

Hipercrecimientos

J. Argente⁽¹⁾, J. F. Sotos⁽²⁾

⁽¹⁾Catedrático y Director del Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de Servicio de Pediatría y Endocrinología. Director del Laboratorio de Investigación. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

⁽²⁾Professor of Pediatrics. College of Medicine and Public Health. The Ohio State University. Chief, Pediatric Endocrinology and Metabolism. Nationwide Children's Hospital. Columbus. Ohio. EE. UU.

Argente J, Sotos JF. Hipercrecimientos. Protoc diagn ter pediatr. 2019;1:107-23.



RESUMEN

Los hipercrecimientos somáticos conforman una patología compleja, heterogénea y conocida parcialmente, si bien el incremento en nuestros conocimientos en biología molecular está posibilitando descubrir las bases etiológicas de muchos de los cuadros clínicos responsables. El diagnóstico diferencial de un paciente con una posible variante de la normalidad, una cromosomopatía, un síndrome dismórfico, una metabopatía o una endocrinopatía, es esencial. La aproximación clínica inicial debe incluir una correcta anamnesis y examen físico, así como la solicitud de unas pruebas complementarias analíticas y de imagen que ayuden a orientar el diagnóstico. En efecto, es necesario practicar hemograma y bioquímica completos, determinar los niveles de IGF-I e IGFBP-3, T4 libre, TSH y homocistinuria, así como efectuar un cariotipo y una radiografía de mano y muñeca izquierdas. Sus resultados deben orientarnos ampliamente en el enfoque del paciente. La realización adicional de estudios moleculares, cuando se sospeche una enfermedad monogénica, y la necesidad de practicar estudios cardiológicos, oftalmológicos, esqueléticos, psicológicos y paidopsiquiátricos, deberá efectuarse cuando proceda a la luz de la información clínica y de los estudios complementarios antes comentados.

Palabras clave: hipercrecimiento; talla alta; síndromes.

Overgrowth

ABSTRACT

Somatic overgrowth is a complex and heterogeneous pathology that is only partially understood, although developments in molecular biology have allowed the discovery of the aetiological basis of some of these conditions. The differential diagnosis of a patient with a possible

variant of normality, a chromosomopathy, a dysmorphic syndrome, a metabolic or an endocrine disease is essential. The initial clinical evaluation should include a correct anamnesis and physical examination, as well as complementary laboratory and image analyses that will help to orient the diagnosis. This should include a full blood counts and complete biochemical analysis, determinations of IGF-I, IGFBP-3, free T4, TSH and homocystinuria, as well as a karyotype and an X-ray of the left hand and wrist. These results should be very beneficial in orienting the diagnosis. Additional molecular studies should be performed when a monogenic disease is suspected. Cardiological, ophthalmological, skeletal, psychological and psychiatric studies should be performed if the clinical information and previously mentioned complementary studies so indicate.

Key words: overgrowth; tall stature; syndromes.

1. INTRODUCCIÓN

El interés sobre el hipercrecimiento es creciente. Se han descrito nuevos síndromes y se han identificado genes responsables del fenotipo-genotipo de ciertas entidades sindrómicas.

Los síndromes con hipercrecimiento cursan con talla alta, definida por una altura en bipedestación mayor de 2 desviaciones estándar (DE) para la media de la misma población y sexo o velocidad de crecimiento excesiva, pre- o posnatalmente.

El reconocimiento y el diagnóstico de los cuadros clínicos que cursan con hipercrecimiento son relevantes para un adecuado tratamiento médico, correcto consejo genético y vigilancia de aparición de posibles procesos tumorales.

2. CLASIFICACIÓN

En la **Tabla 1** se reflejan las alteraciones que cursan con hipercrecimiento, enumerando los principales factores que regulan el crecimen-

to (genéticos, nutricionales y hormonales). La mayoría de estas anomalías son primarias, existiendo un número aislado de casos de macrosomía, que son difíciles de clasificar y no se han incluido.

3. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA TALLA ALTA

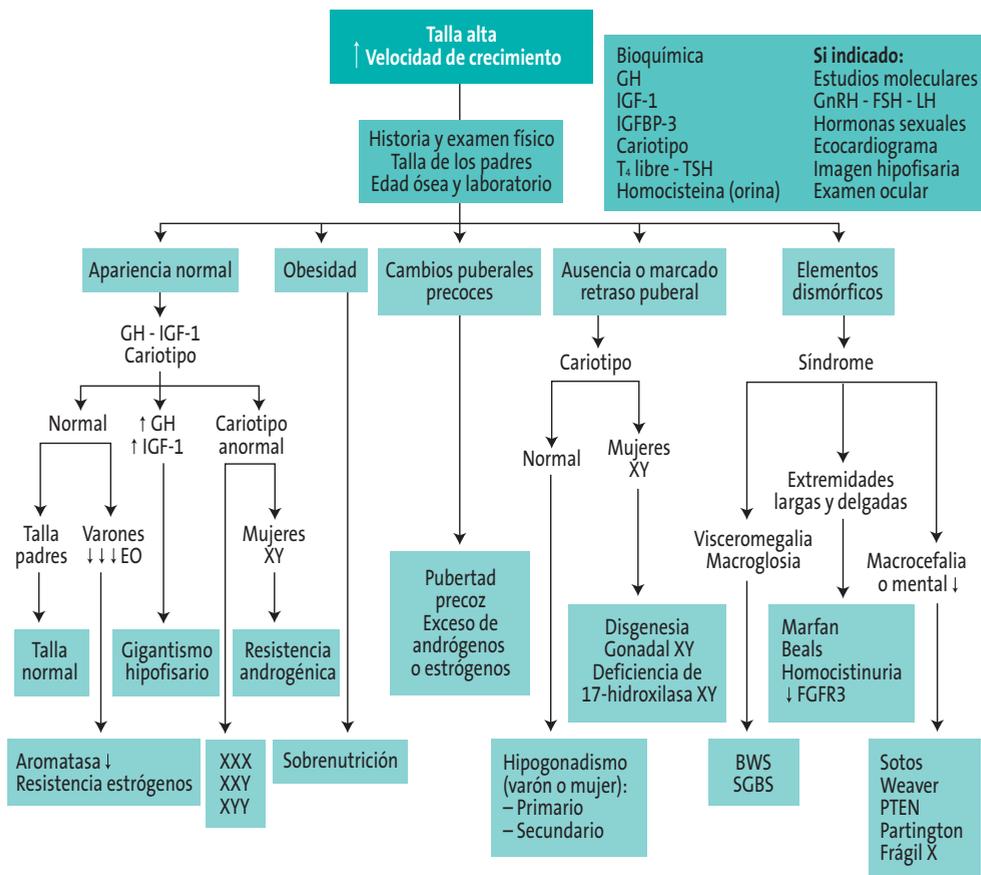
Las manifestaciones clínicas de un buen número de síndromes de hipercrecimiento pueden solaparse, haciendo difícil el diagnóstico y requiriendo estudios de ADN. Un algoritmo de ayuda para la evaluación diagnóstica de pacientes con talla alta se refleja en la **Figura 1**.

- La historia clínica y el examen físico son de gran importancia. El análisis de la curva de crecimiento y el peso, así como las tallas de sus padres, son de gran valor. En cualquier caso, debe analizarse la edad ósea y la predicción de talla adulta.
- El estudio bioquímico debe excluir anomalías metabólicas y disfunción orgánica.

Tabla 1. Hipercrecimiento posnatal y prenatal

<p>I. Hipercrecimiento postnatal</p> <p>A. Variantes normales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talla alta familiar (genética) • Maduración rápida familiar (genética) <p>B. Nutricional</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad <p>C. Hormonal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Exceso de hormona de crecimiento (GH): <ul style="list-style-type: none"> • Gigantismo hipofisario: <ul style="list-style-type: none"> – Adenoma hipofisario – Síndrome de McCune-Albright – Adenomatosis endocrina múltiple (MEN-1) • Adenomas ectópicos (cavidad nasal-esfenoidea) • Exceso de GHRH: <ul style="list-style-type: none"> – Gangliocitomas intracraneales – Tumores extracraneales (carcinoide, pancreático, adenomas bronquiales, etc.) 2. Acromegaloidismo 3. Receptores de factores de crecimiento: <ul style="list-style-type: none"> • Trisomía del IGF1R • Alteración del FGFR3 4. Hipertiroidismo 5. Hiperinsulinismo: <ul style="list-style-type: none"> • Neonatos y lactantes • Lipodistrofia 6. Exceso prepuberal de hormonas sexuales: <ul style="list-style-type: none"> • Pubertad precoz isosexual • Andrógenos o estrógenos suprarrenales • Andrógenos o estrógenos gonadales 7. Deficiencia o insensibilidad de hormonas sexuales: <ul style="list-style-type: none"> • Eunucoidismo: <ul style="list-style-type: none"> – Varón: deficiencia testicular hipogonadotrópica – Mujer: hipogonadotrópica • Resistencia estrogénica y deficiencia de aromatasas • Resistencia androgénica • Disgenesia gonadal XY (síndrome de Swayer) • Deficiencia de 17-hidroxilasa XY 	<ol style="list-style-type: none"> 8. Deficiencia glucocorticoidea familiar (mutación en el gen del receptor de ACTH) <p>D. Genético:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cromosopatías: <ul style="list-style-type: none"> • Trisomía X (mujeres 47,XXX). • Klinefelter XXY, XXYY. • Varones XYY. • Síndrome de cromosoma X frágil. • Deleción 22q13.3. 2. Síndromes y otros: <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Marfan • Síndrome de Beals (CCA) • Fibrilinoopatías • Homocistinuria • Síndrome de Beckwith-Wiedemann • Hipercrecimiento somático (metilación H19) • Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel • Síndrome PTEN (hamartoma) • Síndrome de Partington • Síndrome de Sotos • Síndrome de Weaver • Neurofibromatosis Tipo I • Síndrome de Nevo • Síndrome de Elejalde <p>II. Hipercrecimiento prenatal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hijo de madre diabética • Lactante gigante • Síndrome de Beckwith-Wiedemann • Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel • Lipodistrofia • Síndrome de Sotos • Síndrome de Weaver • Síndrome de Nevo • Síndrome de Marshall-Smith • Síndrome de Perlman • Síndrome de Elejalde
---	--

