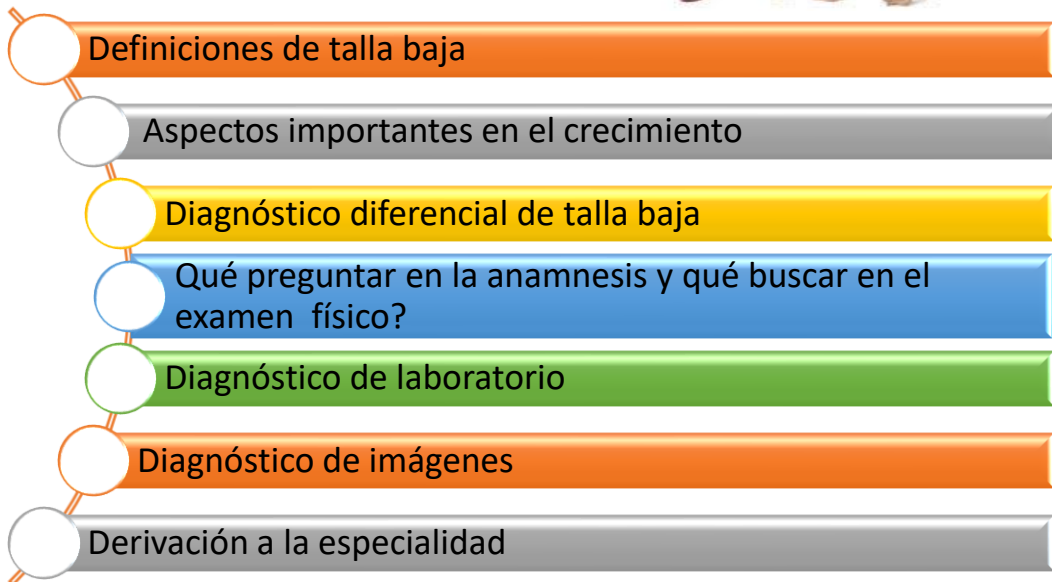

Talla Baja



Dra. M. Virginia Pérez F. Unidad de Endocrinología,
H. San Juan de Dios - L. Calvo Mackenna
Facultad de Medicina Sede Occidente

Hoja de ruta



TALLA BAJA

DEFINICIÓN

Se define como talla baja aquella ubicada bajo el percentil 3 o bajo 2 desviaciones estándar de las curvas en uso. (OMS)

Debe ser estudiado aquel niño:

- Cuya velocidad de crecimiento se ha deteriorado en forma significativa > 1 desviación estándar bajo la media en el plazo de un año.
- Que crece bajo 1.5 DS de su carga genética.
- Cambio de canal de crecimiento brusco. (Con crecimiento < 0.3 DS por año)
- Paciente con severo retraso del crecimiento (< 3 DS)

TALLA BAJA IDIOPÁTICA (TBI)

DEFINICIÓN

TBI se define por la presencia de una talla inferior a 2 SD por debajo de la correspondiente estatura media para una edad, sexo y población dados en un niño con un talla de nacimiento normal y proporciones normales del cuerpo sin evidencia de ninguna anomalía sistémica, endocrina, nutricional o cromosómica

Amplia gama de condiciones asociadas con talla baja algunas son variantes genéticas desconocidas. que no son diagnosticadas convencionalmente

En la última década, la mejora de las técnicas diagnósticas ha permitido descubrir mutaciones causales en genes implicados en la función de la hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento (IGF1) y de la fisiología de la placa de crecimiento

TALLA BAJA IDIOPÁTICA (TBI)

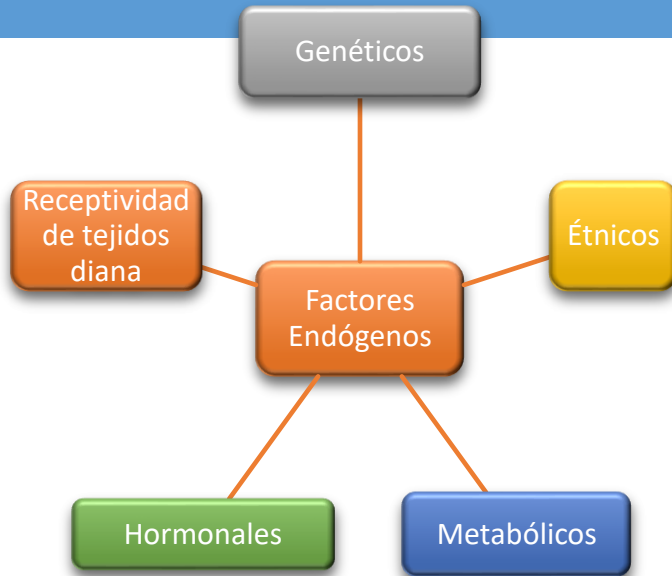
DEFINICIÓN

TBI pueden presentar antecedentes familiares de talla baja y tener una estatura por debajo de lo normal, pero dentro de la rango objetivo parental (TBI familiar) o tener una talla por debajo del rango objetivo familiar TBI no familiar)

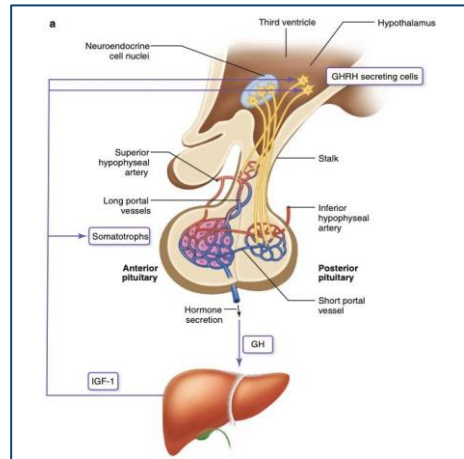
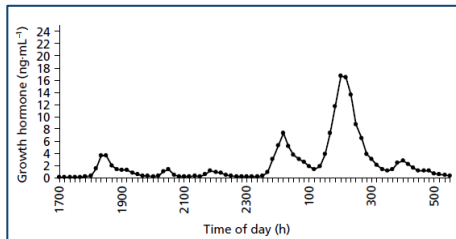
Puede presentar una maduración esquelética normal o retrasada con un inicio retrasado de la pubertad

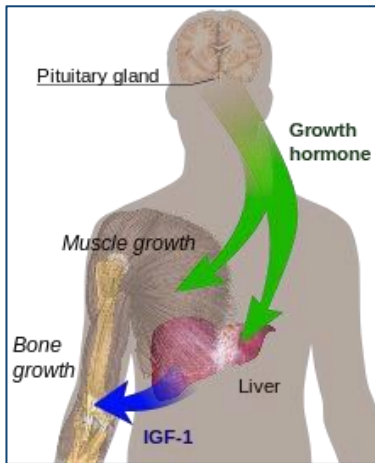
La definición actual de TBI incluye a los niños bajos con variantes normales del crecimiento así como niños con condiciones patológicas con defectos genéticos del crecimiento aún no reconocidos (ya mencionadas)

CRECIMIENTO



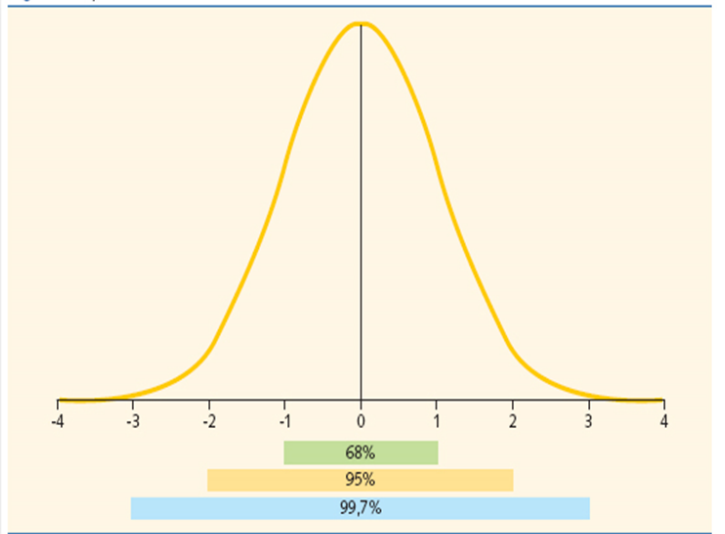
HORMONA DE CRECIMIENTO: EJE HHH



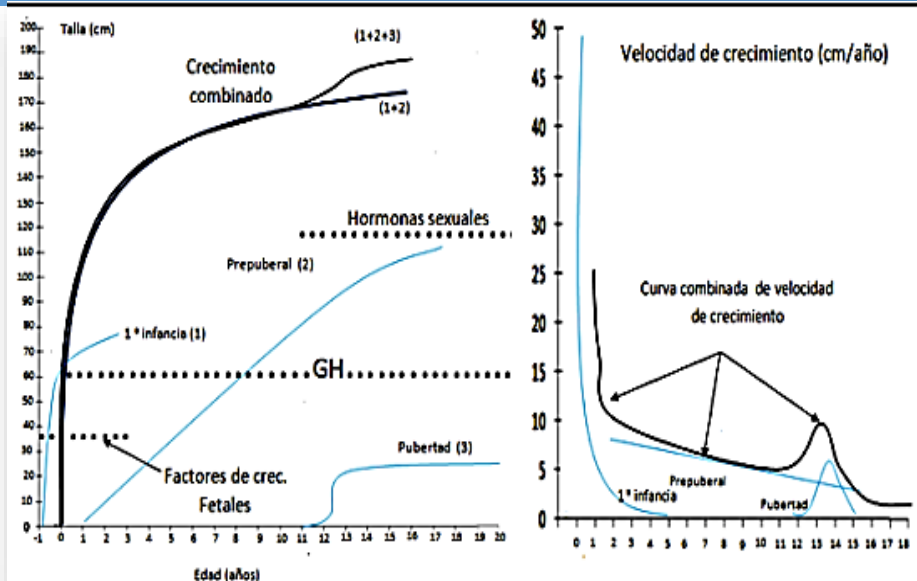


- Proviene principalmente del hígado
- Marcador estable y mediador del crecimiento
- Se correlaciona más con la edad ósea (BA) y el Tanner que con la edad cronológica (CA)
- IGF-BP3 menos dependiente de la nutrición

Figura 3. Propiedades de la curva de Gauss.



Curva de crecimiento sigmoidea



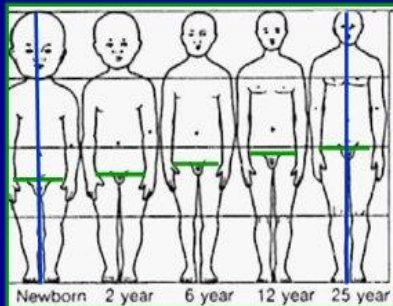
Lactancia: rápido

Infancia: cte 5-7 cm/año

Pubertad: estirón 8-12 cm

Proporciones Corporales

La relación S/I normalmente disminuye progresivamente desde nacimiento, alcanzando su punto más bajo durante la pubertad *temprana*.

