

Talla alta multifactorial

Multifactorial tall stature

Paula Molina-Giraldo

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona (España)

1. Motivo de consulta

Paciente de 4 años y 9 meses derivado desde el servicio de neurología pediátrica por talla alta. Talla y peso al nacer dentro de rango de normalidad, ganancia pondoestatural adecuada los primeros tres años de vida (talla +0,6 DE acorde con rango parental). A partir de los 3 años y 6 meses presenta aceleración de la velocidad de crecimiento.

En anamnesis dirigida, los padres refieren erecciones ocasionales. Niega cefalea, vómitos o disminución de la agudeza visual. Sin otra sintomatología asociada.

2. Antecedentes familiares

Padres y paciente procedentes de Inglaterra. Viven en España desde hace 3 años.
Padre: trastorno afectivo bipolar. Talla, 183,5 cm.
Madre: talla, 159 cm.
Talla media parental, 177,7 cm
Hermana menor de 2 años sana.
Sin familiares conocidos afectos de neurofibromatosis.

3. Antecedentes personales

Perinatales: edad gestacional, 38 semanas. Peso al nacer, 3.960 g (p32, -0,47 DE); longitud al nacer, 48 cm (p19, -0,88 DE).

Sospecha de neurofibromatosis de tipo I, presencia de manchas café con leche (más de seis manchas > 0,5 cm).

Retraso en el desarrollo psicomotor con alteraciones en la atención, la memoria y trastorno grave del lenguaje.

Seguimiento por el servicio de neurología.

4. Exploración física

A los 4 años y 9 meses:

- Buen estado general. Consciente, orientado en persona y espacio, lenguaje verbal escaso.
- Fenotipo peculiar: macrocefalia, frente prominente, hipertelorismo y puente nasal aplanado.
- Nueve manchas café con leche > 0,5 cm, distribuidas en piel de tórax, abdomen y extremidades.
- Talla: 121 cm (p>99, +2,5 DE).
- Peso: 27,1 kg (p>99, +2,4 DE).
- IMC: 18,51 (p90, +1,34 DE).
- Envergadura: 115 cm (disminuida).
- Segmento inferior (SI): 55 cm.
- Segmento superior (SS): 66 cm.
- Cociente SS/SI: 1,2 (normal).
- Presión arterial: 94/51 mmHg.
- No se palpa bocio.
- Ruidos cardíacos rítmicos sin soplos. Ruidos respiratorios con buena entrada de aire bilateral sin agregados. Abdomen blando, depresible, no doloroso, no se palpan masas o megalías.
- Estadio puberal de Tanner G2 P1A1, teste derecho 6 cm³ y teste izquierdo 8 cm³.
- Velocidad de crecimiento: 12,4 cm (p99, +5,38 DE).
- Talla actual: p>99, +2,5 DE, ubicándose +2,4 DE por encima de su talla diana.

Correspondencia:

Paula Molina-Giraldo
E-mail: paula.molinag@sjd.es

La figura 1 muestra la curva de crecimiento en el momento de la consulta.

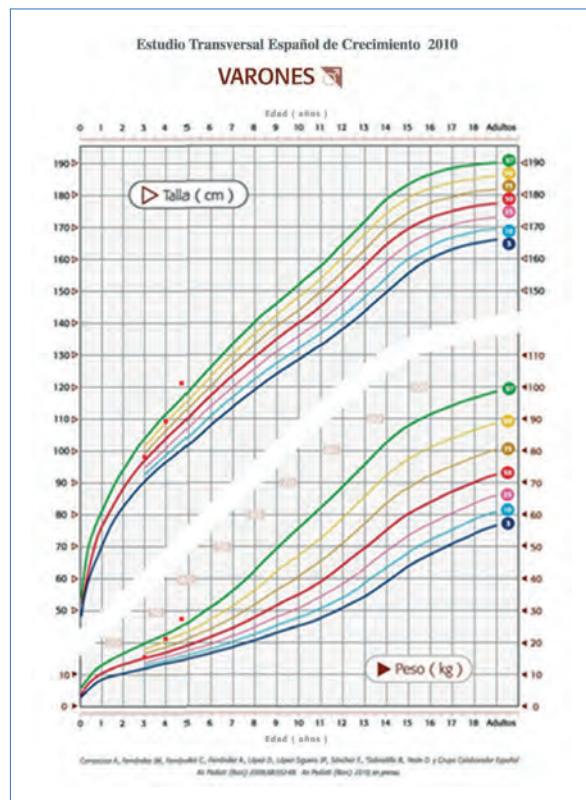


Figura 1. Curva de crecimiento en el momento de la consulta.