Figura 1. Algoritmo de hipercrecimientos



- La determinación de los niveles séricos de IGF-I e IGF-II es precisa para descartar cuadros clínicos de hipersecreción de hormona de crecimiento (GH).
- Dado que la trisomía X en la mujer (XXX) y el síndrome de varones XYY pueden cursar con talla alta, es preciso efectuar un cariotipo para descartar estos síndromes.
- Es necesario determinar los niveles séricos y urinarios de homocisteína ante cualquier paciente con retraso mental, anomalías del sistema nervioso central o elementos marfanoides; asimismo, es imprescindible en niñas con talla alta antes de iniciar tratamiento con estrógenos.
- Dada la alta incidencia de retraso mental en el síndrome X frágil, particularmente en varones, el estudio de ADN es necesario.
- Otras determinaciones dependerán de la presencia de signos y síntomas, como la

realización de un ecocardiograma con medición de la raíz de la aorta en pacientes con sospecha de síndrome de Marfan; dosificación de los niveles séricos de gonadotropinas y hormonas sexuales en pacientes con anomalías en el desarrollo puberal; resonancia magnética craneal en pacientes con sospecha de tumores en el área hipotálamo-hipofisaria y estudios moleculares en casos específicos.

- Cualquier paciente que presente rasgos dismórficos y otras anomalías (retraso mental), probablemente estará afecto de un síndrome.
- Cualquier paciente con retraso marcado o ausencia de pubertad puede tener un hipogonadismo o una disgenesia gonadal XY. Los pacientes con pubertad precoz pueden tener un origen central o periférico.
- En cualquier paciente obeso sin otros hallazgos físicos anómalos, la “sobrenutrición” suele ser la causa más probable de su talla alta.
- En cualquier paciente con marcada ausencia de tejido subcutáneo, la causa más probable es la lipodistrofia.
- Cualquier paciente con talla alta y buena salud, sin hallazgos físicos anómalos e hijo de padres altos, lo más probable es que sea diagnosticado de “talla alta genética”, una presunta variante de la normalidad. No obstante, podría padecer una “deficiencia de aromatasas” o una “resistencia estrogénica”, inicio de un “gigantismo hipofisario”, una “resistencia androgénica” o una “cromosomopatía”. Para efectuar el diagnóstico diferencial, deberá efectuarse un cariotipo, además de valorarse los niveles séricos de IGF-I.
- En el caso de pacientes con retraso mental y rasgos dismórficos con cariotipo normal, disponemos en la actualidad de métodos de gran valor para el análisis del genoma completo, como la “hibridación del genoma comparativa de alta resolución (array-HR-CGH) y el multiplex ligation probe amplification (MLPA) para detectar desbalances cromosómicos (microdeleciones-duplicaciones) y nuevas regiones cromosómicas, así como genes candidatos para fenotipos específicos y más recientemente el exoma.

4. ETIOPATOGENIA Y BASES MOLECULARES DEL HIPERCRECIMIENTO

Datos recientes han detectado diferentes genes y factores involucrados en el crecimiento proporcional y lineal³. Las bases moleculares de los diferentes cuadros de hipercrecimiento (establecidas o sugeridas), quedan reflejadas en la **Tabla 2** y pueden resumirse como sigue:

- Exceso del gen *SHOX* en el cromosoma X extra en los pacientes con síndrome de Klinefelter y en la trisomía X. El gen *SHOX* se localiza en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) de los cromosomas sexuales (X e Y). Asimismo, un exceso del gen *growth control gene (GCY)* (cartografiado en el brazo largo del cromosoma Y), como acontece en varones XYY.
- Exceso de secreción de hormona de crecimiento en el gigantismo hipofisario, el síndrome de McCune-Albright (20q12-q13.2), la enfermedad neoplásica múltiple tipo I (MEN I [11q13]) y el complejo de Carney tipo II (2p16).
- Exceso o modulación de los factores de crecimiento (IGF-I, IGF-II e insulina):

