, la técnica de cromatografía líquida con espectrometría de masas tiene una mayor especificidad, por lo que puede ser de utilidad para el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita, al tener la ventaja de no tener reacción cruzada con otros esteroides.

Por lo tanto, el estudio genético no solamente es importante para el consejo genético, sino que también es importante para la confirmación del diagnóstico cuando la expresión clínica no es clara o ante posibles falsos positivos en los resultados analíticos.

18 Hipertiroxinemia

Esther Galiano Alonso.

María Güemes Hidalgo.

Jesús Pozo Román.

Hospital del Niño Jesús, Madrid.

Presentamos el caso de dos varones de 10 y 11 años, respectivamente, sin antecedentes personales de interés, remitidos a consultas de endocrinología por elevación de los niveles de tiroxina libre con tirotropina en rango de normalidad. Clínicamente, ambos estaban asintomáticos y sin alteraciones en la exploración física (ausencia de bocio, oftalmopatía, taquicardia o temblor). Los resultados iniciales se confirmaron en muestras sucesivas (Tabla 1) a través de la determinación de tiroxina libre mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia de fijación competitiva de dos pasos con análogo de hormona marcada (módulo Access Free T4, Beckman Coulter®). La autoinmunidad tiroidea fue negativa, y los niveles de triyodotironina, triyo-

Tabla 1.

| | Niveles de referencia (unidades) | PACIENTE 1 | | PACIENTE 2 | |
|--|----------------------------------|------------|---------|------------|---------|
| | | 10 años | 15 años | 11 años | 16 años |
| Tiotropina | 0,36-5,5 µUI/mL | 1,81 | 2,28 | 1,49 | 1,83 |
| Tiroxiba libre | 0,65-1,4 ng/dL | 2,53 | 2,86 | 3,21 | 2,07 |
| Triyodotironina | 0,9-2 ng/mL | 1,36 | | 1,72 | 1,39 |
| Triyodotironina reversa | 0,17-0,44 ng/mL | | 0,33 | | |
| Tiroxina total | 5,5-12,1 µg/dL | | 17,1 | | |
| Globulina fijadora de hormonas sexuales | 21-150 nmol/L | 56 | | 72 | 24 |
| Subunidad alfa de la tirotropina | < 0,8 mUI/mL | <0,4 | | <0,3 | |
| Globulina fijadora de tiroxina | 14-31 µg/mL | 14,3 | 20,4 | | |
| Anticuerpos antimicrosómicos (antitiroperoxidasa) | 5-60 UI/mL | 37 | | 23 | |
| Anticuerpos antitiroglobulina | Negativo <40 UI/mL | | | 11 | |

dotironina reversa y globulina transportadora de hormonas sexuales fueron normales. En ambos casos, el cribado endocrinometabólico neonatal no presentó alteraciones, si bien destacaban resultados bioquímicos similares en uno de los progenitores de cada paciente (madre y padre, respectivamente, ambos asintomáticos).

Ante la sospecha clínica de un síndrome de resistencia a hormonas tiroideas, se solicitó el estudio molecular del gen del receptor alfa y beta de hormonas tiroideas (*THRA* y *THRB*) sin identificación de variantes genéticas. Posteriormente, se planteó el diagnóstico diferencial con un adenoma hipofisario productor de tirotropina, sin encontrarse aumento de la subunidad alfa de la tirotropina, y con resonancia magnética cerebral e hipofisaria sin alteraciones. En el primer caso, los niveles de tiroxina total estaban también elevados, por lo que el diagnóstico se orientó a descartar alteraciones en las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. La determinación de los niveles de globulina fijadora de tiroxina estaban dentro del rango de referencia, por lo

que la última posibilidad diagnóstica que se debía descartar fueron alteraciones genéticas que dieran lugar a cambios estructurales en la albúmina.

Se realizó una secuenciación del gen de la albúmina mediante reacción en cadena de la polimerasa y Sanger, identificando en ambos casos una variante patógena en heterocigosis en el exón 7 del gen de la albúmina (*ALB*) (NM_000477.7:c.725G>A), que causa un cambio puntual de la arginina en posición 242 por histidina. Esta mutación es responsable de la hipertiroxinemia disalbuminémica familiar.

Discusión

La hipertiroxinemia disalbuminémica familiar se caracteriza por concentraciones de tiroxina total elevadas debido a la mayor afinidad de la albúmina en su unión a la tiroxina; sin embargo, los niveles libres de hormona medidos mediante ensayos directos (diálisis en equilibrio o ultrafiltración) se encuentran dentro del rango de normalidad, por lo que clínicamente los pacientes están eutiroideos.

Dichos ensayos no se utilizan normalmente en la práctica clínica, debido a unos elevados requisitos técnicos y costes, y se emplean los ensayos de quimioluminiscencia (competitivo de dos pasos). Estos ensayos consisten en la competición entre las moléculas de hormona nativa (tiroxina libre) y los análogos de tiroxina marcada (moléculas de hormona modificada) para la fijación a una única población de anticuerpos. A continuación, se añade al vaso de reacción el sustrato quimioluminiscente y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz es inversamente proporcional a la concentración de tiroxina en la muestra. En los pacientes con hipertiroxinemia disalbuminémica familiar, este ensayo se ve afectado por la mayor unión de la albúmina mutante a los análogos de la tiroxina, lo que da lugar a valores de tiroxina libre falsamente elevados. Además, los iones cloruro de las soluciones tamponadas pueden desplazar la tiroxina unida a la albúmina, contribuyendo a dicho efecto.

Conclusiones

La hipertiroxinemia disalbuminémica familiar es una entidad clínica infradiagnosticada a pesar de tener una incidencia de 1/10.000 recién nacidos vivos y transmitirse de manera autosómica dominante, probablemente debido a la ausencia de sintomatología.

Es de vital importancia el reconocimiento precoz para evitar un diagnóstico erróneo de hipertiroidismo que conlleve un tratamiento inapropiado, así como un adecuado manejo en caso de producirse una enfermedad de Graves o hipotiroidismo concomitante.

Es clínicamente relevante tener en cuenta las potenciales limitaciones de las pruebas de función tiroidea cuando se utilizan plataformas de inmunoensayo ante niveles elevados de hormona tiroidea y niveles de tirotrópina no suprimidos.

PUBERTAD PRECOZ

3

Pubertad precoz central secundaria a Hamartoma del *Cíner Cinereum*

Begoña Hernández Sierra.

M.^a del Mar Galán Requena.

Andrea Fenoy Rodríguez.

Hospital de Poniente, El Ejido.

Antecedentes personales

Antecedentes perinatales: embarazo controlado en Marruecos sin incidencias. Nacido en España, recién nacido a término de peso adecuado en edad gestacional. Apgar: 9/10. Sin ingresos durante el período neonatal inmediato.

A los 11 meses de edad, primer episodio de crisis generalizada; se inicia estudio con electroencefalograma sin hallazgos epileptiformes, pendiente de completar estudio radiológico, pero se marcha a Marruecos con tratamiento con fármacos antiepilépticos.

Enfermedad actual

Acude a consulta de neuropediatría con 2,8 años por sospecha de trastorno del espectro autista y empeoramiento de crisis epilépticas. En la exploración física llama la atención antropometría elevada (aspecto de gigantismo), con peso de 34 kg (>p99; +9,5 desviaciones estándar [DE]) y talla de 117 cm (>p99; +6 DE); antropometría familiar: talla del padre de 187 cm (p93) y talla de la madre de 160 cm (p25). Sin antecedentes de interés y sin consanguinidad.

Exploración con rasgos toscos, pero sin dismorfias. Exploración genital: Tanner E3 con volumen de testes de 12 cm bilaterales, pubarquia P3-4 (vello rasurado) y pene elongado de 6 cm con grosor de 3,5 cm (no puberal). El resto de la exploración, sin hallazgos.

Ingresa para estudio urgente:

- Ante la sospecha de pubertad central de origen orgánico, se realiza una resonancia magnética cerebral con imagen de hamartoma hipotalámico (2,3 × 2,6 × 2,8 cm) en la base del tercer ventrículo compatible con hamartoma del *tuber cinereum* (Figura 1).
- Gonadotropinas basales (técnica de quimioluminiscencia): lutropina, 4,51 mU/mL; y folitropina, 3,72 mU/ml. Testosterona: 11,37 nmol/L. Datos de pubertad de origen central.
- Perfil hormonal normal: tiotropina, 3,67 mU/mL; prolactina, 15,66 ng/mL; 17-OH progesterona, 1,68 ng/mL; androstenediona, <0,3 ng/dL; y sulfato de deshidroepiandrosterona, 16 µg/dL. Somatomedinas acorde con la edad y el estadio puberal.
- Edad ósea de 9 años para 2,8 años.

Juicio clínico

Pubertad precoz de origen central secundaria a hamartoma del *tuber cinereum*.

Tratamiento

Tratamiento desensibilizante con triptorelina 100 µg/kg/día.

Evolución

Sin progresión de desarrollo puberal, progresión de edad ósea con necesidad de triptorelina 120 µg/kg/día. Alteración grave del neu-



Figura 1. Pubertad precoz central; algoritmo diagnóstico.

rodesarrollo. Crisis epilépticas controladas con dos fármacos antiepilépticos.

Resumen

La pubertad precoz en varones tiene un origen orgánico el 20-75% de los casos (según la serie), y el hamartoma del *tuber cinereum* es una de las causas más frecuentes (aunque con una incidencia de 1-2 casos/100.00). Es una malformación congénita y no una lesión tumoral, que asocia alteración del neurodesarrollo, pubertad precoz, crisis gelásticas y crisis epilépticas secundarias a la pérdida de inhibición de neuronas de localización ectópica (no hipotálamo- hipofisarias).

El tratamiento es conservador, dado que no aumenta de tamaño y precisa tratamiento desensibilizador para la pubertad precoz y fármacos antiepilépticos para las crisis.

5

Nueva mutación en el gen *GNAS* como causa de pubertad precoz

Ana Belén Ariza Jiménez.