5. Exploraciones complementarias

Analítica sanguínea a los 4 años y 9 meses:

- Lutropina (LH), 3 UI/L; hormona foliculoestimulante (FSH), 0,9 UI/L; testosterona, 216 ng/dL; androstenediona, 1,9 nmol/L; sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S), 0,75 μ mol/L; y 17-OH-progesterona, 1,2 ng/mL.
- IGF-I, 400 ng/mL; IGFBP-3, 4,23 mg/L; y hormona del crecimiento (GH), 17,5 mUI/L.
- Fracción β de gonadotropina coriónica humana (β -HCG) < 1,2 UI/L.
- Glucemia basal, 74 mg/dL; e insulina, 5,7 mUI/L.
- Cortisol basal, 18 μ g/dL.
- Tirotropina (TSH), 1,59 mUI/L; y tiroxina libre (T_4), 12,6 pmol/L.
- Edad ósea a los 4 años y 9 meses de 6 años y 6 meses.
- Cariotipo en sangre periférica 47,XXY.
- Resonancia magnética cerebral, secuencias en T_1 , T_2 y FLAIR a los 4 años y 11 meses:

- Engrosamiento y alteración de la señal en hipotálamo, quiasma y trayecto cisternal de los nervios ópticos compatible con glioma de 14 x 24 mm (diámetro anteroposterior y craneocaudal).

- Estructuras de línea media centradas.
- Sistema ventricular de configuración y tamaño normal.
- En el estudio realizado no se aprecian alteraciones hipofisarias.
- Múltiples áreas de alteración de la señal con afectación de los núcleos dentados, pálido izquierdo, tálamos e hipocampo.
- Discreto engrosamiento del cuerpo calloso. Órbitas y resto de las partes blandas extracraneales sin anormalidades.
- Adecuada diferenciación de la sustancia blanca y gris.
- Ecografía testicular: testes en bolsas escrotales, ecogenicidad dentro de la normalidad, no se observan masas.
- Serie ósea: no se objetivan signos de displasia fibrosa.
- Oftalmología: campimetría normal, test de Ishihara normal, agudeza visual conservada. Fondo de ojo normal. No se observan nódulos de Lisch.

6. Aproximación diagnóstica

Pubertad precoz de origen central.

Talla alta. Aceleración patológica de la velocidad de crecimiento.

Cariotipo correspondiente a síndrome de Klinefelter.

Neurofibromatosis de tipo I por criterios clínicos.

Glioma de vías ópticas.

Retraso del desarrollo psicomotor.

La presencia de un volumen testicular $\geq 4 \text{ cm}^3$, asociado a la aceleración de la velocidad de crecimiento, adelanto de la maduración ósea, analítica sanguínea con testosterona en rango puberal con elevación de LH y presencia del glioma de vías ópticas, nos permite realizar un diagnóstico de pubertad precoz de probable origen central.

Otros factores que no apoyan la etiología periférica de la pubertad precoz son la normalidad de la ecografía testicular y valores de DHEA-S que no sugieren tumor ni hiperplasia suprarrenal de presentación tardía. No presenta sintomatología que pueda sugerir displasia fibrosa en contexto de un síndrome de McCune-Albright, como cojera, dolor o antecedente de fracturas patológicas. Los datos analíticos (LH elevada) no sugieren testotoxicosis. A pesar de cierta asimetría testicular, encontramos negatividad del marcador tumoral de tumores germinales testiculares.