Tabla 2. Bases moleculares y etiopatogenia del hipercrecimiento (establecidas o sugeridas)

Genes de crecimiento extra		Bases moleculares
• Klinefelter (47,XXY)	Gen <i>SHOX</i> extra	Extra X
• Trisomía X (47,XXX)	Gen <i>SHOX</i> extra	Extra X
• Varones 47,XYY	Gen específico de control del crecimiento Y extra	Extra Y
Secreción excesiva de GH (Tumores hipofisarios)		
• Esporádico:		
– Gigantismo/acromegalia	<i>Mutaciones en gen Gs α</i> <i>LOH (pérdida alélica) (sin mutaciones del gen MEN1)</i> <i>Sobreexpresión de PTTG</i>	20q12-q13.2 11q13
– McCune-Albright	<i>Mutaciones en gen Gs a</i>	20q12-q13.2
• Familiar:		
– MEN-1	Mutaciones en gen <i>MEN1</i> y LOH de 11q.13	11q13
– Acromegalia/gigantismo	LOH (pérdida alélica) (sin mutaciones de <i>MEN-1</i>)	11q13
Factores de crecimiento extra		
• IGF-II:		
– Beckwith-Wiedemann	<i>Sobreexpresión de IGF2</i>	11p15.5
– Silenciamiento de H19	<i>Sobreexpresión de IGF2</i>	11p15.5
– Simpson-Golabi-Behmel:		
Tipo 1	– Deficiencia de glipicano 3 GPC3	Xq26
Tipo 2	<i>Mutación en CXORF5</i>	Xp22
• IGF-I-insulina:		
– Obesidad	Hiperinsulinismo-IGF-I libre	Varias
– Lipodistrofia	Hiperinsulinismo	Varias
– Hijo de madre diabética	Hiperinsulinismo	
– Lactantes gigantes con hipoglucemia neonatal	Hiperinsulinismo	Varias
Factores de crecimiento-receptores		
• Trisomía de IGF-1R	IGF-IR Extra	Duplicación de 15q
• Síndrome CATSHL	Mutación inactivadora def <i>FGFR3</i>	4p16.3
• Síndrome de Partington	¿Gen <i>FGFR3</i> extra?	Duplicación de 4p16.3
Deficiencia de factores necesarios para detener el crecimiento		
• Deficiencia de aromatasa	Deficiencia estrogénica-mutaciones Gen <i>Cyp19</i>	15q21.1
• Deficiencia de receptor estrogénico	Deficiencia estrogénica-mutaciones <i>receptor estrógenos a</i>	6q25.1
• Hipogonadismo	Deficiencia estrogénica (secundaria)	Varias

Deficiencia de factores necesarios para prevenir la elongación de los huesos		
• Marfan I (MFS1)	Anomalías de gen de fibrilina (<i>FBN1</i>)	15q21.1
• Marfan II (MFS2)	Mutaciones en <i>TGFBR2</i>	3p24.1
• Fibrillinopatías	Mutación del gen de fibrilina (<i>FBN1</i>)	15q21.1
• Beals (CCA)	Mutación en <i>FBN2</i>	5q23-31
• Homocistinuria tipo 1	Mutaciones de <i>CBS</i>	21q23
Alteraciones de genes relacionados con la regulación del ciclo celular, crecimiento y supresión tumoral		
• Síndrome PTEN hamartoma	Mutaciones en <i>PTEN</i>	10q23
– Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Mutaciones en <i>PTEN</i>	10q23
– Enfermedad de Cowden	Mutaciones en <i>PTEN</i>	10q23
– Enfermedad de Lhermitte-Duclos	Mutaciones en <i>PTEN</i>	10q23
• Síndrome de Sotos	Mutaciones en <i>NSD1</i>	5q35
• Neurofibromatosis tipo 1	Anomalías en <i>NF1</i>	17q11.2

CBS: cistationina-beta-sintetasa; **CCA:** aracnodactilia congénita contractual; **Cyp19:** citocromo P450, 19, aromataza; **FBN1 o 2:** gen de fibrilina 1 o 2; **FGFR-3:** receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos; **GPC3:** glipecano 3; **Gs a:** *guanine nucleotide-binding protein, 1 stimulatory, alpha chain*; **IGF-I o -II:** factor de crecimiento similar a la insulina I o II; **LOH:** pérdida de heterocigosidad; **MEN1:** neoplasia endocrina múltiple tipo 1; **NF1:** neurofibromatosis tipo1; **NSD1:** *nuclear receptor binding SET domain protein 1*; **PTEN:** fosfatasa y homólogo de tensina; **PTTG:** *pituitary tumor transforming gene*; **SHOX:** *short stature homeobox containing gene*; **TGFBR2:** *transforming growth factor-beta receptor 2*.