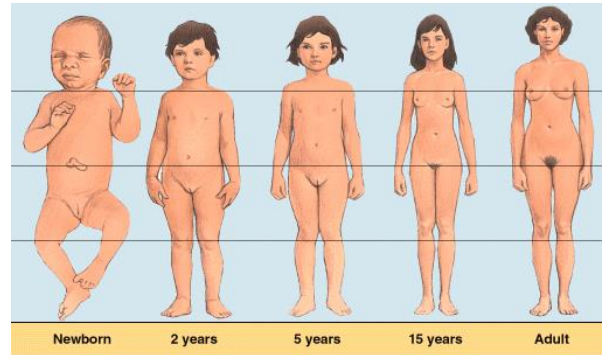


Segmento superior
Segmento inferior

1.7

1.1

1



1.7

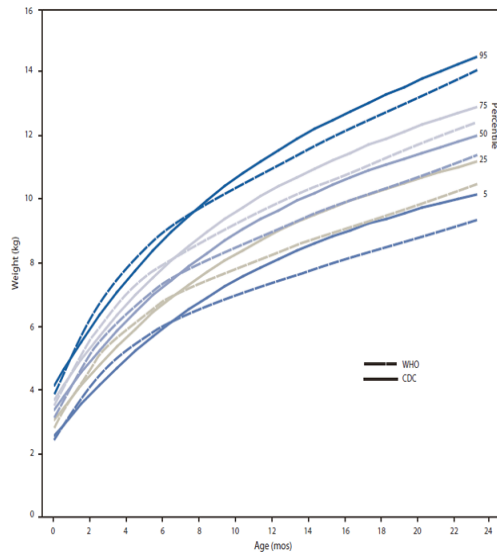
1.2

1

0.98

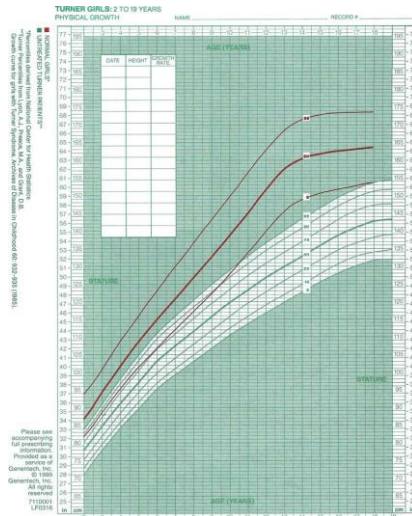
CURVA DE CRECIMIENTO

- Tablas de la OMS para edades de 0 a 2 años (representativas de niños sanos amamantados de 6 países)
- Gráficos de CDC para edades de 2 a 20 años (datos de 2000 de 5 encuestas transversales representativas a nivel nacional)



CURVA DE CRECIMIENTO Y SINDROMES

- Síndrome de Turner
- Síndrome de Noonan
- Acondroplasia
- Síndrome de Down
- Bebés prematuros
- Síndrome de Prader Willi





Edad ósea

Dientes de Leche
Dientes de Arriba



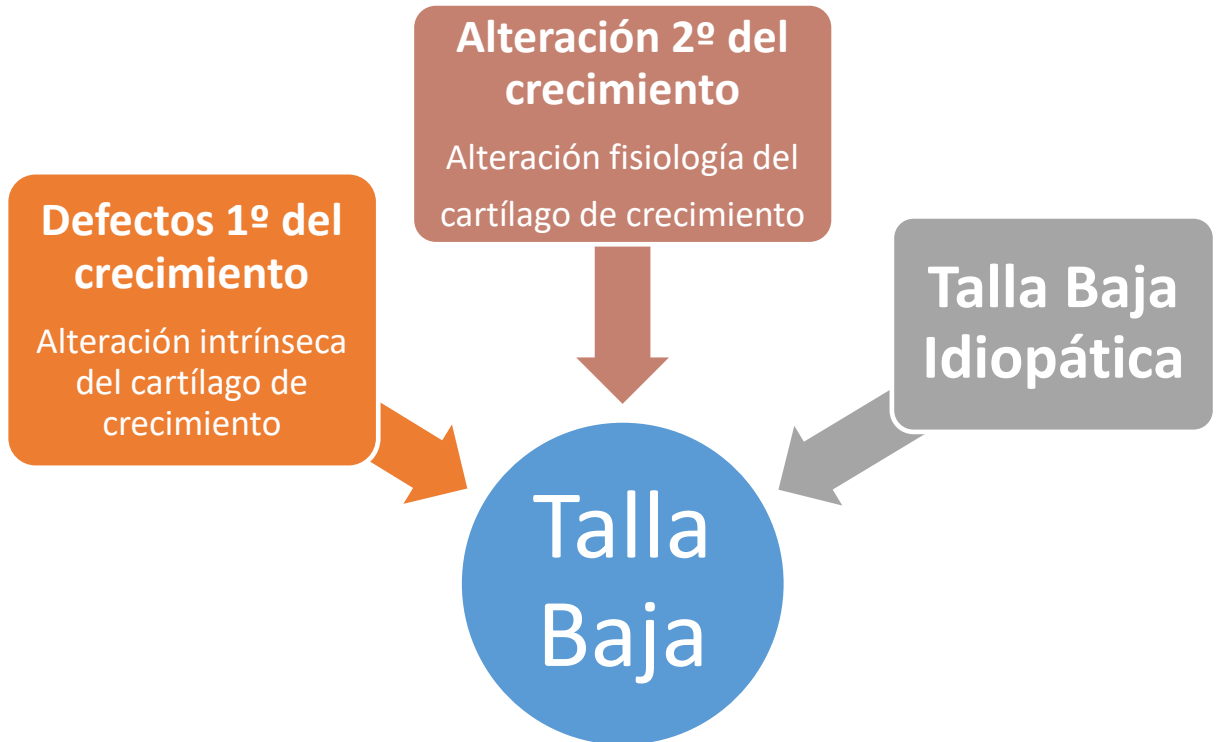
Dientes de Abajo

Dentición

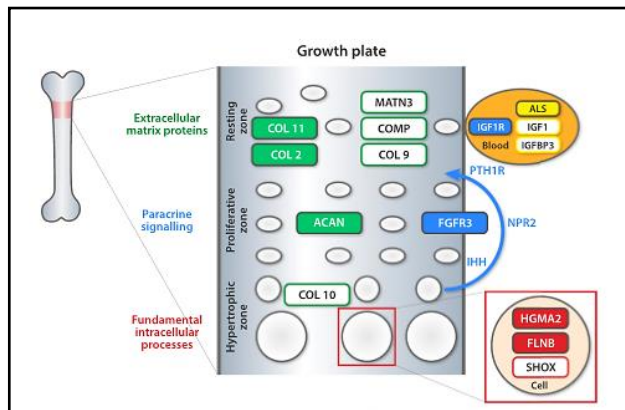


Desarrollo puberal

Talla Baja: Causas



PLACA DE CRECIMIENTO



- Localización celular y tisular de proteínas codificadas por genes causantes.
- Las variantes identificadas en nuestro estudio están completamente coloreadas en la figura. ALS, subunidad ácido-lábil; COL 2, colágeno tipo II; COL 9, colágeno tipo IX; COL 10, colágeno tipo X; COL 11, colágeno tipo XI; COMP, precursor de proteína de matriz oligomérica de cartilago; FGFR3, receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos; IGF1 - factor de crecimiento similar a la insulina-1; IGF1R, receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; IGFBP3, proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; IHH, erizo indio; MATN3, matrilinea 3; NPR2, receptor 2 del péptido natriurético; PTH1R, receptor de hormona paratiroidea 1.

Growth Plate Disorders in FSS, J Clin Endocrinol Metab, Plachy et al , 2019

IMPLICANCIA DEL GEN DE LA PLACA DE CRECIMIENTO EN TALLA BAJA

Gene	Frequency (%)	Function	Gene alterations	Clinical phenotype
<i>SHOX</i>	2.6–12	Regulation of chondrocytes proliferation and cartilage matrix synthesis	Heterozygous deletions/point mutations	Short stature with disproportionate body proportions
<i>CNP</i>	1.8–13.6	Regulation of endochondral ossification	Heterozygous loss-of-function mutations	Short stature with abnormal body proportions, small hands phenotype
<i>IHH</i>	3.4	Regulation of chondrocyte proliferation and hypertrophy	Heterozygous mutations	Short stature, variable brachydactyly, shortening of the middle phalanx of the fifth finger
<i>ACAN</i>	1.4	Major proteoglycan component in the extracellular matrix of the growth plate	Heterozygous mutations	Proportionate short stature, accelerated bone age, mild midface hypoplasia, brachydactyly, flat nasal bridge, early-onset osteoarthritis

Faienza, M.F., Chiarito, M., Brunetti, G. *et al.* Growth plate gene involvement and isolated short stature. *Endocrine*. 2021, **71**:28–34.

Clasificación

Idiopática

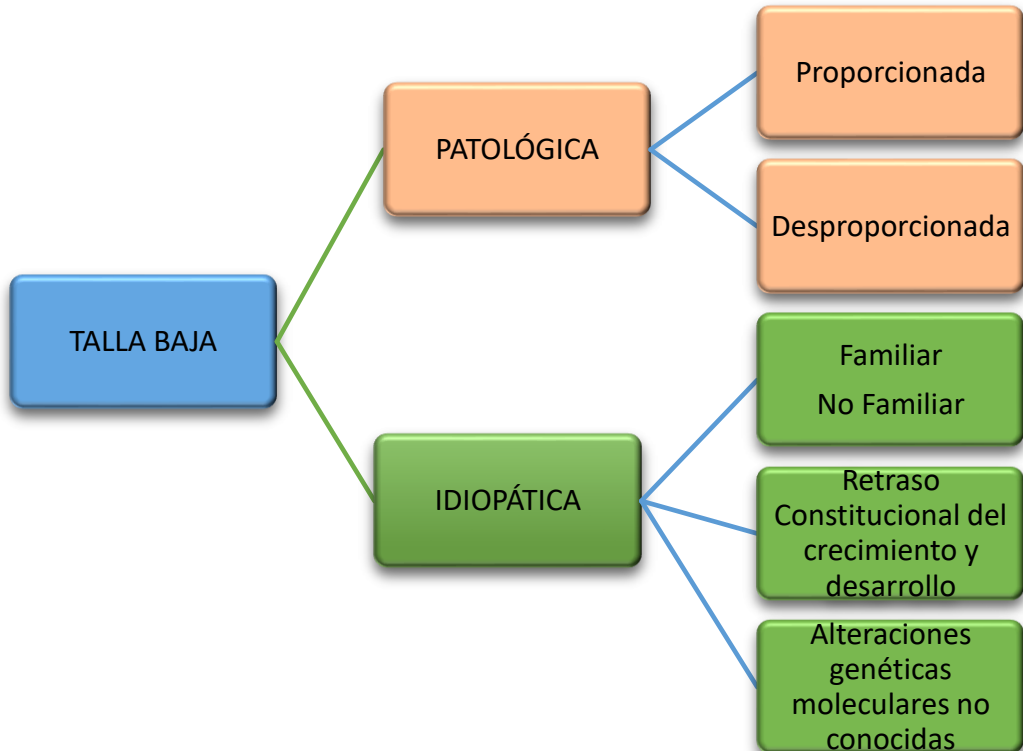


- ✓ Sin causa reconocible, puede o no tener historia de talla baja familiar y/o retardo de la maduración ósea . Representa el 60- 80 %.

Patológica:

- ✓ 1ª : alteración intrínseca del cartílago de crecimiento
- ✓ 2ª : existe una alteración de la fisiología del cartílago
- ✓ Se catalogan en proporcionadas o desproporcionadas .