Se descarta hipotiroidismo primario, causa excepcional de pubertad precoz.

Con la presencia del glioma de vías ópticas, se realiza el diagnóstico clínico por criterios de neurofibromatosis de tipo I (dos criterios: ≥ 6 manchas café con leche $> 0,5$ cm y glioma de vías ópticas).

La macrocefalia y el fenotipo facial corresponden a rasgos característicos de esta entidad. El retraso psicomotor presentado por el paciente también puede asociarse a la entidad.

La talla alta del paciente se considera multifactorial, en contexto de síndrome de Klinefelter y secundaria a la aceleración de la velocidad de crecimiento asociada a la pubertad precoz.

El hallazgo en el cariotipo es diagnóstico de síndrome de Klinefelter. Sin embargo, la presencia de pubertad precoz no se encuentra en asociación con esta condición y los rasgos fenotípicos faciales de nuestro paciente no se corresponden con los rasgos típicos. La alteración en el desarrollo psicomotor con dificultad en el lenguaje es posible asociarla con el síndrome.

Se realiza seguimiento multidisciplinar por neurología, oncología, endocrinología y oftalmología.

7. Aproximación terapéutica

Dada la ausencia de afectación visual por el glioma, y dado que se encuentra únicamente afectación endocrinológica, de acuerdo con oncología, se decide manejo conservador con seguimiento clinicoradiológico de la lesión tumoral sin tratamiento quimioterápico.

Se inicia tratamiento con análogos de la GnRH: triptorelina 3,75 mg intramuscular cada 28 días a los 4 años y 11 meses.

8. Seguimiento de la evolución

A los 5 años y 2 meses, en control clínico, se objetiva leve disminución del volumen testicular respecto a la valoración previa; teste izquierdo de 4 cm^3 y teste

derecho de 5 cm^3 . Se realiza analítica sanguínea, que muestra disminución de niveles de testosterona a niveles prepuberales $< 20 \text{ ng/dL}$ e IGF-I 439 ng/mL.

A los 5 años y 6 meses, en la exploración física presenta:

- Talla: 129,3 cm (p>99, +3,43 DE).
- Peso: 33,5 (p>99, +3,53 DE).
- IMC: 20,04 (p96, +1,86 DE).
- Presión arterial: 98/63 mmHg.
- Estadio puberal de Tanner, G1 P1A1; teste derecho, 5 cm^3 ; y teste izquierdo, 4 cm^3 .
- La velocidad de crecimiento es de 11 cm/año (p>99, +4,49 DE) (Figura 2).
- Se objetiva testosterona $< 20 \text{ ng/dL}$ e IGF-I 520 ng/mL.

Dada la persistencia de aceleración de la velocidad de crecimiento a pesar de la frenación de la pubertad, la presencia del glioma de vías ópticas, los valores ascendentes de IGF-I y los valores elevados de GH en la analítica basal, es necesario descartar una hiperse-

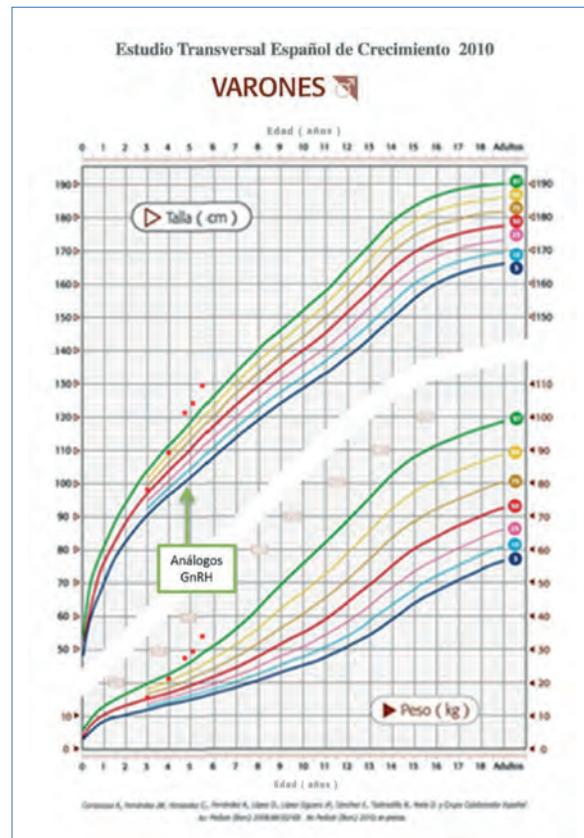


Figura 2. Velocidad de crecimiento a los 5 años y 6 meses.