- Sobreexpresión de IGF-II en el síndrome de Beckwith Wiedemann (BWS) (gen *H19*, 11p15.5) y en el hipercrecimiento somático observado en la metilación anormal y silenciamiento del *H19* (11p15.5); o la modulación de IGF-II en el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SGBS) (defecto en el gen de glipecano 3, Xq26) y SGBS tipo II (Xp22).
- Exceso de insulina (e IGF-I libre) en obesidad, y exceso de insulina en lipodistrofia, lactantes de madres diabéticas y lactantes gigantes con hiperinsulinemia. Entre los síndromes de hiperinsulinemia neonatal, se han descrito recientemente cinco formas genéticas: mutaciones en homocigosis según patrón autosómico recesivo en los genes *KCNJ11* y *ABCC8*

(que codifican para las subunidades del canal K_{ATP} de las células β del páncreas (subunidades Kir6.2 y SUR1, respectivamente) (11p15.1); mutaciones activadoras según patrón autosómico dominante del gen de la glucoquinasa (*GCK*) (7p15-p13); hiperinsulinismo hiperamoniémico según patrón autosómico dominante (mutaciones activadoras del gen de la glutamato deshidrogenasa (*GLUD1*) (10q23.3) y el gen de la enzima mitocondrial de cadena corta 3-hidroxiacil-CoA que cataliza la oxidación de ácidos grasos². Las anomalías focales en el crecimiento y función de las células β del páncreas debidas a la pérdida del brazo corto materno del cromosoma 11, con la pérdida de los genes *ABCC8/KCNJ11* y

otros genes supresores, pueden ser causa también de hiperinsulinismo.

- Exceso o mutaciones de los receptores de factores de crecimiento: trisomía de IGF1R, en pacientes con trisomía del 15q; mutaciones inactivantes del receptor número 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3* en 4p16.3.); y en el síndrome de Partington (trisomía de 4p16.3).
- Deficiencia de factores necesarios para detener el crecimiento: estrógenos (deficiencia de aromatasas [15q21.1], deficiencia del receptor estrogénico [6q25.1] e hipogonadismo).
- Deficiencia de factores para prevenir la elongación de los huesos y proporciones dismórficas: síndrome de Marfan I (*MFS1*), por anomalías en el gen de la fibrilina (*FBN1* en 15q21.1); síndrome de Marfan II (*MFS2*), por anomalías en *TGFBR2* (en 3p22); fibrilinoopatías por anomalías de *FBN1* (en 15q21.1) sin alteraciones clásicas del síndrome de Marfan; síndrome de Beals (mutación en el segundo gen de la fibrilina, *FBN2*, en 5q23-31) y homocistinuria tipo 1 (deficiencia de cistationina b-sintetasa, *CBS*, en 21q22.3).
- Alteraciones en los genes que afectan al ciclo celular, proliferación y crecimiento y supresión tumoral: síndromes como el síndrome PTEN hamartoma (alteraciones del gen *PTEN*, en 10q23.31), que incluye el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la enfermedad de Cowden y la enfermedad de Lhermitte-Duclos (todos ellos son síndromes alélicos); síndrome de Sotos (anomalías del gen *NSD1*, en 5q35) y neurofibromatosis tipo 1 (por anomalías en el gen *NF1*, en 17q11.2).

5. VARIANTES NORMALES

5.1. Talla alta genética o familiar

Incluye cualquier niño con talla alta, por lo demás normal, que madura adecuadamente y desarrolla su pubertad normalmente en el momento correcto, presentando una talla adulta alta.

La etiología aún no ha sido establecida. La talla adulta es uno de los rasgos humanos con más componente hereditario, creyéndose que es poligénica.

La secreción de GH es variable en los varones altos normales; sin embargo, no se aprecian diferencias significativas en los estudios de secreción de 24 horas de GH e IGF 1 en adultos jóvenes de talla normal o talla alta, habiendo sugerido diferencias de sensibilidad en el receptor de GH³.

Las concentraciones de IGF-I, IGFBP-3, y ALS, en niños altos, no son significativamente diferentes de las encontradas en los sujetos control. Por el contrario, la concentración de IGF-II e IGFBP-2 son significativamente mayores, mientras que las de IGFBP-1 son menores en niños prepúberes comparados con controles. La proporción molar IGF-I e IGF-II/IGFBP 1, 2 y 3 es significativamente mayor en niños altos que en controles, especialmente la ratio IGF-II/IGFBP, responsable del exceso del péptido IGF en relación con las concentraciones de IGFBP. Por consiguiente, existe una mayor disponibilidad de IGF libre en los tejidos diana que pudiera ser responsable del hipercrecimiento en los niños con talla alta⁴.