Carmen de la Cámara Moraño.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción

Los tumores de células de Leydig son poco frecuentes (el 3% de las neoplasias testiculares). El 80% de los casos se presenta en la población adulta, aunque una cuarta parte están descritos en prepúberes mayores de 4 años. La clínica difiere según la edad del paciente. Se describen mutaciones adquiridas y limitadas al tejido tumoral activadoras en el exón 11 del gen del receptor de lutropina, y en tumores mixtos Sertoli-Leydig de la subunidad Gs-alfa de la proteína G estimulante (*GNAS*) y en el gen *DICER1*.

Descripción del caso

Presentamos un niño de 2 años de edad con asimetría testicular, aumento del tamaño y

grosor del pene, y aumento de percentiles de peso, talla y velocidad de crecimiento. En la exploración presenta máculas hiperpigmentadas café con leche de distribución metamérica en la espalda y el miembro superior derecho, teste derecho de 10 cm³ e izquierdo de 3 cm³, y pene de 8 cm de longitud y 7,5 cm de grosor. En pruebas complementarias muestra testosterona 4,02 ng/mL, hormona antimülleriana 22,96 ng/mL (elevadas), y alfafetoproteína y test de estímulo tras la hormona liberadora de gonadotropina negativo. En el estudio ecográfico se observa una lesión heterogénea en el teste derecho compatible con neoplasia de células de Leydig, que se confirma en el estudio anatomopatológico tras una tumorectomía con preservación del testículo. En la pieza tumoral se detecta cambio de significado clínico incierto c.180_185del (p.Met60_Arg61del) en el gen *GNAS*. Recibe tratamiento con inhibidores de la aromataza y antiandrógenos. Tras la tumorectomía se han normalizado las cifras de testosterona para la edad. Actualmente se mantiene un seguimiento estrecho.

Conclusiones

Presentamos un tumor de Leydig a una edad poco frecuente, con una mutación en el tejido tumoral no descrita en el gen *GNAS* en un tumor no mixto. En la infancia, el comportamiento es generalmente benigno, sobre todo en quienes tienen niveles de alfafetoproteína normales en el momento del diagnóstico, y se recomienda en estos casos el abordaje conservador, que disminuye el posterior riesgo de hipogonadismo y subfertilidad, y seguimiento estrecho y prolongado, tanto por el riesgo de recidiva como por el riesgo de desarrollar una pubertad precoz de origen central y afectar a la talla final.

10

Pubertad precoz central idiopática en una niña en edad escolar

Marta Carmona Ruiz.

Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla.

Nos deriva a consultas externas de endocrinología pediátrica a una niña de 6 años y 3 meses por telarquia de dos meses de evolución, sin otros signos de desarrollo puberal asociado.

El parto fue a las 40 semanas de edad gestacional con un peso al nacimiento de 2.895 g (p16, -1,3 desviaciones estándar [DE]) y una longitud de 79 cm (p32, -0,49 DE). Inicia la dentición con 10 meses y el cambio de la dentición caduca con 5 años y 6 meses. Está bien inmunizada según el calendario vacunal vigente, sin alergias medicamentosas conocidas, y niega la exposición a agentes estrogénicos, corticoides o de árbol de té.

Entre los antecedentes familiares, la madre – sana – tuvo su menarquia a los 10 años y el padre está afecto de una diabetes mellitus de tipo 1 diagnosticada a los 30 años de edad.

En la primera consulta en nuestro centro destaca en la exploración física un buen estado general, normonutrida con fenotipo normal, botón mamario bilateral, A1 P1.

Datos antropométricos

Peso: 24 kg (p62, 0,33 DE). Talla: 124 cm (p89, 1,23 DE). Índice de masa corporal: 15,61% (p40, -0,26 DE). Superficie corporal: 0,91 m².

Talla genética según la talla parental. Talla del padre: 180 cm (p65, 0,4 DE). Talla de la madre: 155 cm (p7, -1,52 DE). Talla diana: 161 ± 5 cm (p31, -0,52 DE).

Nuestra sospecha clínica inicial es de telarquia prematura frente a pubertad precoz, por lo que solicitamos las siguientes pruebas complementarias:

- Edad ósea: 7,5 años (método de Greulich y Pyle).
- Ecografía abdominoginecológica: con un abdomen sin alteraciones, y un útero y anejos caracterizados como prepuberales.

- Análítica general con hemograma, bioquímica general y perfil tiroideo (tirotropina y tiroxina libre) sin encontrar alteraciones.
- Hormonas sexuales : lutropina, 0,3 mUi/mL; folitropina, 3,27 mUi/mL; y estradiol, 15 pg/mL.

Tras esta evaluación inicial, la volvemos a valorar a los 4 meses, y en la exploración destacan los siguientes datos: peso, 26 kg (p73, 0,63 DE); talla, 126,5 cm (p92, 1,44 DE); índice de masa corporal, 16,25% (p49, -0,04 DE); superficie corporal, 0,96 m²; velocidad de crecimiento, 12,2 cm/año (p>99, 7.62 DE); y S3 bilateral.

En ese momento, y con la sospecha de pubertad precoz de origen central, solicitamos un test de gonadorelina, y se obtiene un pico de lutropina a los 15 segundos de 9,2 UI/L y un cociente lutropina/folitropina de 1.

Para completar y descartar una patología tumoral solicitamos una resonancia hipofisaria en la que no encontramos hallazgos patológicos confirmando el diagnóstico de central e

idiopático. Iniciamos tratamiento con triptorelina mensual a 90 mg/kg pasando a trimestral a los 6 meses de iniciado el tratamiento, consiguiendo una disminución de S3 hasta un botón mínimo bilateral y disminución de la velocidad de crecimiento sin eventos adversos reseñables, suspendiendo el tratamiento a la edad cronológica de 9 años.

Nuestra paciente cuenta actualmente con 10 años y 1 mes, todavía no ha presentado menarquia y tiene un peso de 36,5 kg (p49, -0,04 DE), una talla de 150,3 cm (p92, 1,47 DE), un índice de masa corporal de 16,16% (p25, -0,69 DE), una superficie corporal de 1,23 m², así como una velocidad de crecimiento de 11,4 cm/año: (p>99, 5,53 DE), con un S3, y está iniciando vello púbico y axilar.

Con esta talla y edad ósea actualizada de 11 años tenemos una estimación de talla adulta según el método de Bayley-Pinneau de 166,8 ± 5 cm (p67, 0,45 DE), que se encuentra en el rango superior de su talla genética.

Con el tratamiento prescrito y al ser una pubertad precoz central idiopática, esperamos poder alcanzar la talla adulta acorde a la talla genética de la paciente y que tenga la menarquia a una edad más parecida al resto de sus congéneres femeninas, habiendo evitado con ello un deterioro de su pronóstico de talla adulta, así como problemas sociales derivados de una menarquia temprana.

11 Tumor de células de Leydig como causante de pubertad adelantada rápidamente progresiva

*Lydia de la Torre Martín.
Paula Férreo Santos.
Alberto Barasoain Millán.
Carolina Bezanilla López.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid.*

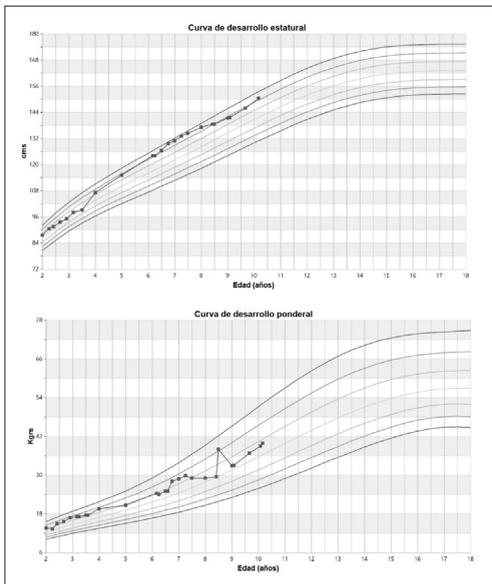


Figura 1.

Escolar varón de 10 años y 4 meses que inicia seguimiento en consultas de endocrinología pediátrica por pubarquia. Se inició de forma escasa un año y medio antes de la primera consulta y presentó un aumento brusco hace cuatro meses. Se refiere además similar progresión del tamaño testicular con cambio de voz reciente; de forma similar, estirón de crecimiento y vello suprabucal. No tiene cefaleas frecuentes ni alteraciones visuales.

Antecedentes personales: embarazo controlado de curso normal, parto eutócico a término, período perinatal sin incidencias. Antropometría en el nacimiento: peso, 3.270 g (p47, -0,08 desviaciones estándar [DE]); longitud, 50 cm (p50, 0 DE); perímetro cefálico, 36 cm (p83, 0,99 DE); pruebas metabólicas normales; vacunación correcta; sin alergias conocidas; intervenido de quiste tirogloso a los 2 años; y sin tratamiento habitual.

Antecedentes familiares: madre nacida en 1976, G2AV2, menarquia a los 14 años, sana. Padre nacido en 1973, desarrollo puberal tardío con estirón a los 14. Hermano nacido en 2009, sano. Desarrollo puberal a los 14 años. Sin enfermedades endocrinológicas. Sin enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central.

Talla del padre, 180,6 cm (p68, 0,49 DE); talla de la madre, 157,1 cm (p13, -1,17 DE); y talla diana, 175,35 ± 5 cm (p38, -0,33 DE).

En la exploración física destaca una talla en percentil 98 y velocidad de crecimiento de 12,9 cm/año: (p>99, 8,82 DE). Tanner: G3 (mínimamente superior el teste derecho) P4, pene engrosado, A+ leve. Vello suprabucal. Tensión arterial y abdomen normales. No hay ginecomastia.