Tabla 1. Prueba de supresión con glucosa de la secreción de la GH.

Minutos	Basal	30	60	90	120
Glucosa (mg/dL)	72	124,2	102,6	73,8	117
GH (ng/mL)	4,4	2,5	5,3	4,5	3,8

creción de GH, asociación infrecuente, pero descrita en un paciente con neurofibromatosis de tipo I y glioma de vías ópticas. Además, se solicita nueva imagen cerebral para valorar la progresión tumoral.

Resonancia magnética cerebral, secuencias en T_1 , T_2 y FLAIR a los 5 años y 6 meses sin cambios respecto al estudio previo.

Estudio X frágil negativo. Se confirma la presencia de dos cromosomas X en el cariotipo del paciente.

En el test de glucosa se objetiva la ausencia de supresión de la secreción de GH (todos los valores de GH son superiores a 1 ng/mL) (Tabla 1), llegando al diagnóstico de hipersecreción de GH.

De acuerdo con oncología, se inicia tratamiento con análogo de la somatostatina: octreotida subcutánea 50 μ g/mL (0,05 mg subcutáneos cada 24 horas).

A los 5 años y 10 meses, tras tres meses del inicio con octreotida, la velocidad de crecimiento ha descendido. Salvo síntomas gastrointestinales leves, no se objetivan efectos secundarios de la octreotida, por lo que se pasa a análogo de la somatostatina de larga duración: octreotida-LAR 10 mg intramuscular cada 28 días.

Talla: 131 cm ($p > 99$, +3,16 DE).

Peso: 34,7 kg ($p > 99$, +3,53 DE).

IMC: 20,2 ($p 97$, +1,95 DE).

Velocidad de crecimiento: 6,8 cm/año ($p 72$, +0,6 DE).

Edad ósea: 8 años y 2 meses.

Estadio puberal de Tanner G1 P1A1 con testes de 4 cm^3 .

A los 10 años y 2 meses, tras cuatro años y seis meses de tratamiento y controles sucesivos de IGF-I, IGFBP-3 y GH estables, velocidad de crecimiento mantenida dentro de la normalidad y estabilidad de glioma de vías ópticas en los controles de resonan-

cia magnética craneal anuales, se decide retirada del tratamiento con octreotida, logrando mantener en controles sucesivos valores dentro del rango de normalidad para la edad y el estadio puberal (Tabla 2).

Mantiene frenación adecuada. Se retira tratamiento con triptorelin a los 11 años y 7 meses, con una edad ósea de 12 años y 9 meses. Tras la retirada del tratamiento presenta reinicio espontáneo de la pubertad con evolución del volumen testicular inicial adecuado, con niveles de testosterona adecuados para el estadio puberal, así como niveles de LH y FSH dentro de rango de la normalidad, sin evidencia analítica inicial de hipogonadismo. Sin embargo, en la última valoración a los 13 años y 7 meses, tras dos años del inicio puberal, se objetiva evolución del volumen testicular sólo a 6 cm^3 /6 cm^3 , que relacionamos con estancamiento característico de pacientes con síndrome de Klinefelter. Mantiene niveles de testosterona normales para el estadio puberal y gonadotropinas no elevadas.

En controles sucesivos será necesario un seguimiento clínico analítico por la posibilidad de que se establezca un hipogonadismo hipergonadotropo.

La figura 3 muestra la evolución del crecimiento y el peso de todo el seguimiento.

Durante el seguimiento se realiza diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, y recibe tratamiento con atomoxetina 40 mg/día y posteriormente metilfenidato 30 mg/día.