5.1.1. Niñas altas normales

Habitualmente, no es difícil establecer el diagnóstico de talla alta en una niña normal, con

los datos obtenidos de la historia clínica, el examen físico, el desarrollo puberal normal, la ausencia de rasgos dismórficos y la historia familiar de talla alta.

La talla alta en mujeres es en la actualidad mejor aceptada y, habitualmente, no se considera una limitación. En consecuencia, la solicitud de tratamiento para disminuir la talla adulta es cada vez menos frecuente. El tratamiento consiste en el empleo de estrógenos a razón de tres a diez veces la dosis utilizada como tratamiento de sustitución en caso de deficiencia⁵.

La reducción de la talla depende de la dosis estrogénica y del potencial de crecimiento existente al inicio del tratamiento, pudiendo establecerse entre 2,5 cm en una niña con 14 años de edad ósea a 14 cm si la edad ósea se sitúa entre 10,5 u 11 años⁶.

Este tratamiento está contraindicado en pacientes con homocistinuria⁷ y otras situaciones con riesgo de trombosis.

5.1.2. Niños altos normales

La talla alta en niños se acepta mejor socialmente, así como por el propio individuo, lo que hace que sea un acto médico excepcional.

Habitualmente, el diagnóstico no es complejo, al estar ante un niño alto, con una historia clínica y examen físico normales, desarrollo puberal asimismo normal y ausencia de rasgos dismórficos, con antecedentes familiares de talla alta. En cualquier caso, deberá valorarse la edad ósea y obtenerse la predicción de talla adulta.

El tratamiento con ésteres de testosterona de acción prolongada puede reducir la talla

adulta⁶. No obstante, es excepcional que estos niños requieran tratamiento o soliciten tratamiento para reducir su talla adulta. De utilizarse, se aplica a niños con una predicción de talla adulta superior a 198 cm. Las preparaciones más habitualmente empleadas son el enantato o cipionato de testosterona, a razón de 200 mg cada dos semanas para adolescentes jóvenes y 500 mg cada dos semanas en adolescentes mayores.

La reducción de la talla dependerá de la edad ósea al inicio del tratamiento ($3,0 \text{ cm} \pm 2,29$), en aquellos en los que la edad ósea es superior a 15 años al inicio del tratamiento, a $8,0 \text{ cm} \pm 5,4$ en varones con edad ósea de 12 a 14 años. No obstante, estas cifras son variables. Así, en un varón de 12 años con una predicción de talla adulta de 203 cm y una edad ósea de 9,5 años, tratado con enantato de testosterona (200 mg cada dos semanas) durante 1,5 años, la edad ósea avanzó 6 años (4 años por año de edad cronológica), obteniendo una reducción de talla de 21,5 cm.

Este tratamiento puede aplicarse también a pacientes con síndromes de hipercrecimiento, como el síndrome de Klinefelter (XXY), varones XYY, eunucoidismo y síndrome de Marfan.

La bromocriptina disminuye el porcentaje de crecimiento, pero no avanza la edad ósea, por lo que su empleo en reducir la talla adulta no parece aconsejable.

El octreótido tampoco reduce la talla final de forma suficiente para justificar su empleo⁸.

Una reducción de la talla adulta comparada a su predicción de 7 cm (1,2-13,8 cm), en pacientes con predicción de talla adulta ex-

cesiva, puede conseguirse mediante epifisiodesis percutánea bilateral en la rodilla. Este procedimiento normaliza las proporciones corporales.

6. NUTRICIÓN-SOBRENUTRICIÓN (OBESIDAD)

Los niños obesos tienden a incrementar su velocidad de crecimiento, a ser más altos que los niños delgados de su edad y a presentar una maduración esquelética más avanzada. Las niñas presentan pubertad y menarquia precoces. El porcentaje de maduración sexual en varones es variable. Aunque los niños prepuberales obesos sean más altos que los delgados de su edad, no alcanzan una talla adulta alta o excesiva.

Se han descrito anomalías monogénicas que cursan con obesidad, debidas a mutaciones en los genes de leptina, receptor de leptina, POMC, prohormona convertasa 1, factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*), receptor quinasa tirosina (*Trkβ*) y, las más frecuentes entre ellas, por afectación del receptor 4 de melanocortina (*MC4R*)⁹, entre otros.