Tras estos hallazgos, se solicitan pruebas complementarias. Inicialmente se solicita edad ósea, adelantada 3 años (13-13,6), y analítica de sangre: alfafetoproteína < 2 ng/

mL; gonadotropina coriónica < 2,3 U/L; tiroxina, 2,14 μU/mL; tiroxina libre, 0,66 ng/dl; testosterona, 5,29 ng/mL; testosterona libre, 7,5 pg/mL; prolactina, 6,9 ng/mL; folitropina < 0,11 mUI/mL; lutropina < 0,12 mUI/mL; sulfato de deshidroepiandrosterona, 86,6 μg/dL; 17-OH-progesterona, 0,57 ng/mL; cortisol, 6 μg/dL; y marcadores tumorales negativos.

Ante pubertad adelantada rápidamente progresiva, con gran virilización en estadio G3 testicular y valores elevados de testosterona con lutropina baja para dichos niveles, se sospecha como primera opción una pubertad adelantada de origen periférico. Por ello, se amplía el estudio con ecografía abdominal y testicular. Debido a la rápida progresión del cuadro, se solicita también una resonancia magnética cerebral.

- Resonancia magnética cerebral: lesión sugerente de quiste de la *pars intermedia* (quiste de la hendidura de Rathke).
- Ecografía abdominal: normal.
- Ecografía testicular: asimetría en el tamaño testicular (derecho, 20 mm, e izquierdo, 10 mm). En el teste derecho se objetiva lesión sólida, isoecógena con el parénquima, levemente heterogénea de 15 mm de eje CC, 8,7 mm de eje AP, hipervascular en el Doppler color, con bordes imprecisos, parcialmente lobulada. No se aprecian calcificaciones en el interior de la lesión ni evidencia de áreas quísticas que traduzcan necrosis. Sin signos de invasión del escroto. En el teste izquierdo, imagen pseudonodular en su interior, de 2 mm, avascular en el Doppler color y de dudoso valor patológico; además, su comportamiento no es como el de la lesión descrita en el teste contralateral.

Los hallazgos descritos sugieren tumoración testicular primaria en el teste derecho como primera posibilidad diagnóstica, con datos que sugieren cierto grado de agresividad.

Como diagnóstico diferencial desde el punto de vista ecográfico, no resulta posible descartar infiltración leucémica del teste derecho, con dudoso incipiente foco de infiltración en teste izquierdo.

No cumple criterios de tumor epidermoide, tampoco de teratoma maduro a pesar de su frecuencia en las lesiones testiculares pediátricas, no resulta concordante con los hallazgos de nuestra ecografía, con escasas áreas quísticas y con ausencia de calcificaciones intralesionales.

Tras hallazgos compatibles con tumor testicular derecho, se deriva a urología infantil. Se realiza una orquiectomía derecha y se envía muestra a anatomía patológica, con diagnóstico final de tumor de células de Leydig de grado I como responsable del cuadro de pubertad adelantada rápidamente progresiva. Tras la orquiectomía no precisa tratamiento posterior.

13 Pubertad precoz y heterotopia periventricular: causa o casualidad

Marta Ruiz Sánchez¹.

Ana Abenza Lasso de la Vega¹.

María Ángeles Cuenca Alcaraz².

Marta Gutiérrez García¹.

Yolanda Álvarez García¹.

José García Martí¹.

¹Hospital General de Elda, Elda; ²Hospital Vega Baja, San Bartolomé.

Introducción

La pubertad precoz constituye uno de los principales motivos de consulta en endocrinología pediátrica y se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios en edades inferiores a $-2,5$ desviaciones estándar de la media de la población de referencia, en el caso de las niñas, antes de los 8 años. Se clasifica en central, cuando se produce

por activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal; o periférica, si es secundaria a un exceso de esteroides sexuales, que puede ser de origen ovárico, suprarrenal o exógeno.

Caso clínico

Niña de 8 años y 1 mes remitida a consulta de endocrinología pediátrica por sospecha de pubertad precoz ante la aparición de telarquia bilateral de 3 meses de evolución. Se trata de una niña sana sin antecedentes personales de interés, a excepción de una comunicación interventricular membranosa por la que se encuentra en seguimiento por parte de cardiología desde el nacimiento, sin haber precisado tratamiento. Entre los antecedentes familiares destaca madre con menarquia a los 14 años y padre con obesidad, diabetes mellitus de tipo 2 insulinizada, hipercolesterolemia y síndrome de apnea obstructiva del sueño.

En la primera visita en consulta de endocrinología, en la exploración física se objetiva telarquia de grado II con leve adipomastia asociada. No presenta pubarquia, axilarquia ni otros hallazgos destacables. Antropometría con talla y peso en el percentil 60. Ante la sospecha de inicio de pubertad, se solicita una radiografía de la mano para valoración de la edad ósea, que es de 9,5 años, adelantada con respecto a su edad cronológica, lo cual confiere un pronóstico de talla inferior a su talla diana. Se realiza entonces un test de Luforan en el que presenta un pico de lutropina de 20,8 mUI/mL, confirmando así la sospecha clínica.

Para completar el estudio se solicita una ecografía pélvica, que muestra cambios puberales incipientes (ovario derecho, 12 mm; ovario izquierdo, 15 mm; y relación cervix-cuello uterino de 1, sin evidencia de línea endometrial) y una resonancia magnética cerebral en la que se detecta un microadenoma hipofisario de 3 mm. Ante tal hallazgo se realiza un estudio del resto de los ejes hipofisarios sin encontrar alteraciones.

Con todo ello, se decide de forma consensuada con la familia iniciar tratamiento con análogos de la hormona liberadora de la gonadotropina. La paciente presenta adecuada respuesta manteniendo la frenación puberal hasta los 11 años de edad ósea (edad cronológica: 10 años), momento en el que se retira el tratamiento. Posteriormente tiene una evolución favorable, presenta la menarquia a los 11 años y se le da de alta de consulta.

A los 12 años es valorada en el servicio de urgencias de pediatría por un episodio de parestias de los miembros inferiores sin otra clínica acompañante. En este contexto se solicita una resonancia magnética cerebral en la que se objetivan múltiples imágenes nodulares subependimarias en ambos ventrículos laterales compatibles con heterotopia periventricular, y ya no se visualiza el microadenoma hipofisario previo. Revisando las imágenes de resonancia realizadas con anterioridad en el contexto del estudio por pubertad precoz central, se pone de manifiesto que dichas lesiones periventriculares ya estaban presentes entonces. Dada la clínica neurológica y los hallazgos descritos, se solicita un estudio genético dirigido en el que se detecta una variante en heterocigosis en el gen *FLNA*. Esta variante se describe como probablemente patógena asociada a heterotopia periventricular y otros síndromes relacionados.

Discusión

La pubertad precoz de origen central es la forma más frecuente, y dentro de ella la idiopática constituye en torno al 75% de los casos. El mecanismo por el cual se produce la activación prematura del eje es desconocido y su diagnóstico es de exclusión.

No obstante, en los últimos años se han descubierto distintas alteraciones moleculares que podrían explicar algunos de estos casos clasificados hasta ahora como idiopáticos. En este sentido se han descrito mutaciones en el

gen de la kisseptina (*KISS1*), el de su receptor (*KISS1R*), el gen *MKRN3* o el gen *DLK1*.

Por otro lado, patologías endocraneales, como tumores, malformaciones, quistes, hidrocefalia o traumatismos craneoencefálicos, se han descrito también como posible etiología de pubertad precoz central.

La heterotopia periventricular es una patología infrecuente, de prevalencia desconocida, consistente en un defecto en la migración neuronal en la que un conjunto de neuronas no alcanza la corteza cerebral en desarrollo y permanece formando nódulos alrededor de la superficie ventricular. La sintomatología que produce es fundamentalmente epilepsia, aunque puede asociar déficit intelectual en grado variable, defectos cardiovasculares o coagulopatía.

En cuanto al caso que nos ocupa, no existe hasta la fecha bibliografía que haya relacionado la pubertad precoz con alteraciones en el gen *FLNA* o la heterotopia periventricular, pero, en última instancia, ésta se debe a un defecto en la migración neuronal que puede afectar a cualquier agrupación de neuronas. Por eso, con los datos de los que disponemos actualmente no se puede descartar que exista una relación entre ambas entidades, y sería conveniente continuar investigando al respecto en el futuro.

19 Testotoxicosis en un varón de 4 años

*Lucía Sentchordi Montané*¹.

*Nerea Itza Martín*².

*María Cantero Pacheco*¹.

*Luyi Zeng Zhang*².

*Lourdes Romero Moreno*².

*Isabel González Casado*³.

*Ángel Campos Barros*³.

¹Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid;
²Hospital Infanta Leonor, Madrid; ³Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

La testotoxicosis es una entidad infrecuente que se presenta entre los 1 y los 4 años de vida como consecuencia de la producción autónoma de testosterona debido a una mutación activadora del receptor de lutropina (LHCGR). Ocasiona aparición de caracteres sexuales secundarios, incremento de la velocidad de crecimiento y adelanto de la edad ósea.

Caso clínico

Varón de 4,5 años remitido a consultas de endocrinología por diagnóstico de pubertad precoz central idiopática. Sin antecedentes familiares de adelanto puberal. Presenta aumento del tamaño del pene y crecimiento estatural desde los 6 meses de vida. Ha recibido análogos de la hormona liberadora de gonadotropina desde los 18 meses de vida de forma irregular. La familia refiere progresión de caracteres sexuales y crecimiento estatural, así como aparición de acné, erecciones y eyaculaciones. Procede de un país con escasos recursos y no aporta informes completos.

Exploración física: peso, 36,7 kg -6 desviaciones estándar (DE)-; talla, 128,6 cm (+4,7 DE); índice de masa corporal, 22,1 (+3,3 DE); tensión arterial, 115/68 mmHg; envergadura, 127 cm; y ratio talla sentado/talla (TS/T), 0,594. Hábito muy musculoso, con hipertrofia de todos los grupos musculares. Teste derecho, 25 mL; teste izquierdo, 20 mL; pene de 10 cm; y vello en el pubis en estadio 3. No hay vello facial ni axilar. Acantosis en las axilas. Marcas de acné en la cara y el tórax.