CLASIFICACIÓN DE LA TALLA BAJA



CAUSAS DE TALLA BAJA DE INICIO PRENATAL

Causas Fetales



Síndrome de Turner



Síndrome de Noonan



Síndrome de Prader
Willi



Síndrome de Down



Síndrome de Silver
Russell

Anomalías cromosómicas

Síndr. de Turner- Síndr. de Down

Síndromes genéticos (dismórficos)

Silver Russel

Seckel, Williams

Noonan, Cockayne

Prader Willi, Laurence-Moon- Bield

CAUSAS DE TALLA BAJA DE INICIO PRENATAL

Alteraciones óseas constitucionales

Displasias esqueléticas

Acondroplasia

Disostosis cleidocraneana

Osteogénesis imperfecta

CAUSAS DE TALLA BAJA DE INICIO PRENATAL

Alteraciones placentarias

- Trastornos de implantación
- Malformaciones vasculares
- Infartos

Causas maternas

- Desnutrición
- Enfermedades vasculares(hipertensión,diabetes, toxemia)
- Malformaciones uterinas
- Drogas: alcohol, tabaco, narcóticos

CAUSAS DE TALLA BAJA DE INICIO POSTNATAL

Proporcionadas

Talla baja idiopática:

- familiar, Talla baja constitucional y alt. moleculares no conocidas

- Enfermedades crónicas no endocrinas

- Desnutrición
- Gastrointestinales
- Renales
- Pulmonares
- Cardiopatías
- Anemias
- Deprivación psicosocial

- Enfermedades endocrinas (5-10%)

- Hipotiroidismo
- Deficiencia de hormona de crecimiento
- Hiperkortisolismo

- Síndrome de Turner

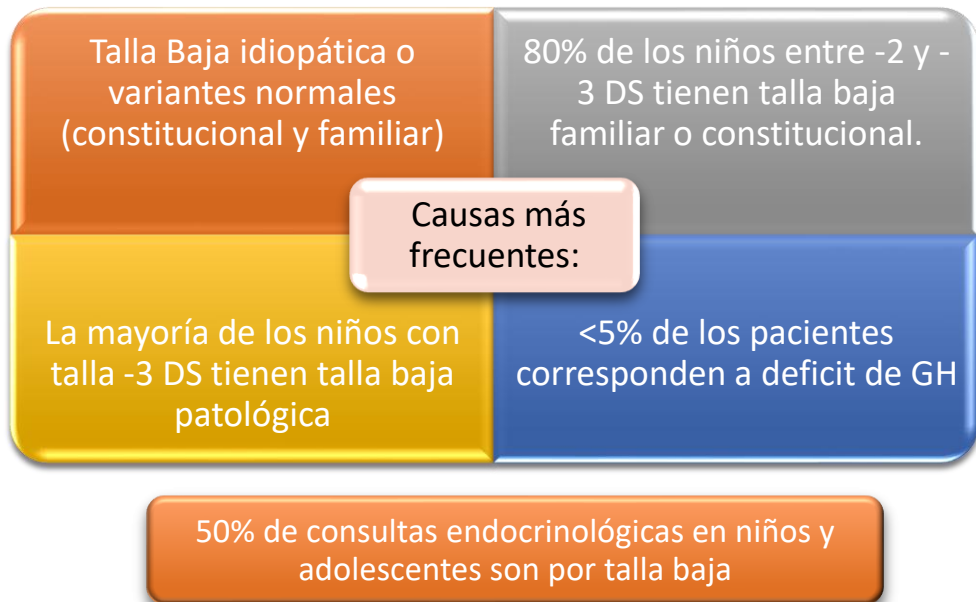
Desproporcionadas

Displasias óseas

- Raquitismos
- Hipocondroplasia
- Pseudohipoparatiroidismo
- Disostosis metafisiarias

Hipotiroidismo de larga evolución

TALLA BAJA: EPIDEMIOLOGÍA



CONCEPTOS IMPORTANTES EN TALLA BAJA

Curva de crecimiento

- Curvas OMS 2006-2007

Medición de estatura

- Paciente debe estar descalzo y se debe tomar con el instrumento adecuado: infantómetro o podómetro en lactantes y estadiómetro en niños >2 años

Talla Absoluta

- Una talla <-3DE siempre es patológica, mientras que niño que crece cercano a p3 en general no tiene patología y puede corresponder a TBF o RCCD

Velocidad de Crecimiento

- Expresada en cm/año, una velocidad de crecimiento normal, es un buen y precoz indicador de salud. Se debe establecer en un período no menor a 3 meses en el lactante y a 6 meses en el niño mayor

Relación P/T

- Si se compromete primero el P y luego la T orienta a patología sistémica (crónica) y si esta comprometida de antes la T y se asocia a un aumento de P se sospecha endocrinopatía

Proporción de la talla

- Envergadura, CC, talla sentado, segmento superior (SS) e inferior (SI), distancia acromio-olécranon y olécranon-radio

TALLA BAJA

CAUSAS

Talla baja idiopática o familiar:

- Antecedentes familiares de talla baja.
- Disminución de velocidad de crecimiento ocurre los 2 o 3 primeros años de vida.
- Cambio desde canal de crecimiento intrauterino a canal de crecimiento infantil. adoptando el que le corresponde a sus antecedentes genéticos.

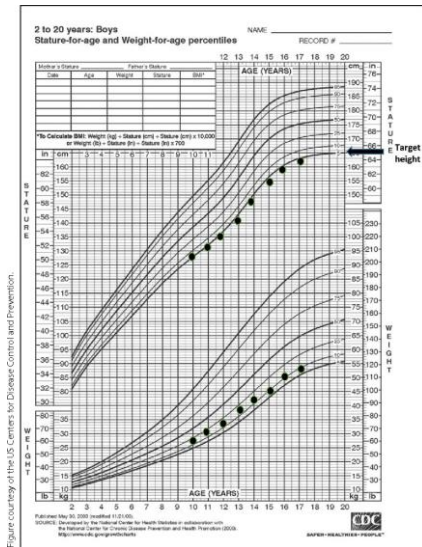
TALLA BAJA

CAUSAS

Talla baja idiopática familiar:

- Pobre correlación entre talla al nacer y talla final.
- Mejor correlación entre talla a los 3 años de vida y talla final.
- Su canal de crecimiento se mantiene durante la niñez en un percentil bajo, con velocidad de crecimiento normal.
- Maduración ósea compatible con edad cronológica. En estos casos se sugieren controles por el pediatra cada 6 meses y obtención de edad ósea anual para hacer un pronóstico de talla.

ESTATURA BAJA FAMILIAR



- Timing normal de la pubertad
- Velocidad normal de crecimiento
- EO = EC
- Los padres son más bajos que el promedio.
- Talla diana es importante!

17



TALLA BAJA

CAUSAS

Retraso constitucional del desarrollo:

- Disminución de la velocidad de crecimiento durante la niñez; pero mayor retraso durante la adolescencia.
- Historia familiar de retraso del desarrollo puberal en uno de los padres, abuelos o tíos, y lentitud en aparición de desarrollo puberal

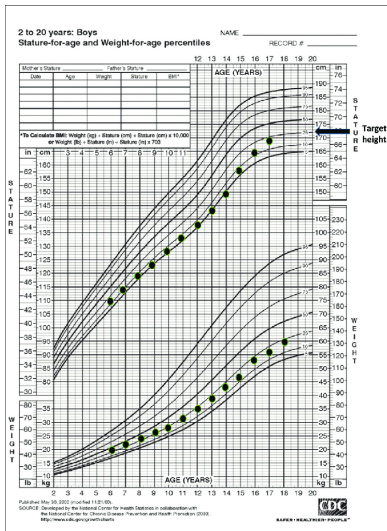
TALLA BAJA

CAUSAS

Retraso constitucional del desarrollo:

- Comienzan su desarrollo puberal después de los 13 años en la niña y 14 años en el varón, y su crecimiento tiende a decrecer durante este período.
- Maduración ósea está atrasada en forma moderada en estos pacientes.
- Al comienzo del desarrollo puberal, velocidad de crecimiento aumenta y maduración ósea se acelera. La talla final tiende a ser concordante con talla diana.
- En la mayoría de los casos talla final es semejante a talla diana. Algunos de estos pacientes pueden ser portadores de alguna otra patología que puede retrasar su desarrollo puberal.

RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y LA PUBERTAD



18

- Crecimiento normal en la infancia, tasa más lenta alrededor de la pubertad, retraso puberal
- E. ósea retrasada
- La tasa de crecimiento y los factores de crecimiento coinciden con la edad ósea
- Es importante la observación, la mayoría se pone al día
- Testosterona para impulsar la pubertad en los niños

TALLA BAJA GENÉTICA

GEN SHOX

Uno de los genes de crecimiento mejor descritos en humanos es el gen homeobox-que contiene de la estatura corta (SHOX), divulgado en 1997 como causa genética potencial de ISS SHOX se encuentra en la región pseudoautosomal de brazo corto (PAR1) de los cromosomas X e Y.

La haploinsuficiencia shox y la baja estatura sindrómica y no sindrómica subyacente siguen un patrón de herencia autosómico dominante [34] y su mutación causa un amplio espectro fenotípico con un efecto aparente de dosis de genes

La haploinsuficiencia se ha encontrado en aproximadamente el 70% de los pacientes con discondrosteosis de Leri-Weill y en sujetos con deformidad de Madelung,

Las mutaciones shox pueden explicar cerca de 2-4% de pacientes de TBI

SHOX GEN

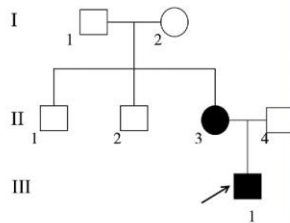


TALLA BAJA GENÉTICA

Gen FGFR3

- FGFR3 es un regulador negativo de la condrogénesis de la placa de crecimiento cuyas mutaciones activantes resultan en menor crecimiento del hueso largo y son responsables de acondroplasia.
- Los defectos menores del gen FGFR3 son responsables de la hipocondroplasia

A



B



C



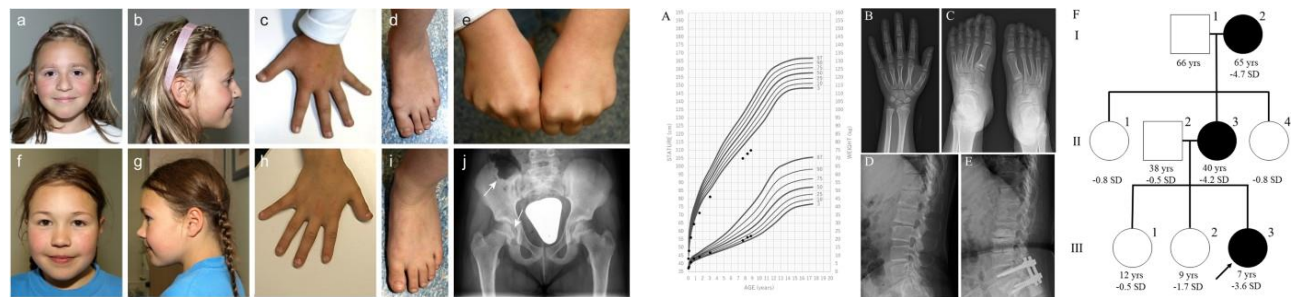
The Chinese family with SD in our study. (A) Pedigree drawing of the.

