



# ETIOPATOGENIA DE LA TALLA BAJA E HIPOCRECIMIENTO EN LA INFANCIA

---

Trabajo Fin de Grado

**AUTOR**

Ciara Izquierdo Rodríguez

**DIRECTOR**

Dr. Jesús M<sup>a</sup> Garagorri Otero

Facultad de Medicina de Zaragoza

2015

**CONTENIDO:**

Resumen/Abstract.....	2
1.- Patrón de crecimiento normal.....	4
2.- Concepto de talla baja/hipocrecimiento.....	6
3.- Epidemiología.....	7
4.- Clasificación y etiopatogenia.....	7
4.1.- Hipocrecimiento de causa conocida.....	8
4.1.1.- Hipocrecimiento armónico de inicio prenatal.....	8
4.1.2.- Hipocrecimiento armónico de inicio postnatal.....	10
4.1.3.- Hipocrecimiento disarmónico.....	16
4.2.- Hipocrecimiento de causa desconocida o talla baja idiopática.....	18
Bibliografía.....	20
Anexos.....	21

## Resumen

El crecimiento humano se caracteriza por su dinamismo y complejidad, siendo el proceso fisiológico más representativo de la infancia. Multitud de mecanismos genéticos, hormonales y ambientales determinan su adecuada progresión desde el periodo fetal hasta la adolescencia. El crecimiento normal se compone de tres periodos evolutivos: fetal-primera infancia, prepuberal y puberal. Cada periodo está regulado por diversos mecanismos hormonales (insulina e IGFs en periodo fetal, GH en periodo prepuberal y GH junto a esteroides gonadales en pubertad) y se caracteriza por la variabilidad de la velocidad de crecimiento, que alcanza su máximo en los primeros años de vida y la pubertad. Alteraciones en los mecanismos reguladores del crecimiento pueden desencadenar un enlentecimiento o detención del mismo, de carácter reversible o permanente, condicionando una talla baja armónica o disarmónica. En términos generales, la definición de talla baja engloba toda talla situada por debajo de  $-2$  DE para una determinada población; así como una velocidad de crecimiento inferior a  $-1$  DE mantenida durante años. Existen numerosas causas capaces de precipitar un fracaso del crecimiento en la infancia, siendo éstas identificables en tan sólo un 20% de los casos que consultan por talla baja. Algunos casos de hipocrecimiento armónico pueden comenzar antes del nacimiento (recién nacido pequeño para la edad gestacional), consecuencia de la interacción de factores materno-fetales durante la gestación. Otros son de inicio postnatal, secundarios a enfermedades intercurrentes crónicas, estados de malnutrición, iatrogenia o factores psicosociales desfavorables. Las displasias osteocartilaginosas, generalmente de origen genético, condicionan un hipocrecimiento disarmónico congénito. La mayoría de los casos de retraso del crecimiento son de origen idiopático, con un predominio de las variantes de la normalidad (talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo), causa más frecuente de talla baja en la infancia. En definitiva, la talla baja es un motivo muy frecuente de consulta en Endocrinología Pediátrica, que requiere un abordaje diagnóstico-terapéutico precoz para amortiguar los efectos deletéreos de la enfermedad sobre el crecimiento.

**Palabras clave:** *Crecimiento humano; Talla baja; Retraso del crecimiento; Fracaso del crecimiento; Talla baja idiopática*

## **Abstract**

Human growth is the most representative physiological process of infancy, characterized by its dynamism and complexity. Lots of genetic, hormonal and environmental mechanisms determine its adequate progression from fetal life to adolescence. Normal growth is composed of three different periods: fetal-first infancy, pre-pubertal and pubertal. Each period is regulated by diverse hormonal mechanisms (insulin and IGFs during fetal period, GH during pre-pubertal period and GH with sexual steroids during puberty) and it is characterized by the variability of growth velocity, which reaches its maximum in the first years of life and in puberty. Disorders in regulating mechanisms of growth can slow down or even stop growth, in a reversible or permanent way, determining a harmonious or not harmonious short stature. Generally, short stature definition involves heights under  $-2$  SD for a determined population and a growth velocity under  $-1$  SD kept for years. There are numerous causes capable of producing growth failure in infancy, being all of them identifiable only in 20% of the cases. Some cases of proportioned growth retardation can start before birth (small for gestational age at birth), as a consequence of interactions between maternal and fetal factors during pregnancy. Another cases start after birth, secondary to simultaneous chronic diseases, bad nutrition, iatrogenia or unfavourable psycho-social factors. Bone tissue dysplasia, generally with a genetic origin, can produce congenital disproportionate growth retardation. Most of the cases of delayed growth have an idiopathic origin, with a predominance of normality variations (familiar short stature and constitutional delay of growth and development), which are the most frequent cause of short stature in infancy. In conclusion, short stature is a very common medical consultation in Paediatric Endocrinology, which requires an early diagnostic and therapeutic approach to reduce the detrimental effects of illness over growing.

**Keywords:** *Human growth; Short stature; Growth retardation; Growth failure; Idiopathic short stature*

## 1.- Patrón de crecimiento normal <sup>1, 2, 3</sup>

El crecimiento es el proceso fisiológico más característico de la infancia, siendo a su vez uno de los mejores marcadores del estado de salud y bienestar del niño. Se trata de un hecho dinámico, que se extiende desde el periodo prenatal hasta la finalización de la maduración ósea y sexual en la adolescencia. Su complejidad radica en la multitud de factores tanto endógenos (genéticos, hormonales, étnicos, metabólicos, receptividad de tejidos diana) como exógenos (nutrición, influencias psicosociales, ejercicio), que interaccionan durante todo el proceso, determinando así su adecuada progresión a lo largo de la vida. El ritmo y potencial de crecimiento de un individuo serán pues el resultado de estas interacciones, si bien es conocido que están determinados genéticamente, un adecuado estado de salud y nutrición, así como un correcto funcionamiento de la totalidad de mecanismos reguladores del crecimiento serán elementos determinantes del mismo.

Para poder detectar patrones de crecimiento patológico, es preciso conocer previamente las características normales del crecimiento de un individuo. Atendiendo al modelo de Kalberg ([anexo 1](#)), el crecimiento humano normal aparece representado por una curva de morfología sigmoidea. Esta curva refleja tres periodos evolutivos característicos, dos de ellos de crecimiento acelerado (fetal-dos años y pubertad) separados por uno de crecimiento más lento y mantenido (tres años-inicio pubertad). Cada uno de estos periodos tiene unas características particulares y está regulado por diversos factores biológicos, que condicionan su adecuada progresión en el tiempo. Las etapas que conforman el proceso de crecimiento individual son:

- ✓ **Fetal-primera infancia:** abarca desde el periodo fetal hasta los dos primeros años de vida postnatal. Se caracteriza por una velocidad de crecimiento acelerada, pudiendo alcanzar los 25 cm durante el primer año de vida, decreciendo hasta los 10-12 cm durante el segundo año. Durante el periodo fetal, el crecimiento está determinado en gran medida por el espacio disponible intraútero y la función nutricional que ejerce la placenta. Tras el nacimiento, los factores genéticos comienzan a imponerse como determinantes mayoritarios del desarrollo del niño. En cuanto a los mecanismos hormonales que regulan el crecimiento, en la etapa prenatal predominan la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), especialmente los tipos 1 y 2, mientras que la hormona de

crecimiento (GH) será la proteína reguladora mayoritaria durante la etapa postnatal.