Pruebas complementarias: edad ósea, 13 años (edad cronológica, 4,5 años) (Figura 1). Hemograma, bioquímica y estudio de coagulación normales. Testosterona, 7,34 ng/mL; estradiol, 47 pg/mL; folitropina, 3,9 mUI/mL; lutropina, 2,7 mUI/mL; sulfato de deshi-



Figura 1.

droepiandrosterona, 35,8 µg/dL; androstenediona, 0,6 ng/mL; 17-OH-progesterona, 1,75 ng/mL; corticotropina, 83,8 pg/mL; cortisol, 17,8 µg/dL; factor de crecimiento similar a la insulina 1, 355 ng/mL; proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3, 7,8 µg/mL; y marcadores tumorales negativos. Test de Synacthen: normal. Ecografía abdominal: sin hallazgos. Ecografía testicular: testículos aumentados y marcadamente heterogéneos, algo más evidente en el lado derecho. Micronódulos sutiles. Resonancia de la hipófisis: normal. Resonancia testicular: testículos con volumen mayor a lo esperado para la edad, sin identificar lesiones focales significativas. Desarrollo prostático y de vesículas mayor de lo esperado para la edad. Secuenciación integral del exoma: variante NM_000233.4:c.57_58insACGTCG, p.(Pro19_Pro20insThrSer) en el exón 1 de LHCGR en heterocigosis, clasificada como variante de significado incierto según los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics, en el alelo de origen paterno, lo que descarta de forma

concluyente la implicación en el fenotipo del paciente. Se realiza asimismo cribado metabólico y cardiológico, y se remite para seguimiento a salud mental.

Evolución: inicia tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina cada cuatro semanas, bicalutamida y anastrozol. Presenta buena tolerancia sin efectos adversos. La familia aprecia la desaparición de erecciones y eyaculaciones. En los siguientes meses presenta disminución de la velocidad de crecimiento, disminución del volumen testicular (12-15 mL), así como reducción de la musculatura.

Conclusiones

Aunque no disponemos de datos clinicoanalíticos en el inicio de la enfermedad, la agresividad en la presentación nos hace sospechar que se trata de una testotoxicosis con activación secundaria del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

Al no disponer de un diagnóstico definitivo, está pendiente una biopsia testicular para estudio anatomopatológico, así como el análisis de mutaciones somáticas en *LHCGR*.

La secuenciación integral del genoma para detectar posibles mutaciones en secuencias no codificantes de *LHCGR* o de otros genes potencialmente implicados sería el siguiente paso.

21 Pubertad precoz autolimitada

Laura García Fernández.

Lucía Carrascón González-Pinto.

Marina Mora Sitja.

María Sanz Fernández.

Laura Oliva García.

Amparo Rodríguez Sánchez.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Niña de 7 años y 3 meses, sin antecedentes personales o perinatales de interés, que consulta por telarquia. Refiere aparición de botón mamario bilateral y rápidamente progresivo desde hace un mes y medio. No asocia pubarquia, axilarquia u olor apocrino. No aparente aumento de la velocidad de crecimiento, cefaleas, vómitos ni dolor abdominal. No toma tratamiento de forma habitual y niega aporte hormonal exógeno.

Como antecedentes familiares, la madre tuvo la menarquia con 16 años y el padre refiere desarrollo puberal normal. Tiene un hermano de 11 años sano, prepuberal.

En la exploración física destaca un estadio puberal de Tanner III (S3, A1, P1) con hiperpigmentación areolar, sin asociar manchas cutáneas. El resto de la exploración física es anodina. Como datos antropométricos, presenta talla de 128,9 cm -1 desviación estándar (DE)-, peso de 26,2 kg (0 DE) e índice de masa corporal de 15,77 kg/m² ($-0,4$ DE). Su talla genética se sitúa en 157,5 \pm 5.

Ante la sospecha de pubertad precoz, se realiza analítica de sangre con hemograma y bioquímica normales. A nivel hormonal destaca estradiol de 102 ng/L con folitropina $< 0,1$ UI/L y lutropina $< 0,1$ UI/L. La función tiroidea no tiene alteraciones. Se realiza un test de luliberina con determinaciones basales de folitropina $< 0,1$ UI/L y lutropina $< 0,1$ UI/L, y, tras estímulo, folitropina 20 minutos 0,4 UI/L, folitropina 60 minutos 0,4 UI/L, lutropina 20 minutos 0,2 UI/L y lutropina 60 minutos 0,1 UI/L.

Se completa el estudio con la edad ósea, que resulta acorde (7 años y 10 meses), y ecografía abdominopélvica, en la que se describe un útero con relación cuello/*fundus* 3:1, con hiperplasia endometrial en fase secretora (68 mm). Se visualiza igualmente una lesión anecoica, bien definida, en el anejo derecho compatible con quiste funcionante/autónomo de 3,9 cm (Figura 1a), con un volumen de

ovario derecho de 17 mm; ovario izquierdo normal de 1,6 mm. No se observan masas abdominales o alteraciones en las áreas suprarrenales.

Dados los hallazgos de las pruebas complementarias, el cuadro resulta compatible con pubertad precoz periférica secundaria a quiste ovárico funcionante. Pensando en la posibilidad de asociación con síndrome de McCune-Albright, se solicita serie ósea, en la que no se evidencian signos de displasia fibrosa poliostótica.

A los 15 días de la primera valoración, la paciente presenta un sangrado vaginal. Se repite el estudio ecográfico, en el que se objetiva aumento de la lesión quística ya conocida: lesión anecoica a nivel de ovario derecho, bien definida, de 4,4 cm en su eje mayor, sin cambios, con un volumen ovárico derecho de 24 mm, con útero de aspecto pospuberal con longitud de 64 mm y línea endometrial de 9 mm; persiste ovario izquierdo y resto de estructuras sin alteraciones.

Como tratamiento se plantea la posibilidad de cirugía o realizar un manejo conservador, y se decide de forma multidisciplinar esta segunda opción, por lo que se cita al mes para control evolutivo.

En la revisión clínica se objetiva reducción marcada de la telarquia (Tanner II: S2 mínimo bilateral, A1, P1), y no se han presentado nuevos sangrados. La analítica de control muestra normalización de los niveles de estradiol, con marcadores tumorales negativos (betagonadotropina coriónica humana y alfa-fetoproteína): estradiol < 24 ng/L; folitropina < 0,1 UI/L; y lutropina < 0,1 UI/L. La nueva ecografía pélvica describe disminución del tamaño del quiste ovárico derecho (3,3 cm en su eje mayor; Figura 1b), así como del tamaño uterino en el eje longitudinal respecto a la ecografía previa (56 mm).

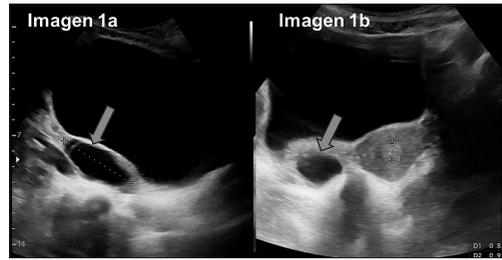


Figura 1.

La evolución clínica es favorable. Presenta involución de la telarquia en tres meses y disminución progresiva del tamaño del quiste hasta su resolución por completo en la ecografía realizada a los cinco meses de la primera: ausencia de imágenes quísticas.

Actualmente sigue revisiones periódicas frecuentes y tiene pendiente el resultado del gen *GNAS* solicitado para completar el estudio.

23

Telarquia precoz: cuando la respuesta está en lo simple

*Aracelis Margarita Sánchez de Valdés.
Hospital Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat.*

Niña de 6 años y 7 meses de edad remitida a la consulta de endocrinología pediátrica para valoración por telarquia de dos meses de evolución. No asocia pubarquia ni axilarquia. En los datos antropométricos aportados no se detecta aceleración de la velocidad de crecimiento y la edad ósea es acorde a la edad cronológica.

Padres originarios de Venezuela y paciente nacida en España. Menarquia materna a los 11 años y padre con desarrollo puberal normal. Talla diana: 162 cm (p25-50).

En la exploración física se objetiva desarrollo puberal de Tanner II (S2A1P1), y en la palpa-

ción de botón mamario, sensación de regresión. No hay lesiones cutáneas ni dismorfias asociadas, y el área genital no está estroge-nizada. Peso, 25 kg (p75-90); talla, 117 cm (p25-50); e índice de masa corporal, 18,26 (p80-90).

Ante la no evidencia de aceleración de la ve-locidad de crecimiento, la edad ósea acorde a la cronológica y la telarquía en remisión, se cita a control en dos meses para valorar la evolución. En el control posterior se evidencia resolución de la telarquía, por lo que se le da de alta del servicio y se recomienda control por su pediatra de cabecera.

A los tres meses del alta, la remiten nueva-mente al servicio de endocrinología por reinicio de la telarquía. Se decide realizar un estudio hormonal basal: lutropina, 0,2 U/L; folitropina, 3 U/L; estradiol < 18 pg/mL; y 17-OH, 0,9 ng/mL. El test de Luforán no fue posible realizarlo por medicación fuera de stock en Cataluña. Ecografía pélvica pediátrica de longitud uterina (LU): 25 mm; relación *fundus/cérvix* < 1; ovario izquierdo: 1,5 cc; y ovario derecho 1,2 cc. Ante los resultados analíticos normales, la eco prepuberal y la ausencia de cambios en la antropometría, se decide tener una actitud ex-pectante y control presencial en dos meses.

A la edad de 7 años y 2 meses, en la valo-ración presencial de control, se detecta olor característico de árbol de té. La madre refiere que lo utiliza en cada inicio escolar en forma de champú y spray corporal, y que realiza des-canso durante las vacaciones (fechas coinci-dentes con las visitas previas en endocrinología). En la valoración física, estadio de Tanner II (S2A1P1). Ante lo explicado por la madre, se retira el árbol de té y en controles posteriores se verifica la resolución de la telarquía. Se le da el alta del departamento sin eventualidades.