TALLA BAJA GENÉTICA :GEN ACAN Y OTROS

ACAN

- codificado por el gen ACAN, es el proteoglicano más abundante del cartílago de la placa de crecimiento.
- La mutación del gen ACAN conduce a una estructura anormal de la matriz extracelular del cartílago,
- Las mutaciones de ACAN pueden conducir a un amplio espectro clínico que va desde displasia espondilometafisaria, caracterizada por talla baja severa, braquidactilia e hipoplasia de la cara media una displasia esquelética más leve, asociada y posteriormente lleva a talla adulta comprometida
- Ha sido reconocidos como una causa de TBI (presente en 1 a 4%)

ACAN GEN



Polidori, N., Castorani, V., Mohn, A., & Chiarelli, F. (2020). Deciphering short stature in children. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*

Table 1. Main genetic alterations reported in ISS subjects

Gene	Location	Pathologies	Estimated prevalence in ISS
<i>GHR</i>	Short arm of chromosome 5 between positions 13.1 and 12	Laron dwarfism	5%
<i>IGF-I</i>	Long arm of chromosome 12 at position 23.2	IGF-I deficiency	Case reports of IGF-I haploinsufficiency, marginal role
<i>IGFIR</i>	Long arm of chromosome 15 at position 26.3	IGF-I resistance	Not estimated
<i>IGFALS</i>	Short arm of chromosome 16 at position 13.3	Acid-labile subunit deficiency	Unclear
<i>PAPPA2</i>	Long arm of chromosome 1 at position 25.2	Syndrome characterized by severe short stature, high levels of IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, and IGFBP-5	Not estimated
<i>SHOX</i>	Short arm pseudoautosomal region (PAR1) of X and Y chromosomes	Leri-Weill dyschondrosteosis, Madelung deformity, Turner syndrome	2–4%
<i>ACAN</i>	Long arm of chromosome 15 at position 26.1	Wide clinical spectrum of skeletal dysplasia	1.4%
<i>NPR2</i>	Short arm of chromosome 9 at position 13.3	Skeletal dysplasia	Unclear
<i>FGFR3</i>	Short arm of chromosome 4 at position 16.3	Achondroplasia, hypochondroplasia	Marginal role

Diagnostic Approach in Children with Short Stature

Wilma Oostdijk^a Floor K. Grote^a Sabine M.P.F. de Muinck Keizer-Schrama^b
Jan M. Wit^a

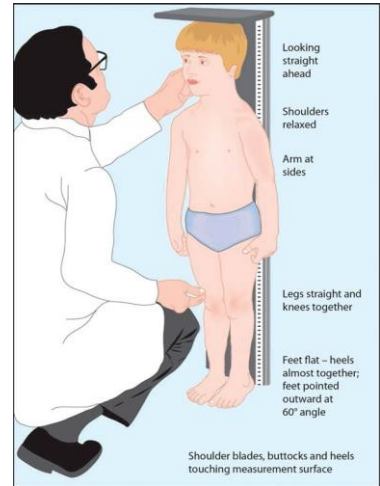
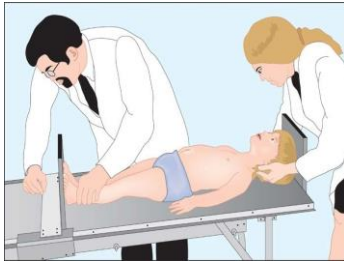
^aDepartment of Pediatrics, Leiden University Medical Center, Leiden, and ^bDepartment of Pediatrics, Erasmus MC – Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands

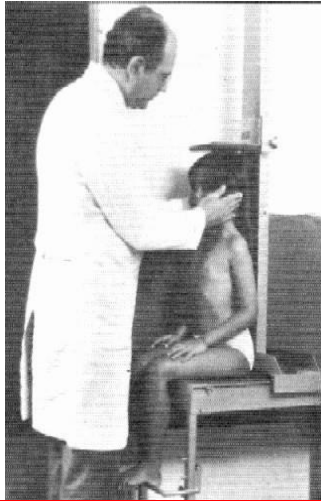
1º Paso Historia médica y familiar acuciosa. Buen examen físico

2ª paso: Investigar presencia de dismorfias y/o aspectos específicos dismórficos

3ª Estudio de laboratorio y radiológico

- Talla / longitud
- estadiómetro
- Infantes: en decúbito supino sobre una superficie dura con las piernas extendidas
- De 2 a 3 años: es mejor obtener una longitud corporal supina y la altura de pie
- Peso: bebés desnudos o con pañales
- IMC – mayor de 2 años





Correct Technique for Measuring Height

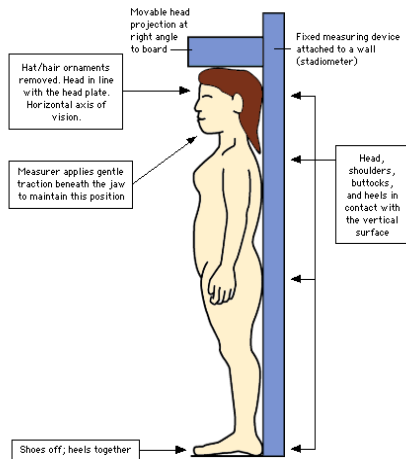




Fig. 1.2 Frankfort plane, indicated by black line. The child's head should be positioned so that the Frankfort plane is perpendicular to the measuring board during the measurement

Plano de Frankfort

- El plano de Frankfort se refiere a una posición neutra de la cabeza en el que una línea recta imaginaria que conecta la parte inferior borde de la órbita y el borde superior del conducto auditivo externo es perpendicular a la tabla de medición

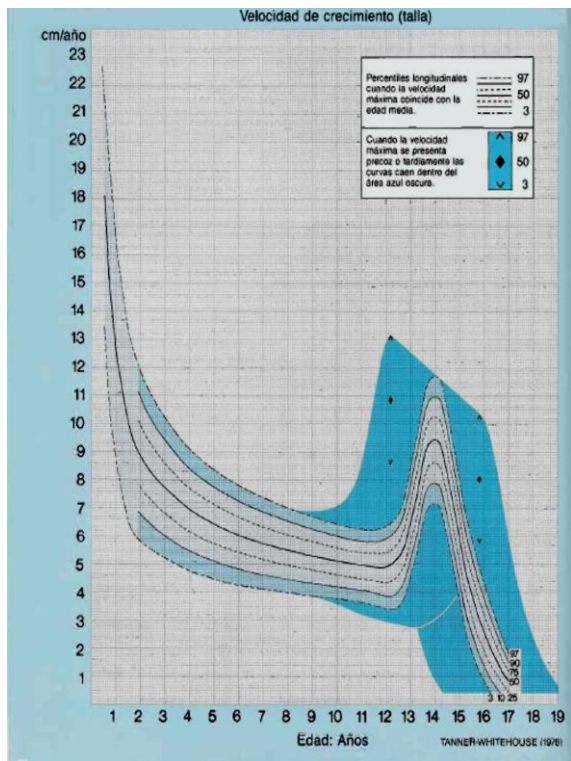


Tabla 1. Velocidad de crecimiento según edad y sexo

EDAD	CM/MES	INTERVALO (CM/AÑO)
1º año	2	24-25
2º año	1	12-13
3º año	0,7	7-9
4-10 años	0,5	5-6
Prepuberal	0,3	3-4
Pubertad	0,7	7-12

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO

Velocidad de crecimiento

- Es preferible calcular la velocidad de crecimiento en base a 2 mediciones realizadas con ≥ 6 meses de diferencia para evitar amplificación del error inherente de medición.
- Cuanto menor sea el tiempo entre 2 mediciones, mayor será el multiplicación del error de medición reflejado en el cálculo de la VC.
- La velocidad de crecimiento cambia desde el nacimiento hasta el cierre final de las placas de crecimiento al final de pubertad.
- En promedio, la longitud prenatal se adquiere a una tasa de 1,2 a 1,5 cm / semana.

1° año de edad, la velocidad de crecimiento 25 cm / año

2° año disminuye a aproximadamente 12,5 cm / año

3° año de vida 8 cm / año

Disminución persistente los próximos 7 años: (promedio de 5 cm / año)

Antes de la pubertad, desaceleración prepuberal del crecimiento

TALLA BAJA

CAUSAS ENDOCRINAS

El **Hipotiroidismo** generalmente es secundario a una tiroiditis autoinmune en periodo escolar o adolescencia.

Puede ser causante de talla baja en periodo de lactante o preescolar.

Se asocia a talla baja y edad ósea atrasada. Es importante presencia de bocio; indagar sobre hábitos intestinales, cambios de peso, somnolencia, hipoactividad.

Si hipotiroidismo es de larga data clínica muy florida con retraso psicomotor, gran retraso de la edad ósea, mixedema, voz ronca, hipotonía, piel y pelo seco, constipación.

Ante sospecha de hipotiroidismo, se mide T4 y TSH sérica y se da tratamiento de sustitución.

TALLA BAJA

CAUSAS ENDOCRINAS

Déficit de GH congénito:

- Paciente deteriora su canal de crecimiento después de los 6 meses de vida, con episodios de hipoglicemias en etapa de lactante, talla baja proporcionada, retraso de la edad ósea, frente prominente, puente nasal bajo y micropene en el varón.

Deficiencia adquirida de GH:

- Signo más importante es la desaceleración del crecimiento. Para confirmar se miden factores de crecimiento IGF-1 e IGFBP-3. Posteriormente, pruebas de estímulo para medir la secreción de GH.

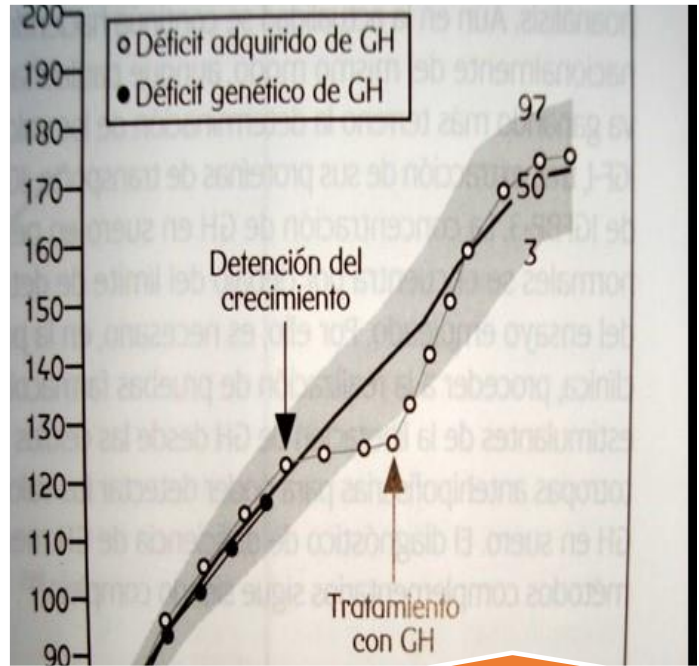


Facies característica de déficit de hGH:
hipoplasia de macizo facial, nariz cóncava,
boca chica.



Fronte prominente, acentuada
prominencia frontal y occipital.

Frente amplia, abombada, macizo facial poco desarrollado, nariz cóncava, mejillas redondeadas, mentón poco desarrollado



Curva crecimiento con aplanamiento, "stop" del crecimiento, que recupera con uso de GH.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL NIÑO CON DÉFICIT DE GH

- Talla baja proporcionada.
- Velocidad de crecimiento disminuida.
- *Facies*: frente amplia, acentuada prominencia frontal y occipital, hipoplasia de macizo facial, nariz cóncava, mejillas redondeadas, boca pequeña, mentón poco desarrollado.
- Voz aguda.
- Hipoglicemia.
- Micropene.
- Distribución troncal de grasa corporal.
- Índice Peso/Talla normal o alto.
- Retraso de la maduración ósea.
- Pubertad retrasada.
- Pruebas de estimulación con respuesta $<5\text{ng/ml}$ (ICMA).
- Posible asociación a otros déficit hormonales.

Tabla 2. Algunas características clínicas del niño con déficit de GH.

- Talla baja
- Velocidad de crecimiento disminuida (documentada por una cuidadosa auxología en un intervalo mínimo de 12 meses)
- Hipoglucemia
- Micropene
- Exceso de grasa subcutánea
- Retraso de la maduración ósea
- Pubertad retrasada
- Pico de respuesta de GH < 10 ng/ml en las pruebas de estimulación
- Posible asociación de otros déficits hormonales (PRL, TSH, ACTH, FSH, LH)

ESTUDIO DÉFICIT GH

- Hipotiroidismo.
- Deprivación psicosocial.
- Malnutrición
- Disminuyen la respuesta de GH a los estímulos.

Es importante descartar patologías:

Diagnóstico de déficit de GH:

- Respuesta deficiente de GH (<7 ng/ml) en 2 pruebas de estímulo (hipoglicemia insulínica, clonidina, L-Dopa, arginina).

DÉFICIT ADQUIRIDO DE HORMONA DE CRECIMIENTO:

¿Cuándo sospechar?:

☐

☐ Cuando hay velocidad de crecimiento disminuida.

☐ Generalmente la relación peso/talla está normal o aumentada.