A partir de los 2-3 años de edad, el niño alcanza su “canal de crecimiento o percentil” que mantendrá durante todo el crecimiento y desarrollo, siempre que el estado de salud sea adecuado.

- ✓ **Prepuberal:** se prolonga desde los tres años de vida hasta el inicio de la pubertad. Esta etapa se caracteriza por una velocidad de crecimiento lenta mantenida en torno a los 5-7 cm/año. Durante esta etapa, el genotipo adquiere protagonismo como determinante del ritmo y potencial de crecimiento; así como el eje GH-IGFs se presenta como principal mecanismo regulador del crecimiento. No obstante, otros estímulos biológicos secundarios (factores de crecimiento locales, hormonas tiroideas, andrógenos suprarrenales, glucocorticoides, insulina o vitamina D) contribuyen de igual manera a la regulación del crecimiento, generalmente mediante interacciones con el eje GH-IGFs.
  
- ✓ **Puberal:** caracterizada por el denominado “estirón puberal”, en el que la velocidad de crecimiento experimenta una nueva aceleración, situándose alrededor de los 8-12 cm/año, en función del sexo. En esta última etapa, el efecto sumatorio de la hormona de crecimiento (GH) y los esteroides gonadales promoverá el fin del crecimiento lineal, estimulando el cierre definitivo de los cartílagos óseos de crecimiento.

Dado el dinamismo del crecimiento, la evaluación del mismo no podrá realizarse en un momento puntual de la vida, sino que será necesario un seguimiento que englobe múltiples mediciones, entre las que destacan la talla y la velocidad de crecimiento. Puesto que se trata de un rasgo genético, no debemos olvidar el contexto familiar, reflejado en la talla diana o talla genética  $[(\text{talla materna} + \text{talla paterna} / 2) \pm 13]$ , que hace referencia a la expectativa de talla adulta de un individuo. Las gráficas y tablas percentiladas de crecimiento de base poblacional, en las que se establecen los estándares de crecimiento normal para una determinada etnia, edad y sexo, serán herramientas de referencia para la valoración del crecimiento ([anexo 2](#)). Ajustándose a estas gráficas, la OMS considera como crecimiento normal aquellas tallas que estén  $\pm 2$  DE (desviaciones estándar) por encima o por debajo de la media poblacional (percentiles 97,7 y 2,3 respectivamente). Aquellas tallas que se encuentren más de 2

DE por debajo de la media se considerarán tallas bajas, mientras que aquellas que estén más de 2 DE por encima de la media serán tallas altas.

## **2.- Concepto de talla baja/hipocrecimiento**<sup>1, 5, 6</sup>

La talla baja constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en Endocrinología Pediátrica, como resultado de la gran preocupación que este problema suscita en los padres. No obstante, la mayoría de los casos que consultan por talla baja se corresponden con variantes de la normalidad, no requiriendo tratamiento específico alguno. En otras ocasiones, el hipocrecimiento puede presentarse como manifestación de una patología subyacente, de mayor o menor gravedad, que requerirá de un manejo diagnóstico-terapéutico precoz para reducir en la medida de lo posible la repercusión sobre el crecimiento.

Dada la complejidad del proceso de crecimiento, así como de su evaluación, resulta difícil consensuar una definición clara de hipocrecimiento/talla baja. Es por ello que, en términos prácticos, los criterios utilizados para definir el hipocrecimiento son los que siguen:

- ✓ Las tallas por debajo de  $- 2$  DE (percentil 2,3) para una determinada edad, sexo y etnia. No obstante, en la práctica se suele emplear el percentil 3 ( $- 1,88$  DE), representado habitualmente en las gráficas de crecimiento.
- ✓ Las tallas que evolucionan más de  $- 2$  DE por debajo del carril de crecimiento para su talla diana, a pesar de encontrarse dentro de la normalidad para la población general ( $\pm 2$  DE).
- ✓ Una expectativa de talla adulta para un determinado individuo más de  $- 2$  DE por debajo de la talla diana para ese individuo.
- ✓ Una velocidad de crecimiento disminuida de forma persistente a lo largo del tiempo, entendiendo como tal aquella velocidad de crecimiento por debajo de  $- 1$  DE (aproximadamente percentil 25) para una determinada edad y sexo, mantenida durante más de 2-3 años.

Así pues, de acuerdo a estos criterios, cuanto mayor sea la desviación de una talla o velocidad de crecimiento de la media poblacional para una edad, sexo y etnia, mayor será la probabilidad de encontrar una patología subyacente responsable del cuadro.

### **3.- Epidemiología**<sup>1, 5, 6</sup>

Puesto que el crecimiento es un proceso dinámico que evoluciona a lo largo del tiempo, es complicado determinar una incidencia o prevalencia de hipocrecimiento en un momento concreto. Considerando de forma aislada el concepto de talla baja (talla inferior a – 2 DE), aproximadamente un 2,3% de la población infantil estaría englobada en el concepto. No obstante, dado que la muestra poblacional a estudio no es suficiente para determinar los extremos de la curva de Gauss que representa la distribución de la talla, que es más probable que el crecimiento se vea frenado que acelerado y que el concepto de hipocrecimiento engloba otros criterios a parte de la talla, sería posible asumir que el porcentaje supere el 3-5% de la población infantil.

### **4.- Clasificación y etiopatogenia**<sup>2, 6</sup>

Clásicamente, el hipocrecimiento se ha clasificado en dos grupos etiopatogénicos: variantes normales de talla baja (VNTB) e hipocrecimiento patológico. Sin embargo, esa clasificación ha quedado desplazada por una más actual, que los clasifica según su causa sea conocida o desconocida (talla baja idiopática o TBI). Además, según se mantengan o no las proporciones corporales, es posible clasificar al hipocrecimiento como armónico o disarmónico, respectivamente.

Atendiendo a esta clasificación ([anexo 3](#)), es posible delimitar múltiples causas que por diversos mecanismos generan una alteración del crecimiento normal de un individuo, de forma reversible o permanente. Algunos estudios realizados en relación al crecimiento han observado que, cuando existe una enfermedad intercurrente en un individuo, su crecimiento se detiene o disminuye su velocidad, quedando ésta por debajo de su carril de crecimiento normal. En cambio, cuando la causa que ha generado esa alteración del crecimiento desaparece, el individuo experimenta un crecimiento recuperador o “catch-up” volviendo a situarse de nuevo en su carril de crecimiento normal. No obstante, este fenómeno no siempre se presenta, pues existen unos periodos de máxima vulnerabilidad correspondientes a los momentos de mayor



crecimiento (fetal-primeros años de vida y pubertad), en los que se instaura una patología, ésta podría tener consecuencias definitivas sobre el crecimiento. Así pues, a mayor precocidad, gravedad y duración de una enfermedad, menores son las posibilidades de que el crecimiento pueda recuperarse por completo.