Conclusión

El uso común de productos que contienen aceite de árbol de té es cada vez más fre-

cuente por parte de la población en general, y es uno de los más comunes en la pediculosis. Se ha mencionado en diversas bibliografías su componente como disruptor endocrino en la pubertad, al provocar un desequilibrio de las vías de estrógenos y andrógenos. Por lo tanto, es importante preguntar por el uso del árbol de té en la interrogación de la historia clínica ante la sospecha de pubertad precoz.

En nuestro caso, asociamos el uso de árbol de té como desencadenante, ante la no evo-lución de la pubertad, al cese de su uso.

24

Pubertad precoz asociada a hamartoma hipotalámico

José Andrés Martínez García.

Antonio de Arriba Muñoz.

Marta Ferrer Lozano.

Ana Martín Costa.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Niña de 2 años y 8 meses derivada desde atención primaria por observar en los últimos 2-3 meses aparición de telarquía de evolu-ción rápida, junto con flujo vaginal. En la ex-ploración física se objetiva telarquía de grado III, con genitales externos infantiles no estro-genizados. Se extrae analítica en la que se objetiva lutropina, 1,67 mUI/mL; folitropina, 6,28 mUI/mL; estradiol, 33 pg/mL; y prolac-tina, 4,7 ng/mL. Se solicita ecografía pélvica que objetiva útero y ovarios aumentados de tamaño para la edad. También se solicita una edad ósea de 4 años con edad cronológica de 2 años y 9 meses.

Se realiza test de Luforan, con folitropina basal de 5,76 mUI/mL, con pico máximo de 20,37 mUI/mL, y lutropina basal de 0,84 mUI/mL, con pico máximo de 21,17 mUI/mL. Se decide inicio de tratamiento con análogos de luliberina a los 2 años y 10 meses, y se soli-cita resonancia magnética, en la que se ob-

jetiva un hamartoma hipotalámico de 10 mm de diámetro.

Posteriormente se solicitan fondo de ojo y electroencefalograma, que son normales. Se realizan controles sucesivos de analítica sanguínea, con lutropina, folitropina y estradiol, que confirman la frenación.

A los 4 años, y de acuerdo con el servicio de neurocirugía, se decide tratamiento conservador, continuando con análogos de luliberina por alto riesgo de recidiva, y el tratamiento farmacológico es la mejor opción para controlar el tamaño del hamartoma y controlar la pubertad precoz.

Se realizan controles de resonancia magnética, el primer año cada 6 meses y posteriormente de forma anual, sin objetivarse cambios o evolución del hamartoma hasta la actualidad.

Durante el tratamiento mantiene una talla en torno a los percentiles 90-97. No ha padecido episodios de crisis epilépticas, aunque sí alguna crisis gelástica de segundos de duración.

A los 10 años y 10 meses, con una edad ósea de 10 años y 6 meses, estado puberal infantil

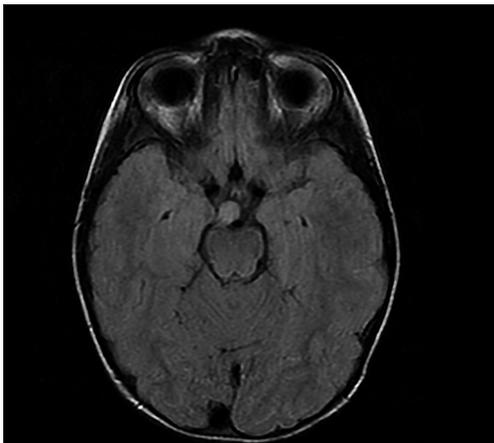


Figura 1.

con pubarquia de grado II y pronóstico de talla de 169,3 cm (talla genética, 161,3 cm), se decide suspender el tratamiento, continuando los controles de resonancia magnética y seguimiento por parte del servicio de neurocirugía.

Tras 4 años desde la finalización de los análogos de luliberina, el hamartoma persiste con similar tamaño.

TALLA BAJA

2

Más allá de la talla: el impacto del estudio genético en el crecimiento

Mónica Expósito Raspeño.

María Ortiz Santamaría.

Verónica Sánchez Escudero.

Amparo González Vergaz.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción

El crecimiento es un proceso complejo en el que influyen múltiples factores, y uno de ellos es el genético. Se han descrito múltiples genes relacionados con el crecimiento humano, y en los últimos años se han producido avances extraordinarios en el estudio de la talla baja gracias a las nuevas técnicas de estudio molecular.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 9 años de edad remitido a los 8 años a las consultas de endocrinología pediátrica por talla baja. Antecedente de pequeño para la edad gestacional, sin crecimiento recuperador.

Antecedentes personales: destaca un embarazo controlado que cursó con retraso del crecimiento intrauterino. Parto inducido a las 37 + 2 semanas. Peso de recién nacido, 1.790 g (-2,75 desviaciones estándar [DE]); talla, 43 cm (-3,17 DE); y perímetro cefálico,

31 cm (p6, -1,6 DE). Ingresa en neonatología por pequeño para la edad gestacional y distrés respiratorio, y precisa ventilación mecánica durante 24 horas. En seguimiento desde los 5 años por neurología por trastorno por déficit de atención/hiperactividad combinado, en tratamiento con metilfenidato, microcefalia y retraso del desarrollo del lenguaje expresivo. Asimismo, se encuentra en seguimiento por otorrinolaringología por hipoacusia neurosensorial leve del oído izquierdo, con resonancia magnética de peñascos y serología de citomegalovirus normales.

Antecedentes familiares: madre: talla, 153,6 cm (-1,76 DE) y menarquia a los 12 años. Afecta de psoriasis, vitiligo y síndrome de ovario poliquístico. Gestaciones/abortos/vivos: 4/2/2. Padre: 176 cm (-0,23 DE). Sano. Talla diana: 171,3 ± 5 cm (p17, -0,96 DE). Hermana de 5 años, sana, talla p25 para la edad. Destaca la talla baja familiar en la rama materna, con talla de la abuela de 133,6 cm (-5,11 DE). No hay otros antecedentes de interés.

Exploración física: antropometría: peso, 24,6 kg (p24, -0,73 DE); talla, 117,7 cm (p2, -2,2 DE); índice de masa corporal, 17,76% (p62, 0,33 DE); perímetro cefálico, 48 cm (p<1, -3,58 DE); velocidad de crecimiento, 3,4 cm/año (p<1, -2,55 DE); talla sentada, 64 cm; segmento superior, 58,7 cm; segmento inferior, 59 cm; cociente segmento superior/segmento inferior, 1; y braza, 117 cm. Armónico. Microcefalia. Distancia frontotemporal estrecha. Orejas de implantación baja. Leve hipertelorismo, sinofridia. Plegue en epicanto. Nariz respingona. Genitales externos masculinos con teste izquierdo en bolsa de 2 mL de Prader de consistencia normal, derecho en canal. Pene normal. A1P2. Tanner I.

Pruebas complementarias: se realiza estudio con bioquímica, hemograma, perfil tiroideo, férrico y celiacía normales. Factor de crecimiento similar a la insulina 1: 228 ng/mL (+1,04 DE) (valor normal: 20-347), factor de

crecimiento similar a la insulina 3: 4,02 mg/L (valor normal: 1,6-6,5). Además, se completa el estudio con andrógenos y 17-OH-progesterona por pubarquia precoz, con resultado normal, y en la ecografía de escroto se visualizan ambos testículos en ascensor. Cariotipo 46,XY. Edad ósea acorde.

Dentro del estudio de talla baja patológica, que asocia sordera, microcefalia y dismorfismo facial, se solicita exoma dirigido a la talla baja (1.589 genes, incluyendo *FGFR3*, *SHOX* y *PAR1*) mediante secuenciación de nueva generación con hallazgo de una variante probablemente patógena en heterocigosis c.4160_4161del (p.S1387Cfs*20) en el gen *PRR12*. Variantes patógenas en este gen se asocian al síndrome neuroocular (MIM#619539), con un patrón de herencia autosómico dominante, y el resultado es compatible con el fenotipo del paciente. Existen pocos casos descritos en la bibliografía, y la mayoría de las variantes son *de novo*.

El síndrome neuroocular abarca un amplio espectro de anomalías superpuestas, con retraso en el desarrollo como hallazgo constante. Las anomalías oculares afectan a un 50% de los pacientes y muestran una marcada variabilidad en el tipo y la gravedad de los defectos, que, entre otros, pueden incluir anoftalmía, microftalmía, coloboma u otros defectos estructurales del ojo que se detectan en una evaluación oftalmológica completa. Otras características sistémicas comunes incluyen defectos congénitos cardíacos y renales, hipotonía, retraso del crecimiento, sordera, criptorquidia y microcefalia. Se completa el estudio con ecografía del aparato urinario y ecocardiograma, sin alteraciones. Pendiente de primera valoración por parte de oftalmología. Tras el resultado del estudio genético, se ha logrado filiar la etiología de la sordera y se encuentra en proceso de reevaluación del grado de discapacidad intelectual. Dados los hallazgos y la talla actual del paciente (-2,24 DE), no se inicia tratamiento con hormona del

crecimiento recombinante humana. La pubarquía, *a priori* no relacionada con el genotipo, se encuentra estable. Se ofrece segregación de la variante a ambos progenitores, que rechazan la prueba. Cabe destacar la talla de la abuela materna.

Conclusiones

En el abordaje de la talla baja es importante una exploración física exhaustiva, incluyendo segmentos corporales del paciente y de los familiares, así como un cribado inicial de las etiologías más frecuentes. Sin embargo, en el caso de pacientes como el nuestro, con otras alteraciones asociadas, como sordera, retraso intelectual o fenotipo peculiar, el estudio genético puede resultar de mayor utilidad para diagnósticos más precoces, y ofrece, en algunas ocasiones, tratamientos dirigidos.

4 Talla baja familiar, genética incierta

María Ortiz Santamaría.

Verónica Sánchez Escudero.

Mónica Expósito Raspeño.

