

TALLAS BAJAS DISARMÓNICAS

Aspectos clínicos y genéticos en tallas bajas disarmónicas

Pablo Lapunzina

*Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII.**INGEMM, Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz,**Idipaz, CIBERER, Madrid (España)**Resumen*

La talla baja se define como una talla de pie por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) por la media (o por debajo del percentil 2,5) para edad y sexo⁽¹⁾. La maduración esquelética se determina normalmente por la medición de la edad ósea, que se evalúa mediante una radiografía anteroposterior de la mano izquierda y la muñeca. Las tallas bajas pueden ser armónicas o proporcionadas o disarmónicas (desproporcionadas). Las causas más frecuentes de talla baja disarmónica son las displasias esqueléticas, de las que existen actualmente más de 300 patologías distintas. La evaluación genética de este gran grupo de patologías se realiza actualmente mediante estudios moleculares masivos, usando tecnología de secuenciación de nueva generación. La evaluación clínica de un paciente con talla baja se realiza siguiendo un protocolo de 10 pasos: 1- Antropometría: talla, peso, PC, talla sentado; 2- Cuantificación de la desproporción; 3- Que región es lo pequeño o anormal; 4- En lo anormal, donde se ubica la alteración, 5- Anomalías asociadas por deformaciones, 6- Anomalías asociadas por malformaciones, 7- Estudio radiológico, 8- Categorización de la desproporción como pura, con discapacidad intelectual, con malformación o no; 9- Confirmación de laboratorio y 10- diagnóstico final y asesoramiento genético del individuo y su familia.

Palabras clave: Talla baja disarmónica, displasias esqueléticas, evaluación clínica, genética molecular.

Abstract

Short stature is defined as a standing height below 2 standard deviations (SD) for average (or below the 2.5th percentile) for sex⁽¹⁾. The skeletal maturation is usually determined by measuring bone age, evaluated by an anteroposterior radiograph of

the left hand and wrist. Short statures may be proportionate or disproportionate. The most frequent causes of disproportionate short stature are skeletal dysplasias; currently more than 300 different diseases. The genetic evaluation of this large group of diseases should be approached through massive technologies (e.g. using next generation sequencing). Clinical evaluation of a patient with short stature is performed following a protocol of ten steps: 1. Anthropometry: height, weight, PC, sitting height; 2- Quantification of the disproportion; 3- what region is small or abnormal; 4- In the abnormal region, where is the alteration located 5- associated deformations, 6- associated malformations, 7- radiological studies; 8- Categorization of the disproportion as pure, with intellectual disability, malformed or not located; 9- Laboratory confirmation and 10- final diagnosis and genetic counselling of the individual and his/her family.

Key Words: disproportionate short stature, skeletal dysplasias, clinical evaluation, molecular genetics.

La evaluación del crecimiento longitudinal es esencial en la evaluación médica y el cuidado de los niños. La talla baja debe ser diagnosticada sólo con mediciones precisas de los parámetros de crecimiento y con el análisis de otras variables antropométricas específicas.

La talla baja se reconoce mediante la comparación de la altura de un niño en particular con el de una población del mismo sexo, edad y origen étnico. La talla adulta está en gran medida predeterminada genéticamente; alrededor del 80% o más de la variación en altura puede explicarse por factores genéticos, aunque los factores ambientales también juegan un papel fundamental (alimentación, deporte, estimulación afectiva, etc.).

El fallo de crecimiento (FC) se confunde a menudo con la baja talla. Por definición, el FC es un estado patológico de velocidad de crecimiento baja sostenida en el tiempo, mientras que la baja talla armónica es a menudo una variante normal de la estatura. Independientemente de los antecedentes genéticos, la talla baja puede ser un signo de una amplia variedad de condiciones patológicas o trastornos hereditarios. Por lo tanto, la evaluación precisa del crecimiento longitudinal es un aspecto fundamental de la evaluación de la salud de los niños. La utilización de tablas de crecimiento poblacionales y su comparación prospectiva en los niños es fundamental para la evaluación de baja talla. La desviación de un patrón de crecimiento previo apropiado para el patrón genético a menudo sugiere una patología adquirida o de comienzo postnatal.