#### **4.1.- Hipocrecimiento de causa conocida**<sup>5</sup>

Se han identificado multitud de etiologías de diverso origen, que de forma directa o indirecta, ejercen una influencia negativa sobre el crecimiento, precipitando una ralentización o detención del mismo, de consecuencias irreversibles de no corregirse a tiempo la causa que lo produce. En esta categoría se incluye aproximadamente al 20% de los casos de hipocrecimiento, es decir, que tan sólo un pequeño porcentaje de los casos que consultan por talla baja son debidos a una causa identificable.

De cara a clasificar la gran variedad de causas de las que hablamos, hay que tener en consideración en qué momento de la vida se inicia el fracaso del crecimiento (hipocrecimiento pre o posnatal), así como las proporciones entre los distintos segmentos corporales (hipocrecimiento armónico o disarmónico). El hipocrecimiento armónico podrá ser normal o patológico, en dependencia de la causa que lo determine; en cambio, el hipocrecimiento disarmónico será en todos los casos patológico, bien de origen congénito, como las displasias óseas, o bien adquirido.

##### **4.1.1.- Hipocrecimiento armónico de inicio prenatal**<sup>1, 5, 7, 8</sup>

El término recién nacido pequeño para su edad gestacional (RN PEG) engloba aquellos casos de recién nacidos que presentan longitud y/o peso al nacimiento más de - 2 DE por debajo de la media poblacional para su edad gestacional y sexo. Aunque su incidencia en países desarrollados ronda el 4-7% de los casos, la condición de RN PEG es una de las causas más importantes de talla baja, pues hasta en un 20% de los adultos con talla final baja se ha identificado este antecedente personal.

La condición de RN PEG refleja la influencia que factores fetales, útero-placentarios y/o maternos ejercen sobre el crecimiento, el cual se encuentra durante el periodo fetal en uno de los momentos de máxima actividad.

Desde un punto de vista etiológico, aproximadamente, dos terceras partes de los RN PEG responden a la influencia de factores maternos y/o útero-placentarios, una tercera parte se atribuye a factores fetales y hasta en un 40% de los casos no es posible establecer una causa que explique el retraso del crecimiento intraútero.

✓ **RN PEG secundario a factores fetales.**

Una gran diversidad de síndromes dismórficos (Noonan, Prader-Willi, Silver-Russell, entre otros menos frecuentes) y cromosomopatías, entre las que destacan por su frecuencia el síndrome de Down (1:600 RN vivos) y el síndrome de Turner (1:2.500-3.000 RN vivas), incluyen en su amplio espectro clínico la talla baja. No hay que olvidar que la alteración de los mecanismos reguladores del crecimiento durante la etapa fetal (insulina, IGFs) también constituye una posible causa de fracaso del crecimiento prenatal.

✓ **RN PEG secundario a factores útero-placentarios.**

Una superficie de intercambio materno-fetal o una perfusión placentaria insuficientes, consecuencia de una implantación inadecuada de la placenta o un desprendimiento prematuro de la misma, así como anomalías uterinas estructurales (miomas uterinos) o del cordón umbilical (arteria umbilical única), pueden condicionar el crecimiento fetal como resultado de un aporte nutricional deficitario durante la gestación.

✓ **RN PEG secundario a factores maternos.**

Engloba la malnutrición crónica materna, causa más frecuente de retraso del crecimiento en países en vías de desarrollo, pero también otras muchas causas que pueden condicionar el crecimiento intrauterino. Entre estas causas destacan las infecciones durante la gestación (TORCH), las enfermedades maternas intercurrentes (especialmente la hipertensión arterial) o la exposición a sustancias tóxicas, entre las que destaca el tabaquismo activo materno durante el embarazo, así como la ingesta de alcohol o drogas.

A pesar de que la mayoría de los RN PEG experimentará un crecimiento de recuperación antes de los dos años de edad (en pretérminos puede demorarse hasta los cuatro años) alcanzando una talla dentro de la normalidad ( $\pm 2$  DE), aproximadamente un 10-15% mantendrá una talla baja más allá de los dos años de edad, con una expectativa de talla adulta normal o baja. Se ha demostrado que los niños que experimentan un retraso del crecimiento intraútero asocian una mayor

morbimortalidad perinatal y secuelas a largo plazo, entre ellas el hipocrecimiento postnatal y el riesgo de síndrome metabólico en la edad adulta.

#### 4.1.2.- Hipocrecimiento armónico de inicio posnatal

##### **Malnutrición**<sup>5, 6, 9</sup>

Un crecimiento adecuado es indicativo de un estado de salud y nutrición óptimos. En consecuencia, es posible afirmar que el estado nutricional de un individuo constituye un factor fundamental determinante de su crecimiento. Así pues, cuando se produce una situación de malnutrición prolongada en el tiempo, aparece una ralentización o detención del crecimiento y la pubertad, secundaria a una inadecuada ganancia ponderal. Esta deceleración del crecimiento constituiría una respuesta adaptativa del organismo a la escasez de nutrientes, en la que estarían implicados especialmente el eje GH-IGF y el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, responsables del fracaso del crecimiento y el retraso puberal, respectivamente (Figura 1). Cuando el estado nutricional de un individuo es adecuado para sus necesidades metabólicas, existe una secreción óptima de GH e IGF-1, que junto con una adecuada sensibilización tisular a la acción de estas hormonas, favorece el crecimiento normal.

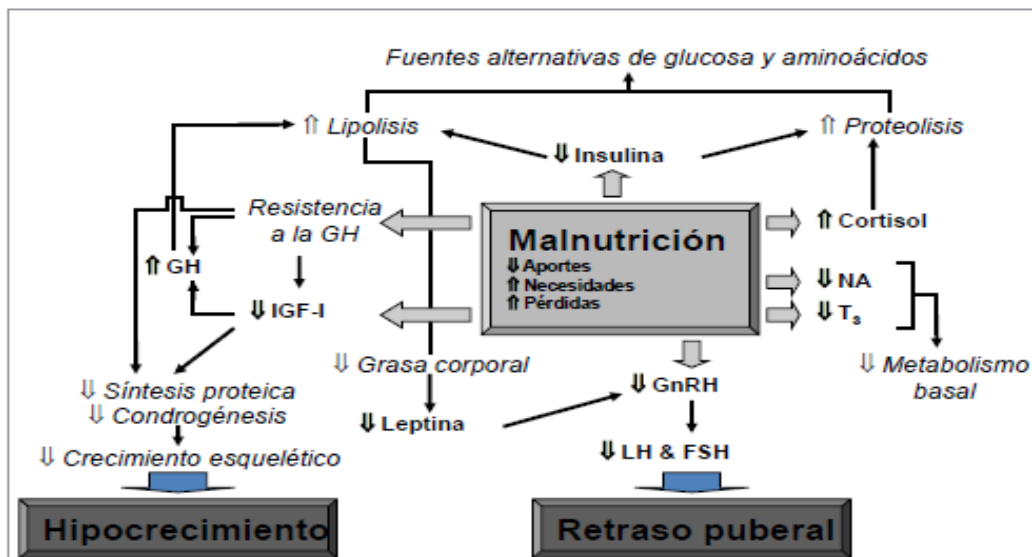


Figura 1. Respuesta del sistema endocrino a la malnutrición crónica (Ref. 6).