Amparo González Vergaz.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

Introducción

La talla baja es un motivo frecuente de derivación a las consultas de endocrinología pediátrica. Esta puede deberse a variantes de la normalidad, pero también ser secundaria a displasias óseas con alteraciones genéticas específicas. Ante una sospecha de displasia ósea, hay que recordar que existen múltiples variantes genéticas que son responsables de fenotipos similares y que el conocimiento sobre éstos está avanzando exponencialmente en los últimos años, ocasionando en algunos pacientes resultados difíciles de interpretar.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 9 años y 2 meses derivado a la consulta de endo-

crinología pediátrica desde atención primaria por talla baja 'desde siempre' y peso ascendente sin presentar estancamiento ponderal (Figura 1).

Antecedente de peso al nacimiento, 2.930 g (p10, -1,32 desviaciones estándar [DE]); longitud, 48 cm (p6, -1,57 DE); perímetro cefálico, 33 cm (p6, -1,62 DE) (Estudio Español, 2010). Madre con talla de 159 cm (p20 -0,85 DE) y menarquia a los 12 años; padre con talla baja (154 cm, -3,66 DE); hermano con talla en los percentiles p10-15; abuelo paterno con talla baja (152-154 cm); y resto de los familiares con talla normal. No presenta otros antecedentes personales de interés.

En la exploración física en la primera consulta se objetiva talla de 119,4 cm (<p3, -2,89 DE) y peso de 26,2 kg (-1,08 DE) (Estudio Español, 2010). Fenotipo normal. Estadio I de Tanner. Se completa la exploración con braza, 119,5 cm; brazo, 23 cm; antebrazo, 17 cm; y mano, 14 cm. La *ratio* braza:talla es 1.

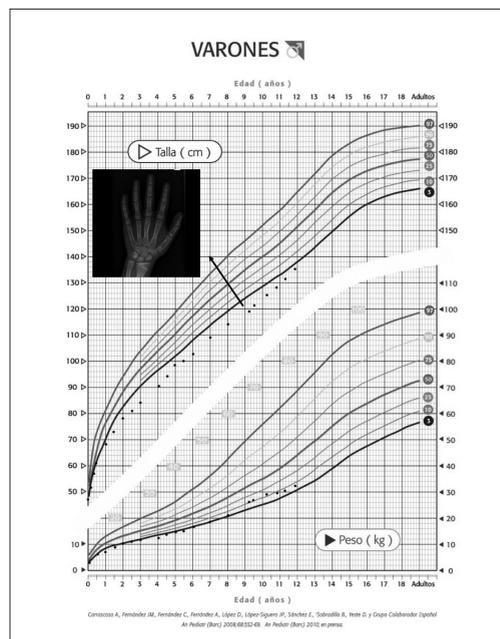


Figura 1.

Ante talla baja sospechosa de origen familiar, se solicita estudio del gen *SHOX*, que resulta negativo. Se calcula la edad ósea, que está adelantada 2 años, y, además, se objetiva un acortamiento de la falange media del quinto dedo compatible con braquidactilia de tipo A3 (Figura). Cariotipo masculino 46,XY, analítica sanguínea con bioquímica, hemograma, anticuerpos antitransglutaminasa y tirotrópina sin alteraciones significativas, factor de crecimiento similar a la insulina 1 de 275 ng/mL, factor de crecimiento similar a la insulina +2,18 DE y factor de crecimiento similar a la insulina 3 de 7,5 ng/mL. Inicia la pubertad a los 9 años y 7 meses, con talla -2,6 DE.

Se decide ampliar el estudio genético con panel de displasias óseas y se detecta una variante en heterocigosis NM_002181.4: 723C>A: p.Ser241Arg en el exón 3 del gen *IHH*. Dicha variante, tipo *missense*, afecta a un aminoácido altamente conservado esencial para el funcionamiento de la proteína. Esta variante se ha clasificado como deletérea por herramientas bioinformáticas de predicción de patogenicidad, pero no está presente en la base de datos poblacionales, por lo que finalmente se clasifica como variante de significado incierto. Ante estos resultados, se solicita estudio de segregación familiar y se descubre la misma variante en el padre. La madre y el hermano, que continúa con talla normal, no presentan la variante descrita. Se realiza una serie ósea con radiografía de cadera y rodilla sin alteraciones.

Nuestro paciente presenta una pubertad explosiva con aumento de la velocidad de crecimiento tras el primer año de pubertad y estirón puberal de +7,7 cm en un año. Se completa el estudio con gonadotropinas, andrógenos y test de corticotropina, con resultado normal.

Última consulta a los 11 años y 10 meses: peso, 32,7 kg (p12 -1,2 DE); talla, 135,6 cm (p2, -2,1 DE); velocidad de crecimiento, 7,2 cm/año (p98, +2,14 DE); braza 133 cm; talla

sentado, 74,5 cm; *ratio* braza:talla, 0,98; *ratio* talla sentado:talla, 0,55 (p81, 0,88 DE); y Tanner IV. Se repite la edad ósea que continúa aproximadamente 2 años adelantada.

El pronóstico de talla adulta por el método de Bayley-Pinneau es de 155 ± 5 cm ($p < 1$, -3,51 DE), mientras que su talla genética es de 163 ± 5 cm (-2,26 DE).

Conclusiones

De acuerdo con la bibliografía, los pacientes con variantes patógenas en el gen *IHH* presentan braquidactilia de tipo A1 y talla baja con o sin desproporción de los miembros, y pueden asociar otras anomalías esqueléticas leves y no específicas. A pesar de que nuestro paciente presenta una variante de significado incierto en este gen, las características clínicas, junto con un estudio de segregación familiar y un estudio *in silico* compatible, hace sospechar su posible causalidad.

En la actualidad, el aumento de acceso a pruebas genéticas está convirtiendo el estudio molecular en una fase primordial en el diagnóstico de los pacientes con talla baja desproporcionada. Aunque todavía muchas son clasificadas como variantes de significado incierto por falta de base de datos suficientemente amplias, en un futuro, y tras mayor investigación, muchas podrán ser confirmadas como patógenas y asociadas a talla baja.

8 Fenotipo peculiar en un paciente con talla baja

Ana Portela Liste¹.

Inés García de Pablo².

Cristina Díaz Martín².

Cristina Ontoria Betancort².

¹Hospital Comarcal de Monforte de Lemos, Monforte de Lemos; ²Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Niña de 9 años y 10 meses remitida por talla baja.

No presenta antecedentes personales de interés. Perinatal sin incidencias, sin datos de retraso del crecimiento intrauterino.

Antecedentes familiares

- Madre: hipotiroidismo. Talla: 169,3 cm (p80, +0,87 desviaciones estándar [DE]).
- Padre: distrofia oculofaríngea. Talla: 154,7 cm (p<1, -3,55 DE).
- Talla diana: 155,5 cm (p8).
- Primo por parte de padre en tratamiento con hormona del crecimiento (GH) (sin diagnóstico específico).
- Tías por parte de padre bajas y con 'rasgos que recuerdan a enanismo sin llegar a ser enanas'.

Anamnesis y exploración física

Refieren talla baja 'desde siempre', pero no tan disminución de la velocidad de crecimiento en los últimos dos años (cada vez más diferencia con sus compañeras).

Revisando la gráfica de atención primaria, percentil de talla en p3-10 mantenido.

Antropometría: peso, 50,2 kg (p95; 1,7 DE); peso para la talla (P%), 166%; talla, 130 cm (p 10; -1,3 DE); talla sentada (Ts), 76,3 cm; talla sentada/talla (Ts/T), 0,58; y envergadura, 122 cm.

Exploración física: destaca obesidad generalizada de predominio central, así como fenotipo peculiar: acortamiento de las extremidades, braqui- y sindactilia del segundo y el tercer dedos de ambos pies. Dedos de la mano cortos y gruesos. Leve retrognatia.

Acude con ambos progenitores a la primera consulta. Llama la atención la talla baja paterna, por lo que se realiza antropometría completa: Ts 85,8 cm; Ts/T 0,55; y envergadura, 150,1 cm.

Evolución

Ante la desproporción de los segmentos corporales, se inicia estudio, solicitando la edad ósea (acorde), el cariotipo (46,XX), el estudio analítico básico (sin hallazgos), así como el estudio del gen *SHOX* (negativo).

En consultas posteriores, dado el fenotipo de tipo Albright, se solicita estudio del metabolismo calcio/fósforo y paratiroides, con resultados normales, y se establece la sospecha diagnóstica de pseudopseudohipoparatiroidismo, por lo que se solicita estudio genético del gen *GNAS*.

A la espera de dicho resultado, se observa velocidad de crecimiento disminuida, por lo que se solicita test de estímulo de la GH (propranolol y ejercicio), que resulta deficitario (pico máximo: 0,2 ng/dL).

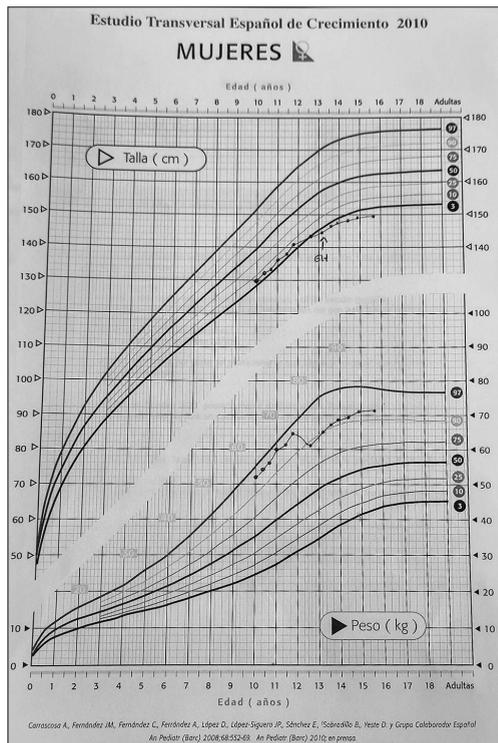


Figura 1.

Posteriormente, se solicita u segundo test (clonidina) que también resulta deficitario (pico máximo: 0,2 ng/dL). Ante el repunte de la velocidad de crecimiento (superior a p10) y la talla > -2 DE, se mantiene una actitud expectante. Presenta evolución desfavorable en cuanto a la obesidad, con ganancia ponderal progresiva a pesar del aceptable cumplimiento de las medidas dietéticas y de actividad física.