En visitas sucesivas se evidencia aumento ponderal. Se dan recomendaciones dietarias y de ejercicio físico, así como seguimiento del trastorno del comportamiento asociado. Presenta muy buena evolución del peso y logra normopeso.

Se realiza densitometría ósea de cuerpo total y columna lumbar a los 12 años, Z score 0,2 ajustado a talla dentro de la normalidad.

Tabla 2. Evolución de los valores de IGF 1, IGF BP3 y GH.

Edad	IGF 1 (ng/mL)	IGF BP3 (mg/L)	GH ng/mL
10 años y 3 meses	367	5,10	2,2
10 años y 5 meses	471	6,19	3,96
10 años y 8 meses	424	4,38	2,8
11 años y 1 mes	492	5,11	1,37
11 años y 6 meses	308	5,76	1,98

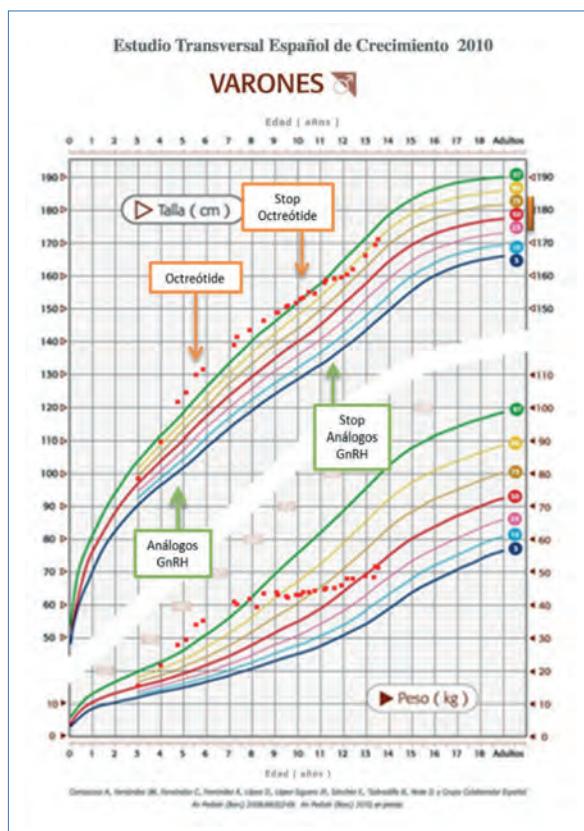


Figura 3. Evolución del crecimiento y el peso de todo el seguimiento.

La evolución del desarrollo psicomotor es favorable y logra una escolarización adaptada.

Comentarios

Resaltamos la importancia del seguimiento clínico-analítico, el análisis de la talla y la velocidad de crecimiento de acuerdo con el estadio puberal para la valoración adecuada de los pacientes con antecedente de neurofibromatosis de tipo I y glioma de vías ópticas, entidad que se puede presentar relacionada con una pubertad precoz y, además, como es el caso de nuestro paciente, con una hipersecreción de GH.

Adicionalmente, en el caso de nuestro paciente, el diagnóstico de síndrome de Klinefelter agrega una dificultad adicional en el análisis de los datos de crecimiento, teniendo en cuenta que este grupo de pacientes puede evolucionar con una talla mayor durante algunas etapas del seguimiento. Es de especial importancia el momento de retirada del tratamiento frenador con triptorelin, teniendo en cuenta la posibilidad de la existencia de un hipogonadismo hipergonadotrópico y la necesidad eventual de tratamiento con testosterona en este paciente.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Zevin EL, Eugster EA. Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes. Lancet Child Adolesc Health 2023; 7: 886-96.
2. Eugster EA. Treatment of central precocious puberty. J Endocr Soc 2019; 3: 965-72.
3. Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, et al. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. Am J Med Genet A 2017; 173: 2353-8.
4. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 265-74.
5. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33: 101262.
6. Ly KI, Blakeley JO. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. Med Clin North Am 2019; 103: 1035-54.
7. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. Andrology 2021; 9: 145-67.