Siempre descartar procesos expansivos intracraneanos:

☐

☐ CRANEOFARINGIOMA.

TALLA BAJA

CAUSAS ENDOCRINAS

- El **hipercortisolismo** es un cuadro poco frecuente en pediatría
- Generalmente secundario al empleo crónico de corticoides exógenos
- Si no hay antecedentes de administración de corticoides, y estamos frente a un paciente que no crece, con obesidad centrípeta, estrías rosadas, acné, hirsutismo, hipertensión, fascie de luna, alteraciones menstruales o psicológicas, equimosis e hiperpigmentación,

TALLA BAJA

OTRAS CAUSAS ENDOCRINAS

- Hiperplasia suprarrenal mal compensada
- Raquitismo hipofosfémico
- Diabetes mellitus mal compensada
- Pubertad precoz idiopática no tratada

Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop

P. Cohen, A. D. Rogol, C. L. Deal, P. Saenger, E. O. Reiter, J. L. Ross, S. D. Chernausk, M. O. Savage, and J. M. Wit on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants

Department of Pediatric Endocrinology (P.C.), Mattel Children's Hospital at University of California, Los Angeles, Los Angeles, California 90095; Department of Pediatrics (A.D.R.), University of Virginia, and ODR Consulting, Charlottesville, Virginia 22911; Endocrinology Service (C.L.D.), Sainte-Justine Hospital, Montreal, Quebec, Canada H3T 1C5; Department of Pediatrics (P.S.), Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York 10467; Baystate Children's Hospital (E.O.R.), Tufts University School of Medicine, Springfield, Massachusetts 01199; Department of Pediatrics (J.L.R.), Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania 19107; Department of Pediatrics (S.D.C.), University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma 73104; Centre for Endocrinology (M.O.S.), the London School of Medicine and Dentistry, London E1 2AD, United Kingdom; and Department of Pediatrics (J.M.W.), Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, The Netherlands

Objective: Our objective was to summarize important advances in the management of children

Consensus Statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93(11):4210–4217

The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy

Elena Inzaghi^a Edward Reiter^b Stefano Cianfarani^{a,c}

^aDipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero Bambino Gesù Children's Hospital – Tor Vergata University, Rome, Italy; ^bBaystate Children's Hospital, University of Massachusetts Medical School-Baystate, Springfield, MA, USA; ^cDepartment of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet and University Hospital, Stockholm, Sweden

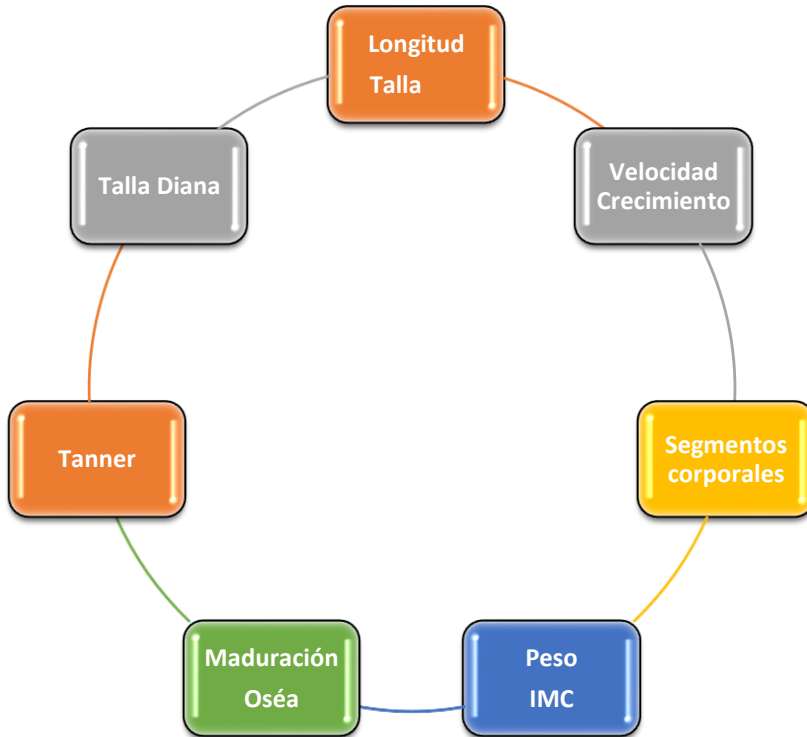
La Talla Baja idiopática (TBI) sigue siendo un diagnóstico desafiante cuya definición debe revisarse e incluir Criterios más estrictos que descartan sujetos con patología

la TBI es un diagnóstico de exclusión.

La mayoría de los niños con TBI no tienen un diagnóstico específico pero la mejora de las técnicas de diagnóstico pronto permiten la caracterización molecular de ella

Inzaghi, E., Reiter, E., & Cianfarani, S. (2019). The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Hormone Research in Paediatrics*, 92(2), 71–83.

EVALUACIÓN





HHS Public Access

Author manuscript

Minerva Pediatr. Author manuscript; available in PMC 2021 June 01.

Published in final edited form as:

Minerva Pediatr. 2020 June ; 72(3): 206–225. doi:10.23736/S0026-4946.20.05821-1.

Dilemmas of Growth Hormone Treatment for GH Deficiency and Idiopathic Short Stature: Defining, Distinguishing, and Deciding

Julia G. Halas¹, Adda Grimberg^{2,3}

¹College of Arts and Sciences, University of Pennsylvania

²Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania

³Division of Endocrinology and Diabetes, Children's Hospital of Philadelphia

Abstract

Worrisome growth can be a sign of underlying pathology but usually reflects healthy variation. It is often recognized through short stature, which is defined by arbitrarily separating height, a physical trait on a continuum, into "normal" and "abnormal." In some cases of worrisome growth, recombinant human growth hormone (rhGH) treatment is indicated to hasten growth/increase height. This review addresses the two most frequently treated indications for rhGH, growth hormone deficiency (GHD) and idiopathic short stature (ISS). A review of worrisome growth itself, of the history of GH treatment, of the blurry line between partial GHD and ISS, of the GH stakeholders, and of the outside pressures involved in these cases demonstrates the ambiguous platform upon which treatment decisions are made. The rhGH treatment decision process can be examined further by considering the three most impactful factors on parental height-related medical decision-making: treatment characteristics, child health, and psychosocial function. While

El dilema del tratamiento con GH incluye problemas en cada paso del camino decidir tratamiento en TBI

Al detectar un crecimiento inadecuado, el desafío final es definir "normal".

Este esfuerzo ya arbitrario se complica aún más debido a la falta de datos de crecimiento medidos incorrectamente, y la interpretación subjetiva de edades óseas y otros dilemas

Halas, J. G., & Grimberg, A. (2020). Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: defining, distinguishing, and deciding. *Minerva Pediatrica*, 72(3).

Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents

Alan D. Rogol, MD, PhD¹, and Gregory F. Hayden, MD²

Accurate measurement of height and weight using standardized techniques is a fundamental component of pediatric medical visits. Calculation of height velocity over time enables comparison with standardized growth charts to identify potential deviations from normal. Growth deviations may be expressed as SD from the normal population mean for children of comparable age and sex; children with heights >2 SD below the mean are generally classified as short stature. In a child with suspected impaired growth, a detailed evaluation should be conducted to identify the cause. Such an evaluation may include a combination of personal, family, and social history; physical examination; general and perhaps specialized laboratory evaluations; radiologic examinations; genetic testing; and consultation with a pediatric subspecialist, such as a pediatric endocrinologist. Variants of normal growth include familial short stature, constitutional delay of growth and puberty, and small for gestational age with catch-up growth. Pathological causes of abnormal growth include many systemic diseases and their treatments, growth hormone deficiency, and a series of genetic syndromes, including Noonan syndrome and Turner syndrome. Children with short stature in whom no specific cause is identified may be diagnosed with idiopathic short stature. Early identification of abnormal growth patterns and prompt referral to specialist care offer children with growth failure and/

BEST PRACTICE

Fifteen-minute consultation: The child with short stature

Nadia Amin, Talat Mushtaq, Sabah Alvi

Department of Paediatric
Endocrinology, Leeds Children's
Hospital, Leeds, UK

Correspondence to
Dr Sabah Alvi, Department of
Paediatric Endocrinology,
Leeds Children's Hospital,
A Floor Brotherton Wing,
Leeds LS1 3EX, UK.

ABSTRACT

Short stature can be a cause of distress for children and families. It is not usually pathological, but it is important to identify treatable conditions. This article presents a systematic approach to the evaluation of a child with short stature, covering differential diagnoses, first line investigations and indications for

hormones act synergistically to result in pubertal growth spurt.

For every child, it is important to consider the psychosocial circumstances, as is well recognised that short stature result from emotional deprivation, pathological psychosocial environment

Evaluation of Short and Tall Stature in Children

CRAIG BARSTOW, MD, *Womack Army Medical Center, Fort Bragg, North Carolina*

CATTLYN RERUCHA, MD, *Carl R. Darnall Army Medical Center, Fort Hood, Texas*

Short stature is defined as a height more than two standard deviations below the mean for age (less than the 3rd percentile). Tall stature is defined as a height more than two standard deviations above the mean for age (greater than the 97th percentile). The initial evaluation of short and tall stature should include a history and physical examination, accurate serial measurements, and determination of growth velocity, midparental height, and bone age. Common normal variants of short stature are familial short stature, constitutional delay of growth and puberty, and idiopathic short stature. Pathologic causes of short stature include chronic diseases; growth hormone deficiency; and genetic disorders, such as Turner syndrome. Tall stature has the same prevalence as short stature, but it is a much less common reason for referral to subspecialty care. Common causes of tall stature include familial tall stature, obesity, Klinefelter syndrome, Marfan syndrome, and precocious puberty. Although most children with short or tall stature have variants of normal growth, children who are more than three standard deviations from the mean for age are more likely to have underlying pathology. Evaluation for pathologic etiologies is guided by history and physical examination findings. (*Am Fam Physician*. 2015;92(1):43-50. Copyright © 2015 American Academy of Family Physicians.)

CME This clinical content conforms to AAFP criteria for continuing medical education (CME). See CME Quiz Questions on page 16.

Author disclosure: No relevant financial affiliations.

Most children with short or tall stature have normal variants of growth. The evaluation of potential pathologic causes of short or tall stature should be guided by the history and physical examination findings.¹⁻³

Evaluation of Growth

The first step in the evaluation of a child with suspected short or tall stature is to obtain accurate measurements and plot them on the appropriate growth chart. For infants and toddlers, weight, length, and head circumference should be plotted on a growth curve at every visit. For patients two to 20

Health Organization (WHO) growth charts for children younger than two years and the CDC growth charts for children older than two years.⁵ The CDC growth charts are a population-based reference that include data from bottle-fed and breastfed infants. Because the WHO growth charts are based on an international study of exclusively breastfed infants raised in optimal nutritional conditions, they are less likely to incorrectly identify breastfed infants as underweight. The CDC and WHO growth charts are available at <http://www.cdc.gov/growthcharts/> and <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.

A newborn's size and growth are a result

TALLA BAJA

ANAMNESIS



- ☐ Curva de peso y talla con estaturas anteriores



- ☐ Antecedentes perinatales: peso y talla de nacimiento según edad gestacional
- ☐ Características del embarazo y parto, enfermedades intercurrentes
- ☐ Uso de posibles teratógenos.



- ☐ Síntomas y signos sugerentes de enfermedades crónicas.

TALLA BAJA

ANAMNESIS

Detallar hábitos de vida del paciente, ingesta alimenticia, actividad deportiva, horas de descanso y uso de medicamentos y drogas como alcohol, tabaco, marihuana, etc.



Investigar antecedentes familiares: talla de padres, hermanos y si es posible de abuelos. Es preferible la medición de la estatura de familiares por médico.