La talla baja se define como una talla de pie por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) por la media (o por debajo del percentil 2,5) para el sexo ⁽¹⁾. La maduración esquelética se determina normalmente por la medición de la edad ósea, que se evalúa mediante una radiografía anteroposterior de la mano y la muñeca izquierda.

Las causas de la baja talla armónica pueden dividirse en 3 grandes categorías: enfermedades crónicas (incluyendo la desnutrición y trastornos genéticos), la talla baja familiar, y el retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo. Las enfermedades endocrinas (déficit hormonales) globalmente son causas poco frecuentes de baja talla. La mayoría de los niños con talla baja evaluados por los médicos en los países desarrollados presentarán una talla baja familiar, un retraso constitucional del crecimiento, o ambas cosas. La talla baja y retraso constitucional del crecimiento son diagnósticos de exclusión cuando no se han hallado patologías subyacentes. Por otra parte, la talla baja disarmónica o desproporcionada se debe frecuentemente a alteraciones esqueléticas, entre las que las displasias esqueléticas (DE) o displasias óseas son una de las causas más frecuentes.

Las displasias esqueléticas. Las DE son un grupo amplio y heterogéneo de patologías, frecuentemente raras y de base genética, del metabolismo óseo. Actualmente, y según la última clasificación de las DE, existen alrededor de 400 entidades distintas, y más de 250 genes responsables ⁽²⁾. Están clasificadas en "familias" de enfermedades, en función de las bases moleculares subyacentes de cada familia de patologías. Así, y sólo como un ejemplo, en la familia de las alteraciones del gen *FGFR3*, se encuentran agrupadas unas cuantas patologías, tales como acondroplasia, hipocondroplasia, displasia tanatofóricas tipo I y II, el Síndrome de Crouzon con acantos nigricans, el Síndrome SADDAN, el Síndrome de Muenke y otros fenotipos asociados (Tabla 1) ^(2,3).

La talla baja desproporcionada también puede ser el signo de una amplia variedad de condiciones patológicas o trastornos hereditarios; por lo tanto, la fisiopatología depende de la causa subyacente.

Evaluación clínica de un paciente con talla baja

En general, en un paciente con talla baja se debe seguir un protocolo por fases:

- Fase 1: Antropometría: talla, peso, PC, talla sentado
- Fase 2: Cuantificación de la desproporción
- Fase 3: Qué región es lo pequeño o anormal
- Fase 4: En lo anormal, donde se ubica la alteración
- Fase 5: Anomalías asociadas por deformaciones
- Fase 6: Anomalías asociadas por malformaciones
- Fase 7: Estudio radiológico
- Fase 8: Categorizar: pura, con RM, con malformación
- Fase 9: Confirmación de laboratorio
- Fase 10: Diagnóstico y asesoramiento

Fase 1: Antropometría: talla, peso, PC, talla sentado

Medir la altura de pie por triplicado utilizando un estadiómetro de pared calibrado.

En los bebés, la longitud se determina por triplicado utilizando un estadiómetro o pediómetro de mesa. El valor medio de los datos por triplicado sirve como la verdadera medición de la talla. En los niños que no pueden incorporarse por completo o reclinarse (por ejemplo, las personas con espina bífida, los que tienen contracturas articulares, etc.), la envergadura ofrece una alternativa confiable para la evaluación longitudinal de crecimiento de los huesos largos. Para medir la envergadura, se debe determinar la longitud entre la parte distal de los dedos medios de ambas manos contra una superficie plana y firme (usualmente la pared), extendiendo completamente los brazos: Luego de esto se procede a la medición de la distancia máxima entre las puntas de los dedos medios. Documentar la velocidad de crecimiento en el tiempo complementa la evaluación inicial de altura. Calcular la velocidad de crecimiento como la variación en la talla de pie durante al menos 6 meses (en los niños) o en la longitud sobre al menos 4 meses (en bebés). La ausencia o disminución del crecimiento lineal se define como la velocidad lineal de crecimiento de más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media para el género, la población y la edad cronológica de cada persona. En los bebés, determinar la circunferencia fronto-occipital.