La malnutrición severa, generalmente relacionada con la pobreza, es la causa más frecuente de hipocrecimiento en el mundo. En los países en vías de desarrollo, a la malnutrición se unen las infecciones recurrentes e infestaciones parasitarias, como causa más frecuente de hipocrecimiento (anexo 4). Por contra, en países desarrollados, la malnutrición por déficit de alimentos es infrecuente, siendo este tipo de hipocrecimiento secundario a enfermedades crónicas, trastornos graves de la conducta alimentaria o dietas inadecuadas tanto en cantidad como calidad.

Como resultado de un estado nutricional deficitario, aparece una malnutrición proteico-calórica por escasez de macronutrientes, así como un déficit de micronutrientes (sobre todo, agua, calcio, fósforo, hierro, yodo, zinc y vitamina D, entre otras vitaminas). En todos los casos, una rehabilitación nutricional adecuada a las necesidades individuales será imprescindible para restaurar el crecimiento normal en la medida de lo posible.

### ***Infecciones recurrentes e inmunodepresión***<sup>5, 6</sup>

Como se ha mencionado anteriormente, en países en vías de desarrollo, el binomio malnutrición-infección, especialmente las infecciones gastrointestinales, es la causa más frecuente de fracaso del crecimiento. En los países desarrollados, donde las condiciones higiénicas son mejores, esta etiología es excepcional, presentándose generalmente asociada a malformaciones anatómicas o estados de inmunodeficiencia.

### ***Enfermedades crónicas***<sup>1, 5, 6, 8</sup>

Las enfermedades crónicas constituyen una causa frecuente de hipocrecimiento, siendo responsables de hasta un 10-15% de los casos. Se han descrito múltiples factores fisiopatológicos (anexo 5) dependientes de la enfermedad crónica de base implicados en el fracaso del crecimiento, destacando sobre todos ellos la malnutrición.

Cualquier patología crónica, si es suficientemente intensa y prolongada en el tiempo, es susceptible de desencadenar un retraso del crecimiento. A continuación, se exponen algunas de ellas:

- ✓ **Enfermedad gastrointestinal.** Destacan la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la enfermedad de Crohn, la celiaquía o la fibrosis quística (FQ), que condicionan una absorción intestinal de nutrientes deficitaria.

- ✓ **Enfermedad cardiopulmonar.** La patología cardíaca crónica suele ser secundaria a defectos congénitos, siendo susceptible de corregirse con tratamiento en la primera infancia. El asma crónica severa y la fibrosis quística destacan como entidades pulmonares que podrían interferir el crecimiento.
- ✓ **Hepatopatía.** El hipocrecimiento en estas entidades es atribuible tanto a malnutrición por malabsorción de grasas, como a disminución de la síntesis de proteínas que estimulan el crecimiento como las IGFs.
- ✓ **Enfermedad hematológica.** Bien como reflejo de un déficit nutricional o disfunción renal, bien como una alteración hemática primaria, la anemia crónica severa puede contribuir al hipocrecimiento.
- ✓ **Enfermedad renal.** Destacan la insuficiencia renal crónica (IRC), algunas tubulopatías como la acidosis tubular renal o la hipercalciuria idiopática, y las nefropatías intersticiales y glomerulares crónicas. La patología renal crónica se ha relacionado con defectos hormonales, metabólicos, nutricionales y con corticoterapia prolongada.
- ✓ **Metabolopatías.** Existe gran variedad de errores congénitos del metabolismo que pueden contribuir a un fracaso del crecimiento. Estos errores pueden ser debidos a una síntesis deficitaria de metabolitos esenciales o a un depósito de metabolitos tóxicos en órganos con un papel importante en el crecimiento como son el hueso y las glándulas endocrinas.

En general, el cuadro se presentará con la clínica propia de la enfermedad subyacente, asociada a un enlentecimiento del crecimiento con retraso de la maduración ósea y el desarrollo puberal. Dependiendo de la gravedad, momento de inicio y duración de la patología, existirá o no la posibilidad de un crecimiento recuperador cuando la causa responsable haya cedido.

### ***Enfermedades endocrinológicas***<sup>1, 5, 6</sup>

La patología endocrinológica, generalmente de carácter crónico, subyace como causa de retraso del crecimiento hasta en un 5% de los casos. Normalmente, se ven

implicados diversos sistemas hormonales involucrados en la regulación del crecimiento, algunos de los cuales se desarrollan a continuación:

✓ **Déficit de hormona de crecimiento (GH).**

El déficit de GH supone menos de un 2% de las causas de hipocrecimiento, afectando a 1:3500-10000 recién nacidos vivos. Este déficit puede ser de origen congénito, adquirido o idiopático ([anexo 6](#)), pudiendo manifestarse como una deficiencia hormonal aislada o combinada (hipopituitarismo). La mayoría de los casos de hipocrecimiento por déficit de GH son idiopáticos, de los cuales hasta un 30% tiene base genética (mutaciones del gen de la GH, del receptor de la hormona liberadora de GH o de genes implicados en el desarrollo hipofisario).

Clínicamente se caracteriza por fracaso del crecimiento, enlentecimiento de la velocidad de crecimiento y retraso de la edad ósea, presentando valores hormonales disminuidos de todos los componentes del eje GH-IGF (GH, IGF-1 e IGFBP-3). En las formas congénitas, el fracaso del crecimiento se presenta más precozmente que en las adquiridas, acompañado de un fenotipo característico (facies de muñeca, aumento de grasa abdominal, acromicria y micropene, entre otras). En las formas idiopáticas, es posible encontrar en la RMN craneal algunas alteraciones morfológicas hipofisarias como hipoplasia glandular, ausencia de tallo hipofisario o neurohipófisis ectópica, las cuales implican un mayor riesgo de déficit hormonal hipofisario múltiple.

✓ **Insensibilidad a hormona de crecimiento (GH).**

Es debida a un defecto molecular en el receptor de GH que conduce a una incapacidad de síntesis de factor de crecimiento IGF-1, lo que condiciona una falta de respuesta del organismo a la acción de la GH endógena y/o exógena. La insensibilidad a GH puede ser congénita (síndrome de Laron) o adquirida. En general, las formas adquiridas son más frecuentes, por su asociación a enfermedades crónicas como la malnutrición prolongada. Por su parte, las formas congénitas son poco habituales, secundarias en la mayoría de los casos a mutaciones (homo o heterocigosis) en el gen que codifica el receptor de GH, manifestándose como un hipocrecimiento severo con una talla baja extrema y un fenotipo característico.

✓ **Hipotiroidismo.**

Actualmente, es una causa infrecuente de hipocrecimiento (< 1%) debido a la generalización del cribado neonatal, que permite diagnosticar y tratar precozmente el hipotiroidismo congénito, y la mejora en el control del bocio endémico y el hipotiroidismo adquirido. De no tratarse adecuadamente, el hipotiroidismo de larga evolución podría condicionar un retraso del crecimiento, de la maduración ósea y del desarrollo puberal.