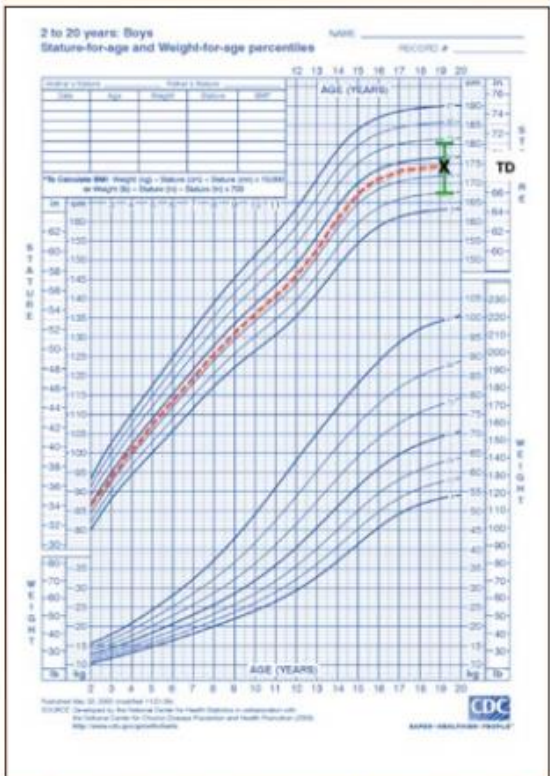
Consignar patrones familiares de desarrollo puberal y antecedentes de genopatías y enfermedades crónicas.

TALLA BAJA

EXAMEN FÍSICO

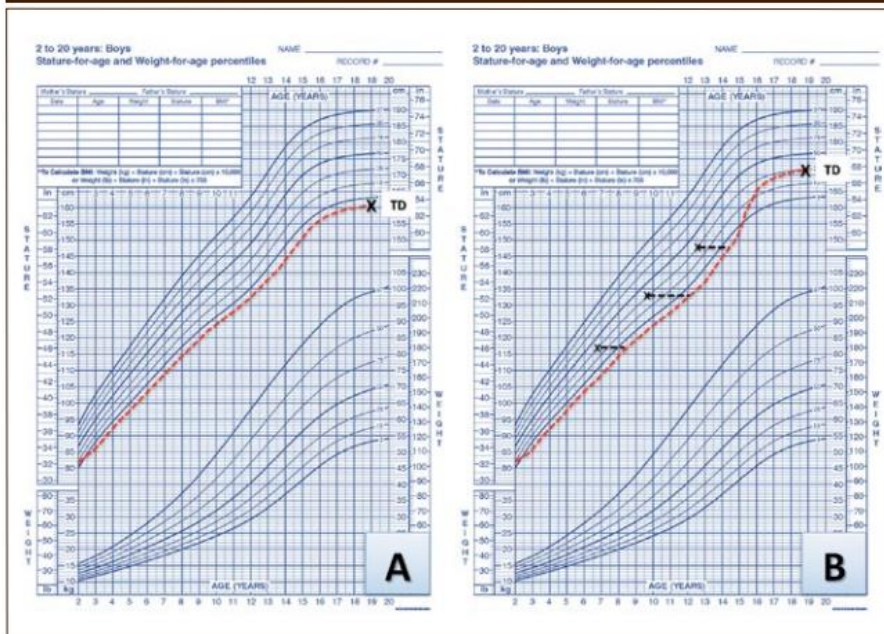
- Evaluar talla y segmentos corporales circunferencia craneana, para clasificar talla baja en proporcionada o desproporcionada.
- Buscar estigmas de genopatía o displasia ósea
- Evaluar grado de desarrollo puberal para determinar si existe retraso en relación a sus pares; un adelanto puede acelerar el crecimiento pero comprometer la talla final.

FIGURA 1. CURVA DE CRECIMIENTO NORMAL



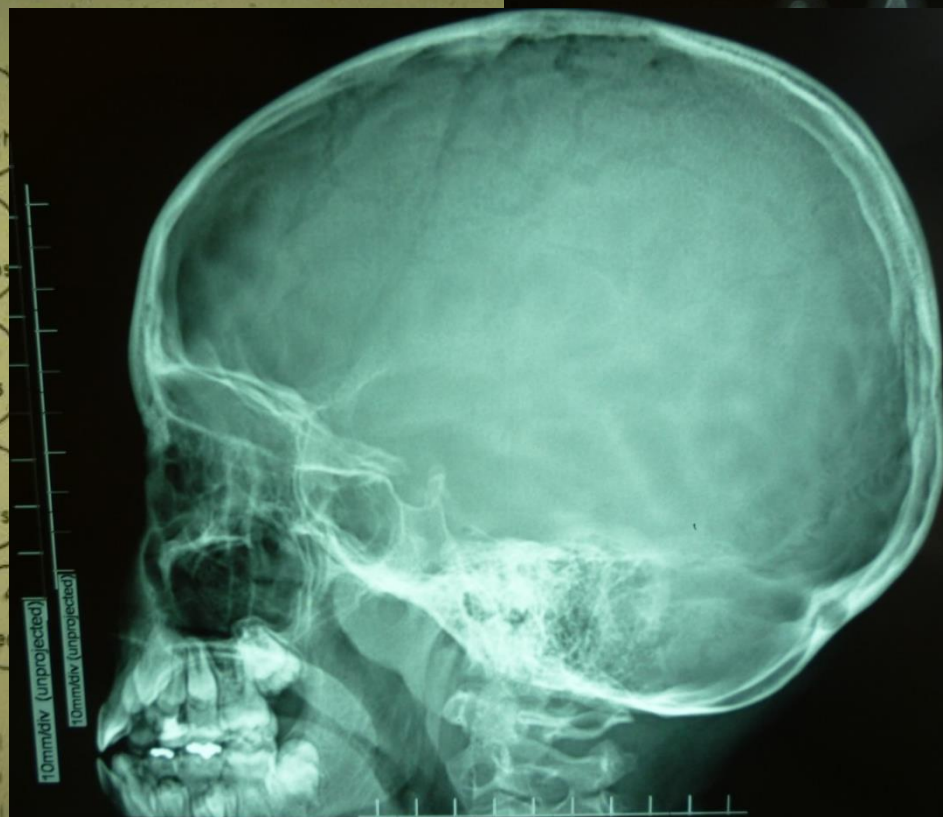
Curva de crecimiento normal graficada en línea discontinua, discurre entre percentiles 25-50 acorde a la talla media parental o talla diana (TD). Sobre ésta se dibuja una línea vertical que representa $\pm 1DE$.

FIGURA 4. CURVA DE CRECIMIENTO



(A) Talla baja familiar: Talla < p3, con velocidad de crecimiento normal, sin retraso de la edad ósea y curva de crecimiento acorde a talla diana (TD). (B) Retraso constitucional del crecimiento: Talla < p3, curva de crecimiento por debajo del percentil de la talla diana, con retraso de la edad ósea (x) y talla final acorde a carga genética.

RADIOGRAPHIC BONE AGE



TALLA BAJA

TALLA DIANA O CARGA GENÉTICA

Talla esperada de acuerdo a carga genética.

Método de Tanner:
Promedio de la estatura del padre y la madre, + 6,5 cm si es niño y – 6,5 cm si es niña.

Fórmula:
Hombres: $(\text{talla madre} + 13) + \text{talla padre}/2$
Mujeres: $(\text{talla padre} - 13) + \text{talla madre}/2$

Los niños con talla baja idiopática alcanzan en promedio estaturas menores a la talla esperada corregida.

ESTUDIO COMPLEMENTARIO

Radiografía de Carpo:

- Determinación de edad ósea, predicción de talla adulta (se debe realizar en todo pcte con talla baja).

Albumina Glicemia P.Hepáticas y orina.PCR

- Para descartar enfermedad hepática, renal, inflamatoria.

Hemograma VHS

- Talla baja puede asociarse a anemia y/o a procesos inflamatorios crónicos

TSH T4L

- Para descartar hipotiroidismo primario, si están alteradas se deben pedir Ac. Antitiroideos

Parasitológico seriado en deposiciones

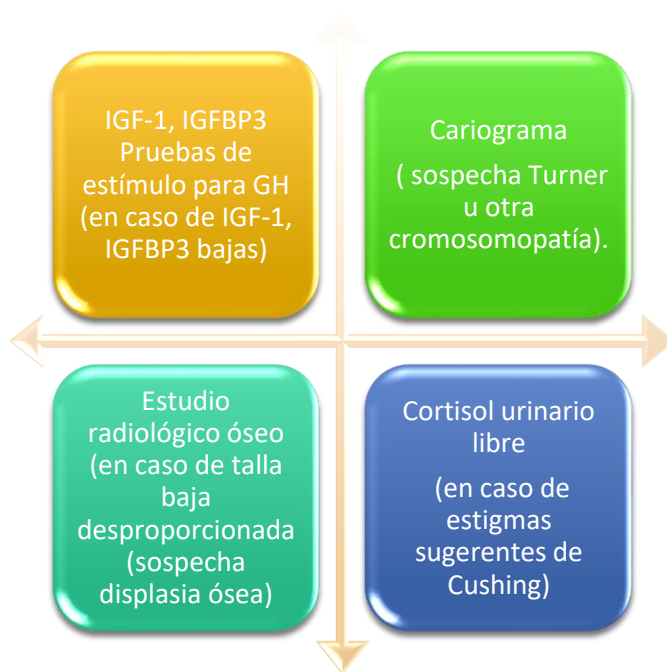
- Para descartar malaabsorción secundaria

Ig A total, Ac. Antiendomiso, Ac. antitransglutaminasa

- Para descartar Enf. Celiaca como causa de desnutrición crónica

TALLA BAJA

OTROS EXÁMENES DE LABORATORIO



TALLA BAJA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Talla baja patológica

- Quiebre del canal de crecimiento
- Estigmas genéticos o del examen físico que hagan sospechar que es secundaria.
- Malnutrición: Obesidad o desnutrición
- Edad ósea atrasada o adelantada en relación a edad cronológica

Talla baja familiar

- Canal de crecimiento se mantiene después de la desaceleración inicial alrededor de los dos años.
- No hay estigmas físicos
- Estado nutricional adecuado.
- Edad ósea concordante con edad cronológica.

TALLA BAJA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Talla baja constitucional

Sin antecedentes de talla baja familiar. Más frecuente en varones

Peso y talla nacimiento normal

Desacelera crecimiento durante periodo peri-puberal

Velocidad de crecimiento normal pero crece en un canal bajo

Edad ósea retrasada

Inicio puberal tardío con antecedentes familiares

Talla de acuerdo a talla diana

Talla baja familiar

Antecedente de talla baja familiar

Peso y talla de nacimiento normal o bajos

Desaceleración del crecimiento los primeros dos años de vida

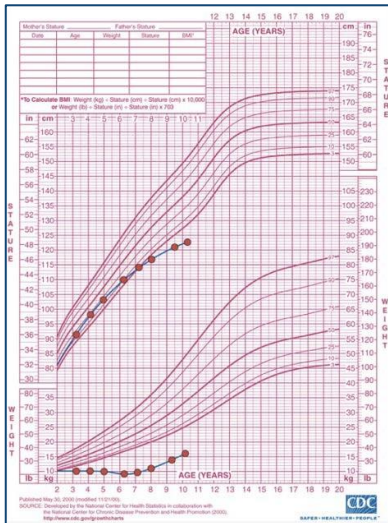
Velocidad de crecimiento normal o baja posterior

Edad ósea dentro de las 2DS para cada edad

Inicio puberal a edad normal

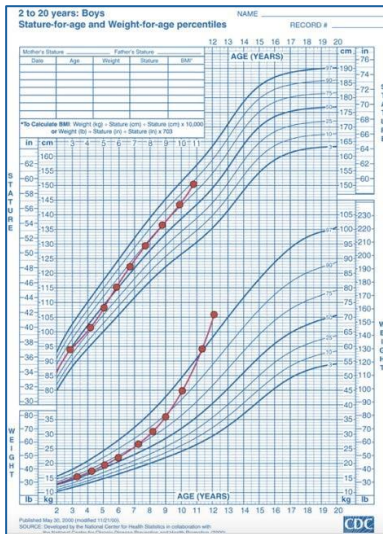
Talla final baja

MALNUTRICION



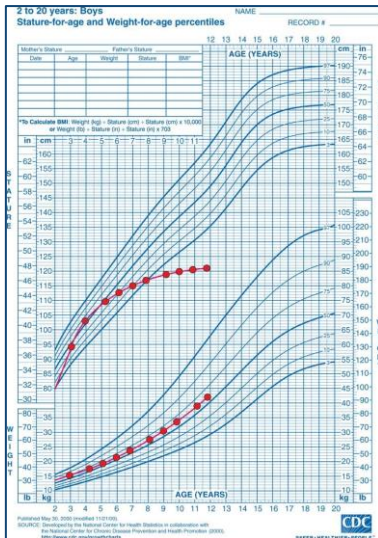
- Déficit de peso mayor que el déficit de longitud
- Ingesta inadecuada – estimulantes
- Pérdidas calóricas- enfermedad GI, malabsorción
- Exceso de necesidades calóricas: enfermedades pulmonares y cardíacas.