Fase 2: Cuantificación de la desproporción

En pacientes en los que se sospecha enanismo con extremidades cortas, la altura del tronco se puede

Tabla 1. Patologías y fenotipos asociados a mutaciones constitutivas y somáticas asociadas al gen *FGFR3*.

Fenotipo	Número MIM del fenotipo
Acondroplasia	100800
SADDAN (severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans)	134934
Cáncer de vejiga, mutación somática	109800
Síndrome CATSHL	610474
Cáncer de cuello uterino, mutación somática	603956
Carcinoma colorectal, mutación somática	114500
Síndrome de Crouzon con acanthosis nigricans	612247
Hipocondroplasia	146000
Síndrome LADD	149730
Síndrome de Muenke	602849
Nevus epidérmico, mutación somática	162900
Seminoma espermatocítico, mutación somática	273300
Displasia tanatofórica, tipo I	187600
Displasia tanatofórica, tipo II	187601

obtener midiendo el segmento superior del cuerpo, cuando el niño se sienta en posición vertical sobre un estadiómetro (o en el suelo contra una pared y midiendo contra un estadiómetro de pared). Alternativamente, el segmento inferior se puede determinar midiendo desde el borde superior de la línea media de la sínfisis del pubis en el suelo, con el niño de pie (pies colocados juntos). La relación entre el segmento superior-inferior debería ser cercano a 1 ⁽⁴⁾. La relación es de más de 1 en niños con miembros cortos, (ej: individuos con hipocondroplasia o acondroplasia).

Fase 3: Determinar qué región es la más pequeña o anormal

Se debe explorar los cuartos metacarpianos, que son cortos en personas con pseudohipoparatiroidismo, síndrome de Turner, y osteodistrofia hereditaria de Albright. La clinodactilia del quinto dedo se ve en el síndrome de Silver-Russell. Hay que confirmar la historia de la enfermedad con mediciones directas siempre que sea posible. Por ejemplo, medir la talla de los padres durante la visita clínica en vez de preguntarles la talla. Se debe también evaluar la asimetría y que segmento es el más pequeño o más grande. También hay que examinar cuidadosamente el tercio medio facial. Un único incisivo superior central de refleja un defecto en el desarrollo facial de la línea media. De la misma forma, una úvula bífida sugiere la posibilidad de un paladar hendido submandibular, que puede ser palpable, aún no visible en la inspección. Se debe medir las regiones de los miembros por segmentos (el muslo, la perna, el pie) y el brazo, el antebrazo y la mano) de ambos lados si hay desproporción. Esto se realiza

para determinar qué segmento es el más pequeño o el más grande si existen asimetrías.

Fase 4: En lo anormal, donde se ubica la alteración

Se debe identificar el segmento que se encuentra alterado: proximal o rizomélico, medial o mesomélico o distal o acromélico. A la vez, se debe valorar si la columna está afectada o no ⁽⁴⁾.

Fase 5 y 6: Anomalías asociadas por deformaciones y malformaciones

Se debe valorar la presencia o no de anomalías menores o mayores en los pacientes que tienen talla baja. Poder determinar malformaciones o deformaciones es importante para orientar el diagnóstico clínico. Las causas endocrinas de baja talla asociadas a otras malformaciones se pueden dividir en 3 categorías principales, a saber: retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo sexual, baja talla familiar y las enfermedades crónicas de la infancia; entre las enfermedades crónicas, la malnutrición sigue siendo la principal causa de la baja talla en todo el mundo. Las causas genéticas de baja talla disarmónica/desproporcionada son principalmente las displasias esqueléticas, de las que existen más de 300 causas.

Fase 7: Estudio radiológico

Se debe hacer una evaluación radiológica completa de todo el esqueleto, para la evaluación de los segmentos potencialmente afectados: epífisis, metáfisis y diáfisis. Además, si están o no afectados

todos los segmentos de los miembros, el cráneo o la columna.