Resultados del estudio genético: mutación de *GNAS* negativa, pero se detecta mutación en heterocigosis del gen *IHH*.

Mutaciones en dicho gen se han identificado como causa de la braquidactilia de tipo 1A (enfermedad rara que cursa con alteraciones graves en el desarrollo de las falanges medias), pero también se han descrito como causa de talla baja con alteraciones leves/moderadas en las manos y los pies (como es el caso de nuestra paciente).

En el estudio familiar que se solicita posteriormente se confirma la misma mutación en el padre.

Con 12 años y 8 meses, presenta talla en p4 (-1,84 DE) con velocidad de crecimiento en p19.

Ante el mal pronóstico de talla final (y a petición de los padres), se solicita uso compasivo de GH, que es aprobado por el comité.

Se inicia GH a la edad de 13 años y 2 meses (edad ósea de 13 años), sin obtener la respuesta deseada: tras su inicio, presenta una velocidad de crecimiento entre 2,5-4 cm/año (previa, 4 cm/año), pero igualmente se mantiene dicha terapia hasta los 14 años y 11 meses (con una edad ósea de 16 años). Alcanza una talla final de 149,2 cm (p3, -2 DE); Ts/T, 0,56 (p80); P%, 165%; e índice de masa corporal, 32 (+3,2 DE).

No presenta efectos secundarios derivados del uso de GH.

Conclusiones

Se pretende destacar la relevancia del fenotipo y una exploración física minuciosas, así como de los antecedentes, la antropometría y la exploración de los familiares cercanos a la hora de afrontar a cualquier paciente en nuestra consulta.

En este caso, el estudio genético fue la clave del diagnóstico, a pesar de haber sido solicitado para confirmar/descartar otro diagnóstico de presunción, y es fundamental la colaboración de los compañeros de genética para lograr el diagnóstico (que, de otro modo, hubiese sido el de 'talla baja idiopática').

A modo de autocritica, en cuanto al uso de la GH en esta paciente, cabe discutir si se debió mantener tanto tiempo a pesar de no estar obteniendo resultados, y queda la duda de su posible efectividad si se hubiese iniciado a una edad más temprana.

14

Hipofosfatasa: diagnóstico familiar gracias a un caso pediátrico

Ana Abenza Lasso de la Vega¹.

Marta Ruiz Sánchez¹.

Eva González Olivas¹.

Marta Gutiérrez García¹.

José García Martí¹.

Yolanda Álvarez García¹.

M.^a de los Ángeles Cuenca Alcaraz².

¹Hospital General de Elda, Elda; ²Hospital Vega Baja, San Bartolomé.

Introducción

La hipofosfatasa es una enfermedad genética rara caracterizada por una disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina no fraccionada, causada por mutaciones en el gen *ALPL*. Se han descrito seis formas clí-

crea). Todos estos hallazgos son compatibles con el diagnóstico de hipofosfatasa.

Se completa el estudio con la realización de una radiografía de rodillas, muñecas y cráneo, sin hallazgos patológicos. Ante los episodios de mareos, se deriva al paciente a neuropediatría, donde la resonancia magnética cerebral es normal, y a oftalmología, donde el fondo de ojo también es normal.

Dada la sospecha diagnóstica, se completa el estudio genético y se halla una variante probablemente patógena en el gen *ALPL* (NM_000478.5).334G>C p.(Gly112Arg). El estudio de cosegregación familiar revela que la madre es portadora de dicha mutación. El hermano no presenta esta mutación y muestra una velocidad de crecimiento adecuada, en torno a -2 DE, acorde con su talla genética, compatible con el diagnóstico inicial.

Durante el seguimiento, se realiza una densitometría ósea de fémur (puntuación Z del cuello -2,7 y total -1,5) y de la columna lumbar puntuación Z de -2,2).

En el caso de nuestro paciente, cuyo cuadro es leve, el tratamiento es de soporte, evitando la hipercalcemia (que se ha mantenido en rango, por lo que no se precisa restricción de calcio). Para los dolores óseos se recomiendan antiinflamatorios no esteroideos. El tratamiento con asfotasa alfa está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para las formas graves, con mejoría en la función pulmonar, y el desarrollo motor y cognitivo, y reducción de la mortalidad. Actualmente persiste talla en torno a -2,5 y -3 DE, con velocidad de crecimiento en el límite bajo de la normalidad y Tanner II, sin objetivar estirón puberal aún.

Discusión

La hipofosfatasa es una enfermedad rara que afecta a la mineralización ósea debido a un déficit en la síntesis de la isoenzima tisular

inespecífica de la fosfatasa alcalina ósea, hepática y renal. Esto produce síntomas inespecíficos a nivel esquelético (hipomineralización, dolor óseo, craneosinostosis y talla baja), dental (dentición tardía o caries graves/frecuentes) y extraesquelético (insuficiencia respiratoria, malformación de Chiari I, artralgias y nefrocalcinosis).

Es imprescindible el conocimiento de dicha enfermedad, ya que, de forma habitual, en la práctica clínica no se le confiere valor a una fosfatasa alcalina disminuida, en contraste con la que sí se le da a una aumentada, lo que supone un valor limitante a su diagnóstico.

Existen seis formas clínicas: perinatal letal, perinatal benigna, del lactante, infantojuvenil, adulta y odontohipofosfatasa. Generalmente, las formas de inicio más temprano presentan un peor pronóstico y son potencialmente mortales, a diferencia de las que cursan sólo con problemas dentales.

Las formas más graves, asociadas con mayor mortalidad, son las que presentan anomalías torácicas con insuficiencia respiratoria y las que cursan con craneosinostosis grave, que puede causar aumento de la presión intracraneal, la aparición de Arnold-Chiari de tipo I e incluso calcificaciones de los ganglios basales, produciendo convulsiones.

El diagnóstico de esta enfermedad requiere una sospecha clínica basada en un perfil analítico con fosfatasa alcalina baja, la acumulación de sustratos en sangre y orina, alteraciones radiológicas y análisis molecular.

Dado que actualmente existe terapia de reemplazo enzimático con asfotasa alfa, aprobada para la enfermedad grave, es imprescindible la sospecha clínica y el diagnóstico precoz para mejorar la supervivencia y reducir la morbilidad asociada.

17

Talla baja secundaria a síndrome de resistencia al factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1

Julia Araújo de Castro.

Aránzazu Escribano Muñoz.

María José Romero Egea.

José María Martos Tello.

Sara de Murcia Lemauiel.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción

La resistencia al factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1) se caracteriza por hipocrecimiento armónico con reducción progresiva de la velocidad de crecimiento y niveles elevados de IGF-1 en sangre, aunque éstos pueden ser variables. Puede asociar discapacidad intelectual, microcefalia y dismorfismos.

Se debe a diversas anomalías genéticas: cromosoma 15 en anillo, deleciones 15q distales que implican al gen *IGF1R* (15q26.3) o mutaciones en el gen *IGF1R*. El diagnóstico

se basa en el estudio genético (cariotipo y análisis molecular). La medición de los niveles de IGF-1 puede ser útil, y la mejor forma de expresión de las concentraciones séricas es en desviaciones estándar (DE). El diagnóstico diferencial incluye la deficiencia de IGF-1 por IGF-1 bioinactivo.

Caso clínico

Niña de 3 años derivada a consulta de endocrinología pediátrica por talla baja con antecedente de pequeña para la edad gestacional. La talla de la madre era $-0,35$ DE y la talla del padre era $-2,73$ DE. En el seguimiento se descartó déficit de hormona de crecimiento con valores de IGF-1 normales. Se remitió a genética clínica por rasgos particulares a los 4 años y no se detectaron alteraciones. Inició tratamiento con hormona de crecimiento a los 7 años y 5 meses (talla: $-2,56$ DE).

El hermano fue remitido posteriormente por el mismo motivo (9 meses de edad). Se descartó déficit de hormona de crecimiento e inició tratamiento a los 5 años y 9 meses por in-

Tabla 1.

| | | Edad cronológica | Edad ósea | Talla (cm) | Peso (kg) | IMC | IGF1 (ng/mL) | Otros |
|------|--------------|--------------------|--------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|--|
| Niña | 1.ª cita | 3 años 5 meses | 3 años 9 meses | 90,7 ($-2,08$ DE) | 11 ($-2,04$ DE) | 13,37 ($-1,45$) | 154 ($+0,58$ DE) | - Test de propanolol + ejercicio: pico GH 16.4 ng/mL - Cariotipo: 46XX normal |
| | Inicio de GH | 7 años 5 meses | 6 años 6 meses | 112,8 ($-2,56$) | 17,5 ($-1,84$) | 13,75 ($-1,26$) | 200 ($+0,77$ DE) | |
| | Final | 14 años 9 meses | 14 años 6 meses | 158,4 ($-0,6$ DE) | 46,8 ($-0,92$ DE) | 18,65 ($-0,77$ DE) | 678 ($+1,12$ DE) | |
| Niño | 1.ª cita | 9 meses | - | 66,3 ($-2,62$ DE) | 5,440 ($-3,46$ DE) | 12,38 ($-2,81$ DE) | - | - Array-CGH: normal - Estudio molecular de Silver-Russell: normal - Exoma clínico: variante patógena c.2076T>A en heterocigosis en el gen <i>IGFR1</i> |
| | Inicio de GH | 5 años 9 meses | 4 años 6 meses | 104,2 ($-2,38$ DE) | 14 ($-2,19$ DE) | 12,89 ($-1,55$ DE) | 212 ($+1,25$ DE) | |
| | Actual | 11 años 1 mes | 11 años | 139,5 ($-1,03$ DE) | 30,5 ($-1,12$ DE) | 15,67 ($-1,03$ DE) | 591 ($+2,12$ DE) | |

CGH: hibridación genómica comparativa; DE: desviación estándar; GH: hormona del crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1; IMC: índice de masa muscular.

dicación de pequeño para la edad gestacional (talla: $-2,38$ DE). Se le valoró en genética clínica por un fenotipo más llamativo que el de su hermana. A los 6,5 años se detectó en un exoma clínico una variante patógena en heterocigosis en el gen *IGF1R*, identificada posteriormente en una hermana y el padre.