OBESIDAD



- El aumento de peso supera el aumento de la aceleración del crecimiento lineal
- La edad ósea es normal o avanzada.

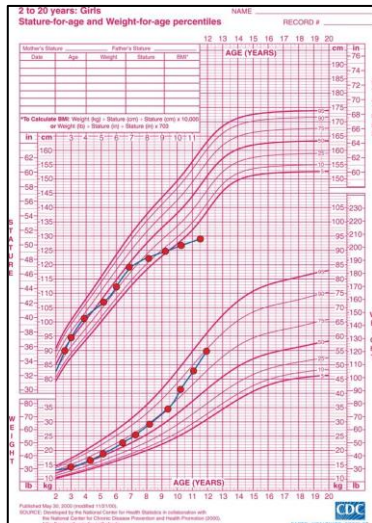
HIPOTIROIDISMO



21

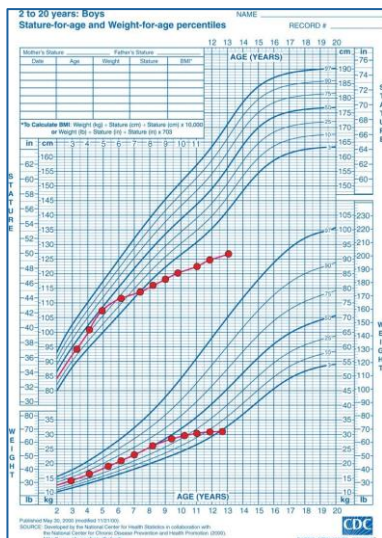
- Desaceleración severa del crecimiento
- Edad ósea retrasada
- Puede causar una pubertad seudoprecoz

EXCESO DE GLUCOCORTICOIDES



- GV decreciente con aceleración del aumento de peso
- Endógeno: síndrome de Cushing o enfermedad de Cushing (raro)
- Exógenas: asma, trasplante de órganos, EII,
- Corticosteroides inhalados

DEFICIENCIA AISLADA DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO



- Desaceleración severa de la velocidad de crecimiento
- EO retrasada
- Peso mantenido: angelical
- Defectos de la línea media
- Múltiples deficiencias de hormonas hipofisarias
- Deficiencia de GH idiopática aislada es más común
- Puede ser congénito o adquirido
- IGF-1, IGFBP3 bajo
- La resonancia magnética cerebral puede ser anormal para defectos estructurales

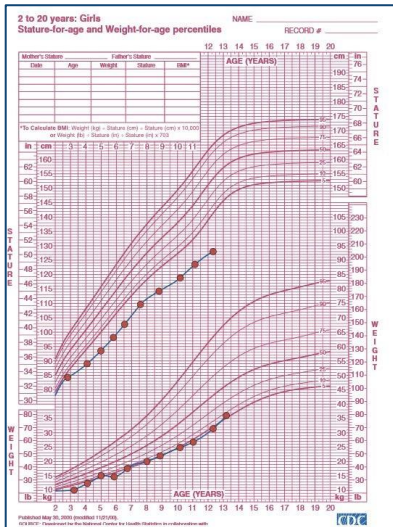


Figure 1: Sagittal T1-weighted image of a 20-day-old Male Infant with growth Hormone Deficiency



Note the abnormally small pituitary gland (ring arrow) and hypoplastic pituitary stalk (white arrow). Reproduced with permission from Health Technology.

SINDROME DE TURNER



- Talla baja con v. crecimiento baja
- Características físicas
- Anomalías cardíacas, renales
- Hipotiroidismo e insuficiencia ovárica primaria
- Responde bien a GH Rx (puede agregar hasta 10 CM más)



FIGURE 2-23 ■ Turner syndrome: Note the variation in clinical appearance between the adolescent female presenting for evaluation of primary amenorrhea (Figure 23A) compared with the patient demonstrating a more advanced wasting of the neck, posterior rotation, and downward ear placement, and down-slanting of the palpebral fissures (Figure 23B).

Polidori, N., Castorani, V., Mohn, A., & Chiarelli, F. (2020). Deciphering short stature in children. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*

TALLA BAJA

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la talla baja es exitoso solo con el diagnóstico precoz
- Ante niños con talla baja familiar o retrasos constitucionales del desarrollo el médico puede hacer un pronóstico de talla final y controlar el crecimiento periódicamente.
- Es importante recomendar una alimentación adecuada y hábitos de vida saludables.
- Los pacientes con significativa desaceleración del crecimiento deben ser derivados al especialista para su completo estudio con el fin de determinar la terapia adecuada para cada caso.

Clinical Crossroads

Idiopathic Short Stature A Clinical Review

Laurie E. Cohen, MD

IMPORTANCE Approximately 2% of children are defined as having short stature. Deciding when to pursue recombinant human growth hormone therapy to increase adult height is controversial.

OBJECTIVE To review the management of children with idiopathic short stature, including diagnostic evaluation and therapeutic options.

EVIDENCE REVIEW Systematic literature search of PubMed, Embase, and the Cochrane Library databases. For height outcome, articles were limited to studies reporting adult height and to systematic reviews.

FINDINGS Recombinant human growth hormone therapy of children with idiopathic short stature increases height in some children. The estimated mean gain in adult height is 5.2 cm

← JAMA Patient Page page 1822

Author Affiliation: Director of the Neuroendocrinology Program, Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, and Assistant

Revisión sistemática de la literatura en bases de Pubmed, Cochrane, Embase sobre tratamiento con GH de estos pacientes. Se concluye que aunque el costo/ beneficio es controvertido hay un incremento de aprox. 5.2 cms como promedio

Format: Abstract ▾

Send to ▾

[Pediatrics](#). 2009 Sep;124(3):e519-31. doi: 10.1542/peds.2009-0293. Epub 2009 Aug 10.

Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age.

[Maiorana A¹](#), [Cianfarani S](#).

⊕ [Author information](#)

Abstract

CONTEXT: Use of growth hormone (GH) therapy to promote growth in short children born small for gestational age (SGA) was recently approved in the United States and Europe, but there is still disagreement about the magnitude of effectiveness of GH.

OBJECTIVE: To determine the impact of GH therapy on adult height in short SGA children by a meta-analysis of randomized, controlled trials (RCTs).

METHODS: We performed a systematic review of controlled studies using as data sources the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, and the bibliographic references from all retrieved articles describing RCTs up to November 2008. A meta-analysis of all RCT studies conducted up to the achievement of adult height was performed. Inclusion criteria were birth weight and/or length below -2 SD score (SDS), initial height less than -2 SDS, and GH dose range of 33 to 67 microg/kg per day. Adult height SDS and overall height gain SDS were the primary outcome measures.

RESULTS: Four RCTs (391 children) met the inclusion criteria. The adult height of the GH-treated group significantly exceeded controls by 0.9 SDS. Mean height gain was 1.5 SDS in treated versus 0.25 SDS in untreated SGA subjects. No significant difference in adult height was observed between the 2 GH dose regimens.

CONCLUSIONS: GH therapy seems to be an effective approach to partially reduce the adult height deficit in short SGA children. However, the response to therapy is highly variable, and additional studies are needed to identify the responders.

PMID: 19706577 DOI: [10.1542/peds.2009-0293](#)

Full text links

[PEDIATRICS](#)[FINAL VERSION](#)

Save items

☆ Add to Favorites ▾

Similar articles

Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain [Pediatrics. 2009]

Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature [Arch Pediatr Adolesc Med. 2002]

Growth hormone treatment of short children born small for gestational age [Acta Paediatr Suppl. 1996]

[Review](#) International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development [Pediatrics. 2003]

[Review](#) Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature [BMJ. 2011]

[See reviews.](#)

[See all.](#)

Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review

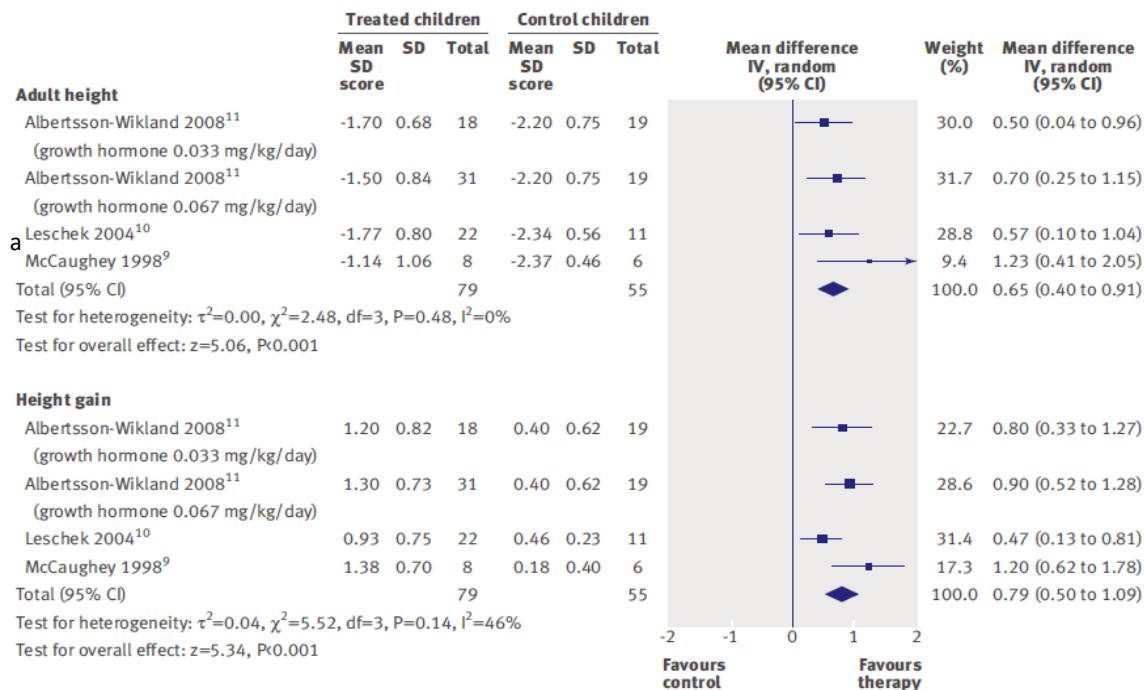


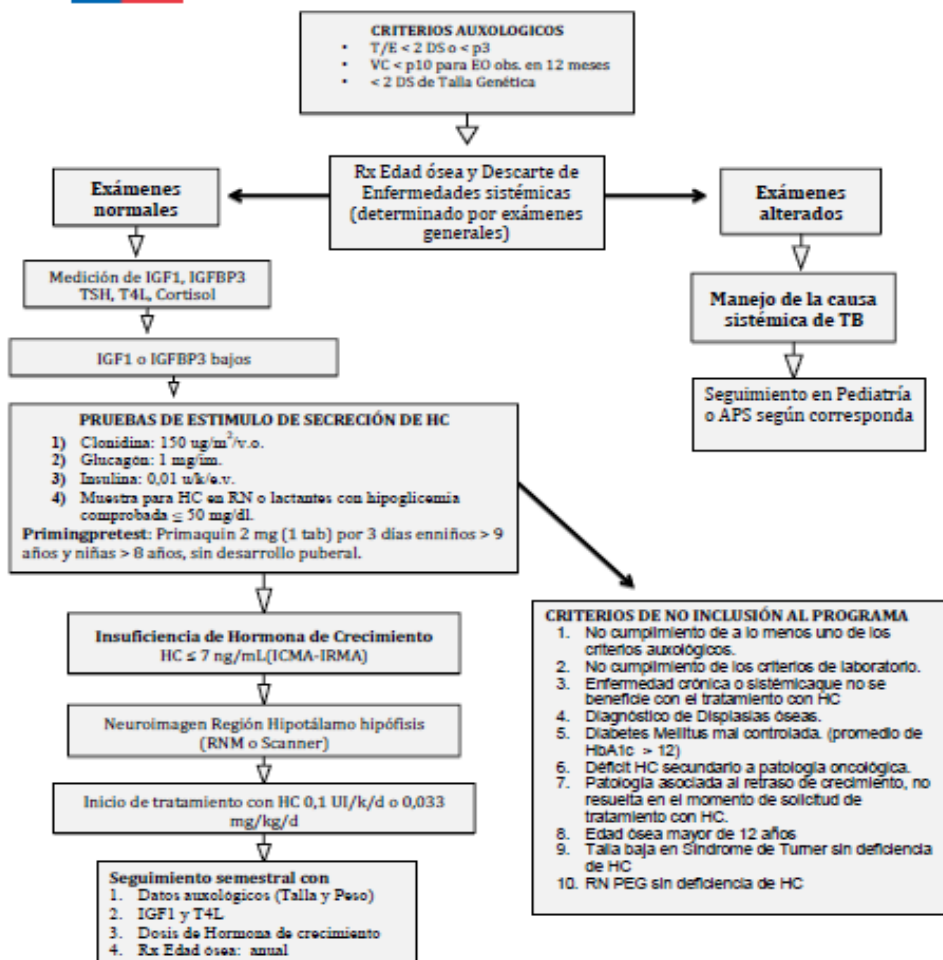
Fig 2 | Effect of long term growth hormone therapy at conventional doses on adult height and height gain in randomised controlled trials. Results of meta-analysis according to random model

TABLA 5. INDICACIONES APROBADAS POR LA FDA PARA EL USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO

- Déficit de hormona de crecimiento.
- Síndrome de Turner.
- Síndrome de Prader Willi.
- Insuficiencia renal crónica.
- Síndrome de Noonan.
- Síndrome de Leri Weill.
- Talla baja idiopática ($T < -2,25$ DE).
- Pacientes pequeños para edad gestacional sin crecimiento compensatorio, después de los primeros dos años de vida.



**PROTOCOLO PROGRAMA MINISTERIAL DE TRATAMIENTO
PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS DEFICITARIOS DE
HORMONA DE CRECIMIENTO (HC). CRITERIOS DE INGRESO Y
EGRESO**



TALLA BAJA

RESUMEN

Para decidir el tratamiento es importante tener en cuenta la edad ósea, el pronóstico de talla y el impacto emocional y es importante el seguimiento previo.



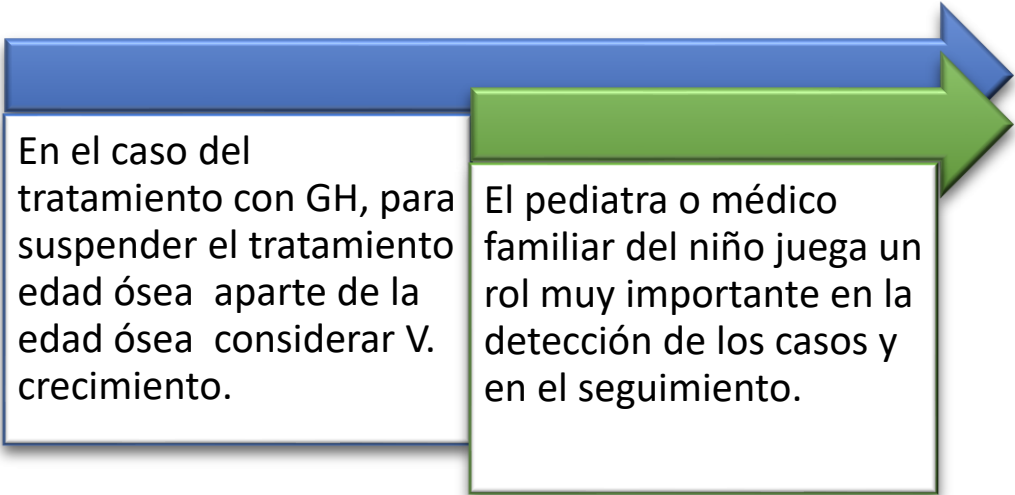
Para iniciar tratamiento con hormona de crecimiento, debe ser a la menor edad posible pero después de un periodo de observación y evaluación clara del déficit.



Es importante la monitorización del tratamiento por clínica edad ósea y otros parámetros dependiendo del tratamiento que en la mayoría de las veces debe ser realizado por especialista.

TALLA BAJA

RESUMEN



En el caso del tratamiento con GH, para suspender el tratamiento edad ósea aparte de la edad ósea considerar V. crecimiento.

El pediatra o médico familiar del niño juega un rol muy importante en la detección de los casos y en el seguimiento.

EN RESUMEN, CUANDO NOS ENFRENTAMOS AA UNA TALLA BAJA.....

QUE PREGUNTAS DEBEMOS HACERNOS ?

¿Tiene talla baja?

¿Cómo es la talla baja?

¿Cuándo inició la talla baja?

¿Tiene capacidad de recuperar crecimiento?

¿Cómo crece?

¿Qué patrón de crecimiento tiene?

¿Cuál es la causa de la talla baja?

¿Cuáles son las alternativas terapéuticas?

¿Cuál es el pronóstico de talla final?

¿Qué otras repercusiones futuras existen?



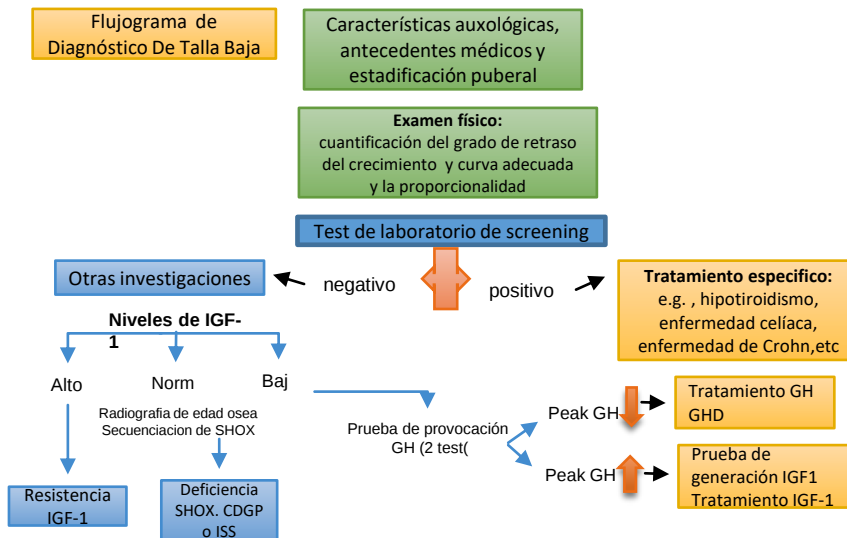
25 de OCTUBRE
DÍA MUNDIAL de
PERSONAS

POR UNA
CULTURA DE
IGUALDAD E
INCLUSIÓN



IGUAL QUE TÚ





Polidori, N., Castorani, V., Mohn, A., & Chiarelli, F. (2020). Deciphering short stature in children. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*

CASO CLINICO



Anamnesis

Paciente consulta por primera vez en policlínico de endocrinología infantil a los 15 años 6 meses por talla baja que ha notado los últimos años.

Antecedentes generales

- Parto :vaginal eutócico
- Peso de nacimiento:3400 rs
- Talla de nacimiento:50 cms.
- Antecedentes mórbidos: solo faringitis ocasionales
- Padre talla: 175
- Madre talla: 160

Está preocupado desde hace aproximadamente 3 años nota que sus compañeros crecieron y se desarrollaron y él no ha notado desarrollo de sus genitales

CASO CLÍNICO: EXAMENES

Examen físico

Peso:

- 48 kg

Talla:

- 157cms

IMC:

- 19.5 (Peso/talla²)

Desarrollo puberal:

- Orquidometría 6ml Testículos de consistencia normal. Vello púbico grado II de Tanner.

Exámenes de laboratorio

x de carpo:

- E. ósea: 13 años 6 meses Tenía anterior de 12 años 6 meses a los 15 años

Rx de Cráneo:

- Normal

T4 libre:

- 1.2 ng/dl (VN: 0.89-1.76)

TSH:

- 2. uUI/ml (VN: hasta 5)

IGF1

- 785 (VN: 183-996) IEMA

Testosterona:

- pendiente

* die Achsen



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE

4 de febrer



CON ESTOS ANTECEDENTES DE LA ANAMNESIS QUÉ MÁS LE PREGUNTARÍAN?



Desarrollo puberal del padre tardío.



CASO CLÍNICO

Cuál sería la carga genética de él?



CASO CLÍNICO

Hombres

- $(\text{Talla madre} + 13) + \text{talla padre} / 2$

.....174cms

CON ESTOS NUEVOS ANTECEDENTES
CUÁL ES LA HIPÓTESIS DIAGNÓSTICA?



CASO CLÍNICO: HIPÓTESIS DIAGNÓSTICA

Talla Baja

Retraso constitucional del
crecimiento

Retraso puberal

- Otros casos clínicos



Buscamos
polola





Bibliografía

- Jasmine Gujral Approach To Short Stature Yale University 2020
- Growth Plate Disorders in FSS, J Clin Endocrinol Metab, Plachy et al , 2019
- Faienza, M.F., Chiarito, M., Brunetti, G. *et al.* Growth plate gene involvement and isolated short stature. *Endocrine*. 2021, **71**:28–34
- Polidori, Nella et al. Deciphering short stature in children. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2020; 25 (2): 69-79.
- Talla Baja: Enfoque diagnóstico y bases terapéuticas . Verónica Mericq G, DRA. Jeannette Linares M. REV. MED. CLIN. CONDES . 2013; 24(5)
- J Clin Endocrinol Metab. 2008, 93(11):4210–4217
- Polidori, N., Castorani, V., Mohn, A., & Chiarelli, F. (2020). Deciphering short stature in children. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*
- Inzaghi, E., Reiter, E., & Cianfarani, S. (2019). The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy. *Hormone Research in Paediatrics*, 92(2), 71–83.
- Stanley, T., & Misra, M. (2020). *Endocrine Conditions in Pediatrics: A Practical Guide (English Edition)* (1st ed. 2021 ed.). Springer.
- Consensus Statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2008, 93(11):4210–4217
- Halas, J. G., & Grimberg, A. (2020). Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: defining, distinguishing, and deciding. *Minerva Pediatrica*, 72(3).
- Arch Dis Child Educ Pract 2015
- Rerucha, B. C. M. (2015). Evaluation of Short and Tall Stature in Children. American Family Physician