✓ **Exceso de esteroides sexuales.**

El exceso de esteroides sexuales durante la infancia condiciona una aceleración transitoria del crecimiento y de la maduración ósea, que conduce a un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento epifisarios y, por tanto, a una talla baja final. Los mecanismos implicados en la hiperproducción esteroidea pueden estar (pubertad precoz) o no (pseudopubertad precoz) relacionados con la activación precoz del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal en la infancia.

✓ **Hipercortisolismo.**

Un exceso de corticoides, tanto de origen endógeno (hipersecreción de corticotropina secundaria a neoplasia suprarrenal o ectópica o enfermedad de Cushing) como exógeno (corticoterapia prolongada), puede desencadenar un síndrome de Cushing con retraso del crecimiento asociado a obesidad centrípeta, plétora facial, hirsutismo, acné y estrías rojo-violáceas en abdomen, entre otras manifestaciones.

✓ **Pseudohipoparatiroidismo.**

Constituye una causa poco frecuente de retraso del crecimiento. Refleja una resistencia congénita a la acción de la PTH en sus órganos diana (hueso y riñón). Se manifiesta con el denominado fenotipo de Albright (osteodistrofia hereditaria de Albright), que engloba talla baja, obesidad, cierto grado de retraso mental, anomalías óseas y alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico (hipocalcemia, hiperfosfatemia) con niveles suprafisiológicos de PTH.

### ***Introgénia***<sup>1,9</sup>

Algunos estudios realizados con niños diagnosticados de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en tratamiento con metilfenidato o dexanfetamina, observaron que existía una atenuación del crecimiento en aquellos casos sometidos a tratamiento prolongado con estos estimulantes. Se sospecha que esta medicación pueda ejercer una influencia negativa sobre el crecimiento, por su efecto anorexígeno, que implicaría un ingesta nutricional disminuida.

La corticoterapia prolongada también tiene efectos negativos sobre el crecimiento, actuando sobre el eje GH-IGF (reduce la secreción de GH a nivel hipofisario e interfiere en la síntesis hepática de IGFs) y sobre la síntesis proteica en el cartílago de crecimiento (inhibe la proliferación de condrocitos y la síntesis de matriz).

### ***Hipocrecimiento psicossocial***<sup>6</sup>

Se ha definido esta entidad como un síndrome de talla baja y/o retraso de la maduración en niños y adolescentes sometidos a privación afectiva o situaciones psicossociales desfavorables, para el que no es posible identificar otra explicación. Como ejemplos de condiciones desfavorables que pudieran influir sobre el crecimiento hay que tener en cuenta la situación económica, que puede limitar el acceso a necesidades básicas para la vida como es la nutrición; del mismo modo, el entorno familiar y/o social que rodea al niño, así como la institucionalización, pueden condicionar el crecimiento, a consecuencia de la desatención de necesidades básicas.

No ha sido posible establecer los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, aunque en algunos casos se ha señalado como causa responsable a alteraciones en el eje GH-IGF. A pesar de ello, el diagnóstico de esta entidad es difícil de establecer, siendo necesario un elevado índice de sospecha para confirmar el diagnóstico.

#### **4.1.3.- Hipocrecimiento disarmónico**<sup>5, 10, 11</sup>

Como se ha mencionado anteriormente, el hipocrecimiento con segmentos corporales desproporcionados va a constituir siempre una entidad patológica. Entre las causas que pueden condicionar un retraso del crecimiento de estas características, es preciso destacar las displasias osteocartilaginosas u osteocondrodisplasias.



### ***Osteocondrodisplasias***

Este concepto engloba todo un conjunto de anomalías congénitas osteocartilaginosas, de origen genético y herencia variable, que en la mayoría de los casos asocian un hipocrecimiento disarmónico. Se han identificado más de 300 tipos diferentes de displasias esqueléticas, con una incidencia global de 2-5:10.000 recién nacidos, entre las que destacan las siguientes entidades:

✓ **Acondroplasia e hipocondroplasia.**

La acondroplasia es la displasia esquelética más conocida y prevalente, que afecta a 1:15.000-40.000 recién nacidos. Es debida a mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblasto 3 (FGFR3), que condicionan un cese prematuro de la actividad de los condrocitos, especialmente en los huesos largos. Clínicamente, se caracteriza por un hipocrecimiento disarmónico marcado, con acortamiento de extremidades, macrocefalia, braquidactilia y una talla adulta alrededor de 125-130 cm, entre otras manifestaciones.

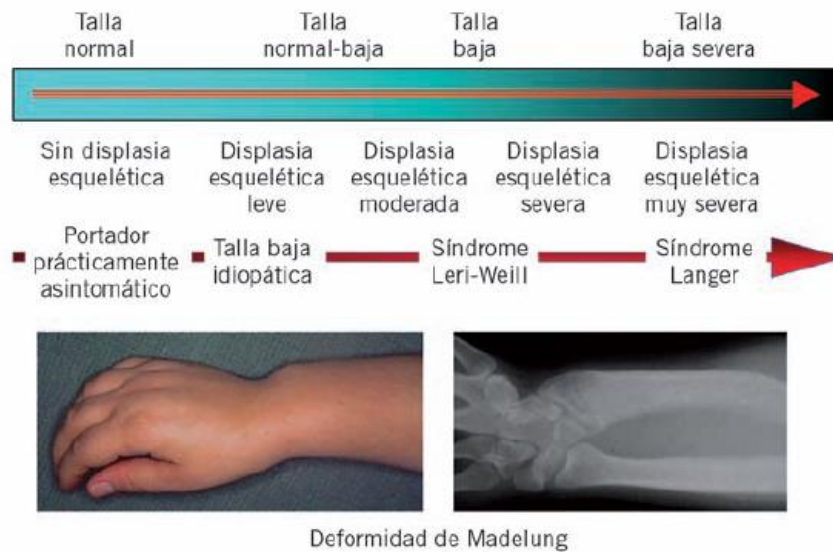
Por su parte, la hipocondroplasia es una forma leve de acondroplasia, de herencia autosómica dominante, también secundaria a mutaciones en el gen FGFR3. Presenta un espectro clínico menos manifiesto que el de la acondroplasia, siendo característico el estrechamiento interpeduncular de L1 a L5 y anomalías pelvianas. En varones, la talla adulta oscila entre 140-165 cm, mientras que en mujeres se encuentra entre 130-150 cm.

✓ **Síndromes por deficiencia del gen SHOX.**

La deficiencia del gen SHOX, localizado en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) del brazo corto de ambos cromosomas sexuales, constituye una causa frecuente de talla baja. Esta entidad, secundaria en la mayoría de los casos a deleciones en este gen, tiene una elevada penetrancia y variabilidad fenotípica (Figura 2), siendo más sintomática y severa con la edad y sexo femenino.

Dentro de su amplio espectro clínico, las mutaciones en homocigosis del gen SHOX dan lugar al síndrome de Langer o displasia mesomélica, un cuadro

excepcional severo, caracterizado por una talla muy baja (-6 DE de media) con aplasia de cúbito y peroné. Por otro lado, las mutaciones en heterocigosis del gen SHOX son responsables de otros cuadros de hipocrecimiento más frecuentes y leves como la discondrostitis de Léri-Weill, el síndrome de Turner o algunos casos de talla baja idiopática.