Ambos han presentado buena respuesta al tratamiento; la niña ha alcanzado una talla final $-0,6$ DE, y el niño, -1 DE.

Conclusiones

Los síndromes de resistencia al IGF-1 por mutaciones en el gen del receptor de tipo 1 de los IGF cursan con retraso del crecimiento intrauterino, IGF-1 elevado y retraso del crecimiento posnatal. El número de casos descritos es escaso.

El tratamiento de estos pacientes incluye apoyo nutricional y del desarrollo, ya que la síntesis de IGF-1 se regula tanto por la hormona de crecimiento circulante como por los nutrientes. Déficits calorico-proteicos provocan disminución del IGF-1 circulante.

El tratamiento con GH recombinante no es eficaz en todos los pacientes, pero sí lo ha sido en los pacientes que presentamos.

La mayoría de las mutaciones son heterocigotas, transmitidas de forma autosómica dominante, por lo que debe proporcionarse consejo genético.

20

Si no da la talla, a investigar lo que falla. A propósito de un caso

Candela Oliva González-Conejero.

Lucía Sentchordi Montané.

Hospital Infanta Leonor, Madrid.

Niña de 3 años remitida desde la consulta de neonatología por talla baja.

Antecedentes personales

Gestación controlada, producto de fecundación *in vitro*, con serologías normales. Parto a término a las 39 + 1 semanas, cesárea por polihidramnios y riesgo de pérdida de bienestar fetal. No precisa reanimación. Somatometría en el nacimiento: peso, 2.350 g (p2); perímetro cefálico, 34 cm (p12); y longitud, 47 cm (p43). Precisa ingreso por transitoria del recién nacido. Potenciales auditivos normales y cribado metabólico normal. Fisura del paladar blando; palatoplastia al año de vida. Seguimiento en consultas de neurología por retraso simple del lenguaje. Sin hipoacusia.

Antecedentes familiares

Padres sanos. Talla paterna, 169 cm (p14, $-1,09$ desviaciones estándar [DE]); talla materna, 161 cm (p49, $-0,05$ DE); y talla diana, $158,5 \pm 5$ cm (p32, $-0,48$ DE). Tiene un hermano sano. Exploración física: peso, 10,7 kg (p2, $-2,21$ DE); talla, 88,7 cm (p < 1, $-3,05$ DE); índice de masa corporal, 13,6% (p6, $-1,63$ DE); perímetro cefálico, 46,5 cm (p < 1, $-2,66$ DE); y velocidad de crecimiento, 4,5 cm/año: (p < 1, $-2,97$ DE). Examen general normal. No hay bocio. Tanner 1. Hábito proporcionado. Hipotelorismo, punta nasal hacia arriba, boca estrecha, boca en V invertida y dedos afilados.

Pruebas complementarias

- Ecografía abdominal y ecografía cerebral sin alteraciones.
- Cribado de talla baja: hemograma y bioquímica normales. Edad ósea acorde, eje somatotropo y perfil tiroideo normales. Cariotipo 46,XX. Anticuerpos antitransglutaminasa negativos.
- Array de hibridación genómica comparativa (chip Cytoscan 750 kb): deleción intersticial heterocigota patológica de la citobanda 22q11.21, que contiene 40 genes OMIM y 22 genes no OMIM.

Evolución

Tras realizar el diagnóstico de síndrome de microdeleción 22q11.21, se completa el es-

tudio con ecocardiografía Doppler y metabolismo fosfocálcico, que resultan normales. Durante el seguimiento se objetiva tumefacción de la rodilla derecha sin cojera, fiebre ni aftas orales. Ante la sospecha de proceso autoinmunitario relacionado con la patología de base, se remite a reumatología, donde se diagnostica artritis idiopática juvenil oligoarticular (antígeno leucocitario humano B27, factor reumatoide y anticuerpos antinucleares negativos) con artritis de la rodilla izquierda y el tobillo derecho. Inicia tratamiento con metotrexato, es valorada por oftalmología y se descarta la presencia de uveítis. En la actualidad tiene 5 años; tiene talla baja y la artritis es persistente, por lo que recibe metotrexato de mantenimiento. Se ha realizado un estudio inmunológico complejo que se encuentra a la espera de resultados.

Conclusiones

Las malformaciones congénitas en pacientes con talla baja deben alertarnos de la posible relación del hipocrecimiento con causas primarias.

La presencia de enfermedades autoinmunitarias en edades tempranas nos obliga a descartar entidades de base que comporten alteraciones inmunitarias, como la microdelección 22q11.2.

El fenotipado del paciente debe reunir todos los posibles datos físicos y antecedentes. De esta manera se puede orientar el estudio molecular y obtener mayor rendimiento.

22

Talla baja disarmónica

Laura Oliva García.

Laura García Fernández.

María Sanz Fernández.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Hermanas gemelas en seguimiento por endocrinología y traumatología infantil desde el período de lactantes por sospecha de displasia esquelética con talla baja y rasgos dismórficos.

Ambas pacientes son fruto de una gestación espontánea, gemelar monocoriónica, diamniótica, controlada y de curso normal. Sin patología materna durante la gestación. Nacen por cesárea programada a las 32 semanas por eco-Doppler patológico de la segunda gemela, y precisan ingreso en neonatología por prematuridad y necesidad de soporte respiratorio. En el nacimiento presentan: a) primera gemela: peso, 1.100 g (-1,17 desviaciones estándar [DE]), no consta la longitud; y b) segunda gemela: peso, 960 g (-1,53 DE); y longitud, 34 cm (-2,5 DE).

Durante su ingreso en neonatología se inicia estudio por sospecha de displasia esquelética. Se realiza una serie ósea a ambas pacientes, con resultado similar en las dos. Como hallazgos se encuentra desproporción craneofacial a expensas de un aumento de los diámetros del cráneo, presencia de huesos wormianos, importante ensanchamiento y acupulamiento anterior de las costillas, micromelia armónica de huesos largos con ensanchamiento y discreta irregularidad de las metáfisis, ilíacos de pequeñas dimensiones con acetábulos horizontalizados y escotadura sacroisquiática reducida, cuerpos vertebrales de aspecto trapezoidal y evidente retraso de la osificación (ausencia de los huesos del carpo y epífisis de las rodillas de escasas dimensiones), todo ello compatible con displasia esquelética.

Como antecedentes familiares destaca la consanguinidad de ambos progenitores, procedentes de Marruecos, ambos con tallas normales. Además, tienen tres hermanos mayores (dos varones y una mujer), todos ellos sanos y con tallas normales.

En consulta realizada a los 10 años destaca fenotipo con rasgos dismórficos: cara alargada algo triangular, frente amplia con implantación alta del pelo, mentón y perfil afilados, dientes grandes bien alineados, paladar normal, cejas despobladas en el tercio lateral, ojos estrechos, columela marcada, orejas bajas y rotadas, hiperlordosis lumbar, manos y pies anchos y toscos con braquidactilia de las manos, y caderas anchas.

a) *Gemela 1*. Antropometría: talla, 101,5 cm (-6,1 DE); peso, 14,2 kg (-2,7 DE); braza, 94,5 cm; segmento inferior, 45 cm; segmento superior, 56,5 cm; cociente segmento superior/segmento inferior, 1,3 (aumentado); talla sentada, 56,5 cm (ratio talla sentado/talla 0,5); y estadio 3 de Tanner.

b) *Gemela 2*. Antropometría: talla, 97,8 cm (-6,7 DE); peso, 12 kg (-3 DE); braza, 93,5 cm; segmento inferior, 46 cm; segmento superior, 51;8 cm; cociente segmento superior/segmento inferior, 1 (normal); talla sentada, 53 cm (ratio talla sentado/talla, 0,56); y estadio 2 de Tanner.

En la analítica, ambas presentan factores de crecimiento en rango de la normalidad para la edad y metabolismo fosfocálcico normal, salvo déficit de vitamina D como único hallazgo en las dos pacientes, por lo que se inicia suplementación con calcifediol mensual.

Se calcula también la edad ósea, que se encuentra acorde a la edad cronológica de las pacientes.

Ante el fenotipo descrito y las alteraciones esqueléticas, se cursa estudio genético, que confirma el diagnóstico en ambas pacientes de síndrome SOFT (*Short stature, Onycho-dysplasia, Facial dysmorphism, hypoTrichosis*), secundario a una variante patógena en aparente homocigosis en el gen *POC1A*, con herencia autosómica recesiva. Está pendien-

te de realizar estudio de segregación en ambos progenitores.

En la última consulta realizada a los 13 años y 3 meses, ambas presentan tallas bajas graves: la gemela 1, talla de 115 cm (-7,1 DE); y la gemela 2, talla de 113 cm (-7,4 DE). Mantienen la edad ósea acorde a la edad cronológica. Ambas han presentado menarquia a los 12 años.

Durante el seguimiento, además del déficit de vitamina D por el que mantienen la suplementación con calcifediol, se ha evidenciado hipertrigliceridemia persistente con cifras máximas de 441 y 327 mg/dL, respectivamente, por lo que se ha iniciado tratamiento con fenofibratos.

El síndrome SOFT es una displasia ósea primaria de origen genético poco frecuente, con una prevalencia menor de 1/1.000.000. Se caracteriza por talla baja grave pre- y posnatal, dismorfia facial, cabello corto y escaso, y uñas hipoplásicas. El estudio genético molecular permite conocer posibles complicaciones y asociaciones con el síndrome diagnosticado. Además, permite agrupar a los pacientes y un conocimiento mayor sobre este tipo de enfermedades, que son habitualmente entidades poco frecuentes y conocidas. Por lo tanto, las displasias óseas requieren un manejo multidisciplinar para atender las complicaciones propias de cada entidad.