La talla alta y la velocidad de crecimiento acelerada en estos pacientes están probablemente mediada por la insulina y el IGF-I. En efecto, los niños obesos presentan niveles elevados de IGF-I, a pesar de tener suprimidos sus niveles de GH, comparado a los niños de peso normal y de su misma edad. La hiperinsulinemia es frecuente en pacientes obesos, cursando con niveles séricos disminuidos de IGFBP-1 y elevados de IGF-I libre¹⁰. Por consiguiente, el incremento de la velocidad de crecimiento en los niños obesos es probablemente debido a la hiperinsulinemia y al aumento de los niveles de IGF-I libre.

7. HORMONAL

7.1. Secreción excesiva de GH

7.1.1. Gigantismo hipofisario y acromegalia

El gigantismo se caracteriza por talla alta y alargamiento desproporcionado de las partes acras, las manos y los pies, acompañado de factores faciales anómalos (alargamiento de los arcos supraorbitarios, la nariz, los pabellones auriculares, los labios y los pliegues nasolabiales).

Tanto el gigantismo como la acromegalia pueden deberse a una secreción excesiva de GH, por la existencia de una hiperplasia o un adenoma eosinofílico o cromóforo de la adenohipófisis, la existencia de secreción ectópica de GHRH central, por tumores hipotalámicos (gangliocitomas), o periférica (adenomas pancreáticos y bronquiales)¹¹. Además, en ciertos adenomas y en pacientes con síndrome de McCune-Albright, se detectan mutaciones en el gen *GNAS* (OMIM 139320 y OMIM 174800). En pacientes con complejo de Carney, se aprecian mutaciones en *PRKAR1A* (OMIM 188830). Finalmente, los pacientes con neoplasia endocrina múltiple (*MEN1*) (OMIM 131100), presentan mutaciones en el gen *MEN1*.

El diagnóstico se basa en la demostración de una secreción excesiva de GH, así como en la presencia de un adenoma hipofisario o hiperplasia hipofisaria con alargamiento selar.

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección. Si la secreción de GH no se normaliza, puede recurrirse a la radiación hipofisaria y al tratamiento médico con octreótido (un análogo de somatostatina de acción prolongada [SMS201-995]) o bromocriptina o ambos. El

octreótido, además, puede emplearse preoperatoriamente para disminuir el tamaño del tumor.

Un nuevo tratamiento está basado en el empleo de pegvisomant, antagonista del receptor de GH. Este normaliza los niveles séricos de IGF-I en más del 90% de los pacientes, representando el tratamiento médico más eficaz de la acromegalia, aunque la seguridad a largo plazo, en especial en relación con el crecimiento del tumor hipofisario y la toxicidad hepática, aún deban determinarse.

7.2. Acromegaloidismo

Grupo heterogéneo de alteraciones que afectan a niños y adultos y que se caracteriza por talla alta, crecimiento excesivo y elementos de acromegalia, sin secreción elevada de GH ni IGF-I y sin adenoma hipofisario o hiperplasia.

Las manifestaciones clínicas se asemejan a las que presentan los pacientes con gigantismo y acromegalia con secreción excesiva de GH: talla alta, crecimiento rápido en niños, alargamiento de las partes acras, facies acromegaloide, cefaleas, astenia, hiperhidrosis, artralgias e hipertensión en más de la mitad de los casos. Manifestaciones clínicas menos frecuentes son hipertricosis, parestesia, piel grasienta y maloliente y disfonía.

Aunque infrecuente, se han descrito niños sin exceso de GH con acromegaloidismo.

7.3. Receptores de factores de crecimiento

7.3.1. Trisomía del receptor de IGF-I

Descrita en un número pequeño de niños, se asocia frecuentemente con talla alta y retraso mental. En 2002, Faivre L *et al.*¹² publicaron cua-

tro niños de dos familias no relacionadas, que cursaban con hipercrecimiento y una duplicación terminal del brazo largo del cromosoma 15. En ambos casos, el análisis cromosómico de sus padres mostró una translocación balanceada de 15q26.1-qter. Los estudios moleculares y citogenéticos mostraron tres copias del gen *IGF1R*, lo que sugería que este síndrome de hipercrecimiento podría estar relacionado con un efecto de dosis del gen *IGF1R*, en contraposición a lo que acontece en pacientes con retraso del crecimiento severo con deleción de 15q. Se han descrito con posterioridad, diferentes casos¹³.

7.3.2. Alteraciones de *FGFR3*-síndrome de *CATSHL*

El receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR3*) es un regulador negativo del crecimiento óseo endocondral. Las mutaciones activadoras de *FGFR3* causan una variedad de displasias óseas y síndromes de craneosinostosis, entre los que se incluyen la acondroplasia, la hipocondroplasia, la displasia tanatofórica tipo I y tipo II, el síndrome de acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis *nigricans* (SADDAM) y el síndrome lácrimo-aurículo-dental-digital (LADD).