**Figura 2.** Representación de la variabilidad clínica y fenotípica de la insuficiencia del gen SHOX, cuyo espectro de expresión abarca desde formas leves de talla baja sin anomalías esqueléticas a formas severas de talla baja disarmónica (Ref. 2).

Estas displasias comparten características clínicas como el acortamiento de extremidades, metacarpianos y metatarsianos, la deformidad de Madelung (acortamiento e incurvación radial, subluxación distal cubital, triangularización carpiana y fusión prematura epifisaria), anomalías en las orejas, micrognatía o cuello corto, así como una talla adulta baja alrededor de - 3 DE, en la mayoría de los casos. Estas manifestaciones son un reflejo de la expresión predominante del gen SHOX en las placas de crecimiento de extremidades y primeros arcos faríngeos.

#### **4.2.- Hipocrecimiento de causa desconocida o talla baja idiopática (TBI)** <sup>1, 5, 6, 12</sup>

Bajo la denominación de talla baja idiopática se engloban todos aquellos hipocrecimientos de inicio postnatal, en los que no es posible identificar una causa responsable del fracaso del crecimiento. Estos individuos se caracterizan por presentar una talla más de  $-2$  DE por debajo de la media poblacional de referencia para su edad, sexo y etnia, así como un desarrollo armónico de los segmentos corporales y una expectativa de talla adulta por debajo de  $-2$  DE. Este concepto incluye las variantes normales de talla baja, causa más frecuente de talla baja en la edad pediátrica, que engloba a su vez la talla baja familiar (TBF), el retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo (RCCD) y la asociación de ambas entidades. El diagnóstico de estas entidades se realiza por exclusión de otras causas identificables, como todas las descritas en apartados anteriores, que puedan alterar el crecimiento de manera significativa.

Se estima que cerca de un 80% de los casos que consultan por talla baja podrían ser diagnosticados de talla baja idiopática (TBI), de los cuales un 80-85% serían catalogados de variantes normales de talla baja, mientras que el resto correspondería a trastornos que, por dificultades diagnósticas, no tendrían una causa aclarada.

La talla baja familiar (TBF) engloba a todos aquellos individuos sanos con un ritmo madurativo normal, pero con una talla inferior a la población de referencia, además de historia familiar de talla baja. Es importante resaltar que el hecho de que en un individuo confluyan talla baja y antecedentes familiares de talla baja, no implica que no pueda existir otra causa subyacente responsable de la alteración del crecimiento. Por este motivo, es crucial realizar una correcta valoración individualizada de cada caso.

Por otro lado, los casos sugestivos de retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo son individuos sanos también, en los que se objetiva un ritmo madurativo enlentecido concordante en el 60-70% de los casos con su historia familiar, así como una maduración ósea retrasada con un decalaje de 2-3 años respecto a la edad cronológica. Todo ello condiciona una talla baja durante la infancia y un inicio de la pubertad retrasado, aunque la expectativa de talla adulta puede llegar a ser normal.

Algunos estudios proponen excluir del concepto de TBI aquellos casos de retraso del crecimiento y el desarrollo, en los que los familiares que lo presentaron alcanzaron una talla adulta normal, incluyendo únicamente aquellos casos familiares en los que la

Etiopatogenia de la talla baja e hipocrecimiento en la infancia

talla adulta fue baja, por ajustarse más a la definición. No obstante, cualquier patrón de crecimiento patológico durante la infancia precisa de un seguimiento evolutivo, independientemente de la previsión de talla adulta normal.

En la [tabla 1](#) se resumen las características diferenciales más destacables de las variantes normales de talla baja.

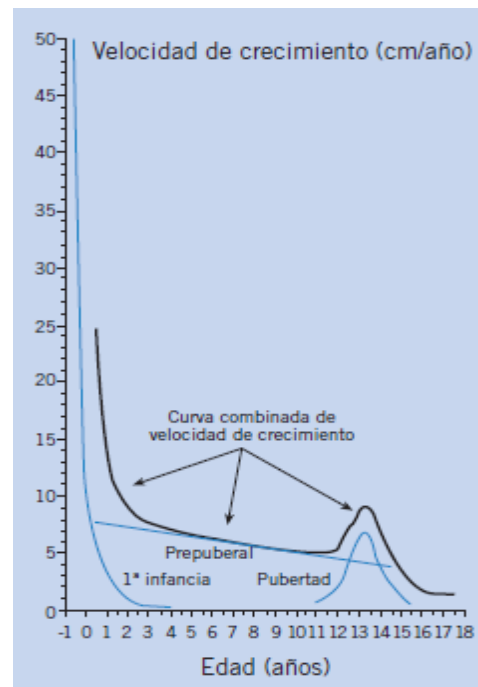
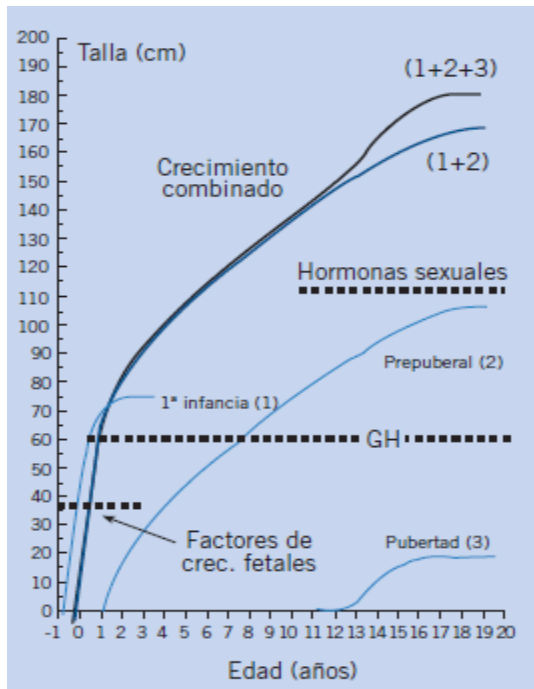
	TBF	RCCP	TBF+RCCP
PRN y LRN	Normal	Normal	Normal
Antecedentes familiares	Talla baja	Maduración tardía	Talla baja/Maduración tardía
Inicio del hipocrecimiento	Postnatal	Postnatal	Postnatal
Ritmo de maduración	Normal	Lento	Lento
Ritmo de crecimiento lento	1-4 años	1-4 años/Peripuberal	1-4 años/Peripuberal
Inicio de la pubertad	Normal	Tardío	Tardío
Talla final	Baja	Normal	Baja
* TBF: talla baja familiar; RCCP: retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad; TBF+RCCP: asociación de TBF y RCCP; PRN: peso al nacimiento; LRN: longitud al nacimiento			

**Tabla 1.** Características clínicas de las variantes normales de talla baja: talla baja familiar, retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad y la asociación de ambas entidades (Ref. 6).