Fase 8: Categorizar: pura, con discapacidad intelectual y con/sin malformación

También es importante determinar si está asociado o no a discapacidad intelectual, y si existen o no malformaciones asociadas. Muchas enfermedades genéticas asocian discapacidad intelectual y la presencia de malformaciones puede orientar hacia un diagnóstico preciso en un niño con talla baja disarmónica.

Fase 9: Confirmación de laboratorio

Se deben realizar en función de los diagnósticos presuntivos, pero habitualmente incluye alguno de los siguientes estudios: cariotipo por G-bandas, medición de los niveles séricos de hormona de crecimiento (si hay indicación para ello), hemograma completo, velocidad de sedimentación, inmunoglobulina antiendomisio (IgA) y inmunoglobulina G (IgG), IgG transglutaminasa, y antigliadina, niveles de tiroxina sérica total (T4 total) y tirotropina (TSH) para detectar hipotiroidismo, transferrina y prealbúmina, para descartar desnutrición; estudios específicos ante una presunción diagnóstica: calcio, fósforo, otras determinaciones, etc.

Fase 10: Diagnóstico y asesoramiento

El diagnóstico puede ser confirmado con los hallazgos clínicos, la evaluación radiológica, los estudios genéticos y moleculares o una combinación de todo lo anterior.

El asesoramiento genético debe ser considerado como parte integrante del proceso de solicitud de las pruebas genéticas. El asesoramiento genético no puede ser obligatorio (en general los actos médicos son muy excepcionalmente obligatorios). Conviene, sin embargo, que se ofrezcan y se recomienden en las situaciones en que se va a solicitar alguna prueba genética, tal como se comentó más arriba, ya que las pruebas genéticas que se solicitan a los pacientes con talla baja disarmónica son habitualmente estudios moleculares de displasias esqueléticas. El asesoramiento genético de una displasia esquelética se ha de realizar o debe ser supervisado por un profesional de la salud debidamente capacitado para el asesoramiento genético. El asesoramiento genético se debe dar en un lenguaje bien entendido por el individuo. Cuando esto no sea posible, debido a barreras lingüísticas, otras opciones tales como el uso de un intérprete deben ser ofrecidos. El asesoramiento previo a la prueba incluye la discusión sobre los derechos a conocer

y decidir entre ellos el derecho a no saber. Dependiendo de los recursos disponibles, así como el contexto y la enfermedad que se estudie, debe ofrecerse sesiones adicionales de asesoramiento genético o consulta con un psicólogo. Un resumen escrito o informe debe ser proporcionado para que el consultante pueda leer y releer, si así lo desea.

Orientación al tratamiento

El tratamiento debe estar orientado según el diagnóstico específico de cada paciente. Como medida general, el tratamiento siempre debe orientarse a:

- Prevenir y corregir deformidades esqueléticas.
- Combatir complicaciones extra-esqueléticas.
- Ofrecer consejo genético.
- Ayudar a pacientes y familiares.
- No realizar deportes o actividades de riesgo si pueden ser evitadas.
- Tener hábitos dietéticos adecuados, evitar obesidad.
- Participar en grupos de apoyo.

Conclusiones

Las tallas bajas disarmónicas son en general enfermedades constitucionales del hueso. Actualmente se tiene la tendencia a una clasificación molecular de estas patologías. La genética es extremadamente compleja, diversa y con mecanismos diferentes. Existe heterogeneidad genética inter e intraalélica. Se debe orientar al genetista molecular hacia qué patología o grupo de patologías debe ser encaminado el estudio.

Referencias Bibliográficas

- 1- 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.e6.
- 2- Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superfuria A. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011 May;155A(5):943-68.
- 3- MIM- Mendelian Inheritance in Man (<http://omim.org/entry/134934>). Última consulta, marzo de 2015.
- 4- Pablo Lapunzina, Horacio Aiello. Manual de antropometría normal y patológica: fetal, neonatal, niños y adultos. Elsevier, 2002 (ISBN 8445811223, 9788445811221), página 503.