## Bibliografía

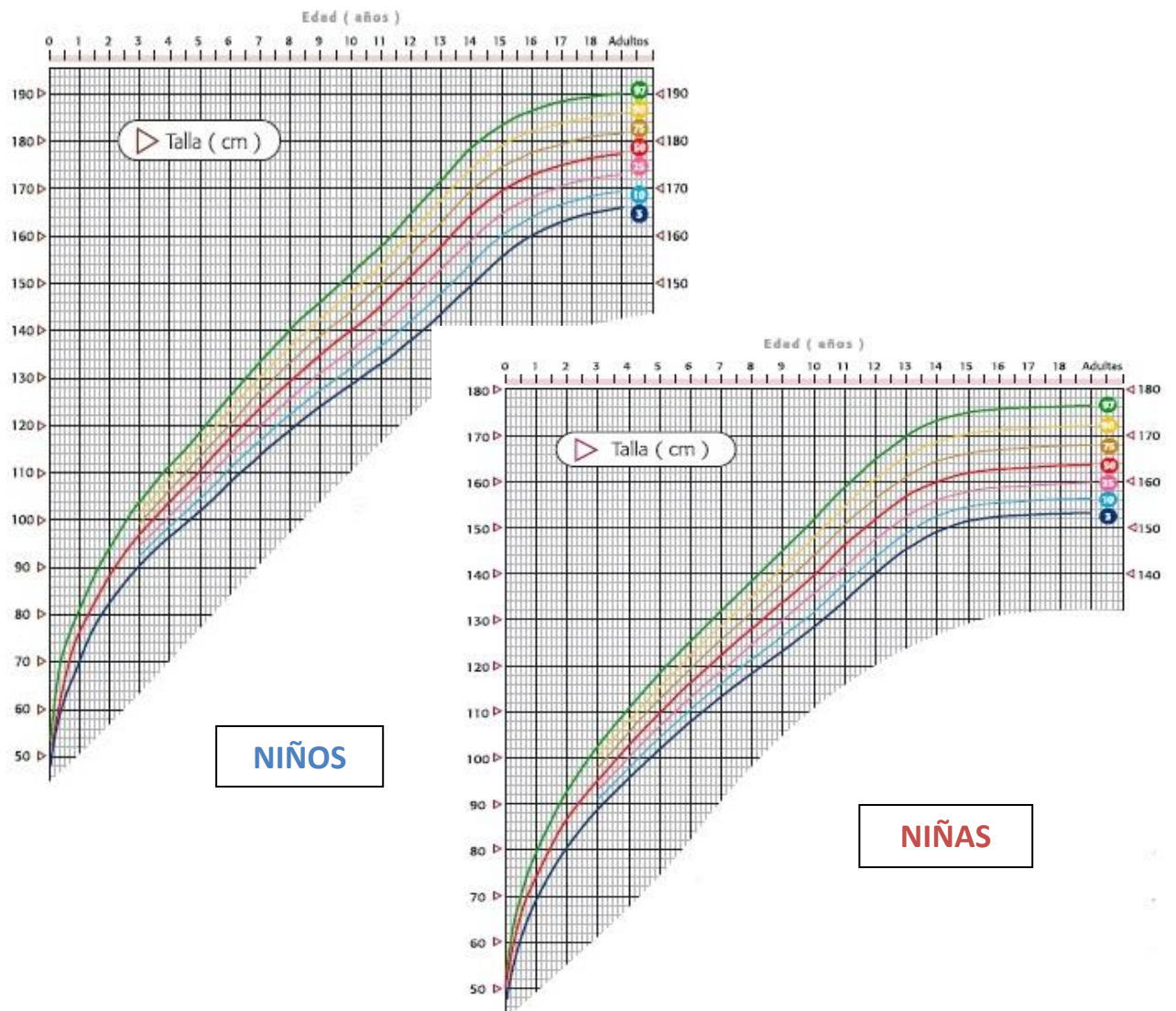
- 1.- Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:236-54
- 2.- Pozo Román J. Talla baja. *Pediatr Integral* 2011; XV(6): 544-566
- 3.- Yeste D, Carrascosa A. Crecimiento normal: valoración. En: Cruz-Hernández M, ed. *Tratado de Pediatría M. Cruz.* 11ª ed. Madrid: Panamericana; 2014. p. 59-65
- 4.- Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López D, López-Siguero JP, Sánchez E y Grupo Colaborador. *Estudios Españoles de Crecimiento 2010.* Disponible en: [http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios\\_Espa%C3%B1oles\\_de\\_Crecimiento\\_2010.pdf](http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios_Espa%C3%B1oles_de_Crecimiento_2010.pdf)
- 5.- Pozo J, Argente J. Hipocrecimiento armónico. En: Cruz-Hernández M, ed. *Tratado de Pediatría M. Cruz.* 11ª ed. Madrid: Panamericana. 2014; p. 1223-1233
- 6.- Argente J, Pozo J. Talla baja: enfoque diagnóstico. ¿Dónde nos encontramos? En: Yturriaga R, Argente J, Garagorri JM. *V Symposium Nacional de Endocrinología Pediátrica.* 1ª ed. Salerno: Momento Médico; 2014. p. 1-19
- 7.- Chernausek SD. Update: consequences of abnormal fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):689-95
- 8.- Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr.* 2014 May;164(5 Suppl):S1-14
- 9.- Lifshitz F. Nutrition and growth. *J Clin Res Ped Endo* 2009;1(4):157–163
- 10.- Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):3080-92
- 11.- Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype and therapy. *Horm Res Paediatr.* 2011 Feb;75(2):81-9
- 12.- Carrascosa A, Fernández Longás A, Gracia Bouthelier R, López Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(3):204.e1-204.e11

## Anexos



**Anexo 1.** Gráfica de Kalberg, que representa los tres periodos que componen la curva de crecimiento humano normal: (1) periodo fetal-primer infancia, (2) periodo prepuberal, y (3) periodo puberal; además de los mecanismos hormonales que regulan cada etapa: factores de crecimiento fetal, hormona de crecimiento y esteroides gonadales (Ref. 2).

## Etiopatogenia de la talla baja e hipocrecimiento en la infancia



**Anexo 2.** Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Tablas percentiladas de la talla en centímetros desde el nacimiento hasta los 22 años de edad, en varones (a la izquierda) y en mujeres (a la derecha) (Ref. 4).

## HIPOCRECIMIENTOS DE ETIOPATOGENIA CONOCIDA

### Disarmónicos

- CONGÉNITOS: Osteocondrodisplasias (pueden ser de inicio pre o postnatal)
- ADQUIRIDOS: Secundarios a malformaciones, radioterapia...

### Armónicos de inicio prenatal (RNPEG)

- Debidos a factores fetales
  - Defectos cromosómicos (Turner, Down, Prader-Willi...)
  - Síndromes (Silver-Russell, Cornelia de Lange, Noonan...)
  - Alteración de los mecanismos reguladores (insulina, IGFs...)
- Debidos a factores uterinos y placentarios
  - Malformaciones uterinas o del cordón
  - Implantación placentaria anómala
- Debidos a factores maternos
  - Malnutrición
  - Tóxicos (drogas, alcohol, tabaco...)
  - Patología cardíaca y vascular
  - Infecciones congénitas (TORCH)

### Armónicos de inicio postnatal

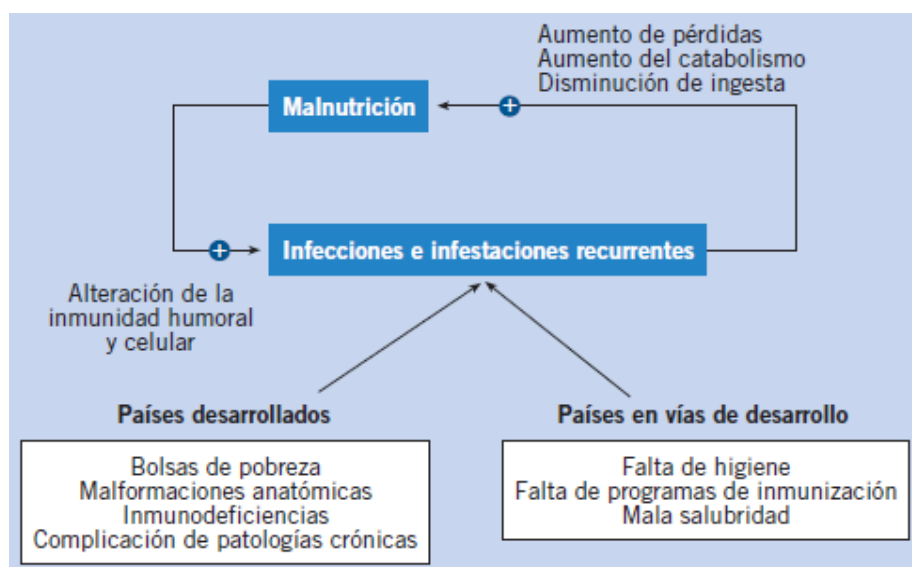
- **Malnutrición**
  - Malnutrición calórico-proteica
  - Déficit de micronutrientes (Fe, Zn, vit. D...)
- **Infecciones/infestaciones crónicas y/o recurrentes**
  - Infestación por *Giardia Lamblia*
  - Inmunodeficiencias (SIDA...)
- **Enfermedades crónicas**
  - Gastrointestinales (celiaquía, EII, FQ, intestino corto, enteropatía autoinmune...)
  - Hepáticas (atresia de vías biliares, hepatitis crónicas, fracaso hepático, trasplante hepático...)
  - Renales (glomerulares, intersticiales, tubulares)
  - Cardíacas (especialmente las cardiopatías cianosantes)
  - Pulmonares (FQ, asma, displasia broncopulmonar, Apnea obstructiva, secuestro pulmonar...)
  - Metabólicas (DM mal controlada, EIM...)
  - Hematológicas (anemia crónica severa, hemocromatosis)
  - Neoplásicas (leucemias, linfomas, tumores del SNC, trasplante de médula ósea...)
  - Sistema nervioso central (PCI, mielomeningocele, retraso mental...)
  - Reumatológicas (artritis crónica juvenil, LES...)
- **Enfermedades endocrinológicas**
  - Déficit o insensibilidad a la GH/IGF-I
  - Hipotiroidismo
  - Hiper cortisolismo
  - Pubertad y pseudopubertad precoces
  - Pseudohipoparatiroidismo
  - Raquitismos hereditarios (hipocalcémicos e hipofostatémicos)
  - Diabetes mellitus mal controlada
  - Diabetes insípida no tratada
- **Deprivación psicosocial**

## HIPOCRECIMIENTOS DE ETIOPATOGENIA DESCONOCIDA (TALLA BAJA IDIOPÁTICA)

- **Variantes normales de talla baja**
  - Talla baja Familiar (TBF)
  - Retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (RCCP)
  - Asociación de TBF y RCCP
- **Otras causas de diagnóstico no aclarado**

\*EII: enfermedad inflamatoria intestinal; FQ: fibrosis quística; DM: diabetes mellitus; EIM: errores innatos del metabolismo; PCI: parálisis cerebral infantil; LES: lupus eritematoso sistémico; GH: hormona de crecimiento; IGF: factor de crecimiento semejante a la insulina. RNPEG: recién nacidos pequeños para su edad gestacional. SNC: sistema nervioso central





**Anexo 4.** Representación de la interrelación entre malnutrición e infección en la génesis del hipocrecimiento (Ref. 2).

<ul style="list-style-type: none"> <li>· Malnutrición</li> <li>-Por aportes inadecuados:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Anorexia</li> <li>-Polidipsia</li> <li>-Dietas inadecuadas</li> <li>-Requerimientos aumentados</li> <li>-Fiebre</li> <li>-Aumento del trabajo cardio-respiratorio</li> <li>-Crecimiento</li> </ul> </li> <li>· Por pérdidas aumentadas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Actividad inflamatoria</li> <li>-Vómitos</li> <li>-Fístulas</li> <li>-Malabsorción-maldigestión</li> <li>-Exudación-sangrado</li> <li>-Hipostenuria</li> <li>-Glucosuria-proteinuria-aminoaciduria</li> <li>-Aumento del catabolismo proteico</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Infecciones repetidas</li> <li>· Hipoxia tisular</li> <li>· Acidosis</li> <li>· Alteraciones hidroelectrolíticas</li> <li>· Acúmulo de sustancias tóxicas</li> <li>· Osteodistrofia renal</li> <li>· Inflamación crónica</li> <li>· Alteraciones hormonales                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Eje GH/IGF-I                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>-Disminución de IGF-I</li> <li>-Resistencia a la GH/IGF-I</li> </ul> </li> <li>-Eje hipotálamo-hipófisis-gónada</li> </ul> </li> <li>· Efectos secundarios del tratamiento                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Corticoterapia</li> <li>-Inmunosupresión</li> <li>-Radioterapia</li> </ul> </li> <li>· Psicológicos</li> <li>· Genéticos</li> </ul>
<p>GH: hormona de crecimiento; IGF-I: factor de crecimiento semejante a la insulina número 1</p>	

**Anexo 5.** Factores fisiopatológicos implicados en el fracaso del crecimiento asociado a patología crónica de origen no endocrinológico (Ref. 6).

Idiopática	Adquiridas
<b>Congénitas</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Genéticas</li><li>• Asociada con defectos estructurales del cerebro<ul style="list-style-type: none"><li>– Agenesia del cuerpo calloso</li><li>– Displasia septoóptica</li><li>– Holoprosencefalia</li><li>– Encefalocele</li></ul></li><li>• Asociadas con defectos de la línea media<ul style="list-style-type: none"><li>– Fisura palatina, labio leporino</li><li>– Displasia septoóptica</li><li>– Holoprosencefalia</li><li>– Incisivo central único</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Traumáticas<ul style="list-style-type: none"><li>– Trauma perinatal</li><li>– Trauma postnatal</li></ul></li><li>• Infecciosas<ul style="list-style-type: none"><li>– Meningitis o encefalitis</li></ul></li><li>• Tumores del sistema nervioso central<ul style="list-style-type: none"><li>– Craneofaringioma</li><li>– Germinoma hipofisario</li><li>– Adenoma hipofisario</li><li>– Glioma óptico</li></ul></li><li>• Otras<ul style="list-style-type: none"><li>– Histiocitosis</li><li>– Enfermedades granulomatosas</li><li>– Irradiación craneal</li><li>– Postquimioterapia</li><li>– Deprivación psicosocial</li><li>– Hipotiroidismo</li></ul></li></ul>

**Anexo 6.** Causas de déficit de hormona de crecimiento (GH) (Ref. 1).