7.4. Hipertiroidismo

La talla alta se ha observado en muchos niños con hipertiroidismo. Se desconoce aún si las hormonas tiroideas tienen un efecto sinérgico sobre IGF-I para estimular el crecimiento.

El crecimiento se normaliza con el tratamiento del hipertiroidismo.

7.5. Lipodistrofia

Incluye un grupo infrecuente de enfermedades caracterizadas por ausencia generalizada o par-

cial de los depósitos de tejido adiposo, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y diabetes *mellitus* no cetósica. Se han identificado algunas mutaciones en genes en la forma generalizada congénita con un patrón autosómico recesivo, descrito como síndrome de Berardinelli-Seip (BSCL1) en 9q34.3, que codifica 1-acilglicerol-3-fosfato 0-aciltransferasa 2 (AGPAT2), y en 11q13 (BSCL2) que codifica seipina; en la lipodistrofia familiar parcial (tipo Dunnigan) por mutaciones en el gen lamina A (LMNA) en 1q21.2; y en la variante de lipodistrofia familiar parcial por mutaciones en el gen PPAR γ . Observaciones recientes en ratones transgénicos y en humanos han demostrado que la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la diabetes *mellitus* son consecuencia de la ausencia de grasa resultante de la deficiencia de leptina, adiponectina y otras adipoquinas. La leptina desempeña un papel relevante en la ingesta de alimentos, gasto energético y funciones neuroendocrinas.

Los pacientes con lipodistrofia generalizada congénita autosómica recesiva (BSCL) presentan gigantismo, velocidad de crecimiento acelerada, elementos acromegaloides, manos, pies y orejas grandes, mandíbula prominente y edad ósea acelerada. Pueden presentar macrosomía al nacimiento o gigantismo postnatal. La hiperinsulinemia puede ser responsable de hipertrofia muscular, síndrome de ovario poliquístico e incremento del crecimiento. La secreción de GH es normal o baja; sin embargo, la insulina puede activar el receptor de IGF-I, generando el crecimiento acelerado, así como los cambios acromegaloides.

En ausencia de depósitos de tejido adiposo, el exceso de lípidos se acumula en tejidos no adiposos, como hepatocitos, cardiomiocitos,

células esqueléticas o células β . Estas células almacenarán la grasa para su empleo como energía en momentos de necesidad. La esteatosis hepática y los triglicéridos miocelulares se asocian con resistencia a la insulina debido a alteración en la oxidación de los ácidos grasos.

Todos los pacientes con lipodistrofia presentan niveles séricos bajos de leptina y de adiponectina, así como grados variables de resistencia a la insulina¹⁴. Se ha comunicado una gran mejoría en el control glucémico, de la hipertrigliceridemia y de la esteatosis hepática en pacientes tratados con leptina recombinante (0,04 a 0,08 mg/kg/día) durante cuatro meses¹⁵.

7.6. Exceso prepuberal de hormonas sexuales

La secreción prepuberal de andrógenos o estrógenos, con independencia de su causa, es probablemente, la razón más común de velocidad de crecimiento excesiva y de talla alta en la infancia. La pubertad precoz (completa o incompleta, isosexual) cursa con un incremento de la secreción de andrógenos de las glándulas suprarrenales (hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, resistencia periférica a glucocorticoides, tumores) o testicular (tumores de las células de Leydig), o con un incremento en la secreción de estrógenos desde las glándulas suprarrenales o los ovarios (quistes o tumores).

Aunque la talla alta está presente en la infancia, como consecuencia de la edad ósea avanzada, la talla adulta suele ser inferior a la normal si el proceso patológico no es tratado adecuadamente.

Las manifestaciones clínicas de este grupo de enfermedades son distintas.

7.7. Deficiencia o resistencia de hormonas sexuales

7.7.1. Deficiencia permanente de testosterona en el varón y de estrógenos en la mujer

Genera retraso en la maduración esquelética, crecimiento prolongado en el tiempo, talla alta y proporciones eunucoides, con piernas alargadas y disminución de la ratio segmento superior-inferior. Naturalmente, excluyendo los cuadros clínicos de deficiencia de GH, síndrome de Turner u otra enfermedad que afecte el desarrollo del crecimiento normal.

La deficiencia de testosterona en el varón puede ser el resultado de la existencia de deficiencia en gonadotrofinas de diferentes orígenes, alteración en su propia producción o anomalías enzimáticas en la síntesis de testosterona. La deficiencia de células de Leydig o la anorquia son, asimismo, causas de deficiencia de testosterona.

La deficiencia estrogénica en la mujer puede ser el resultado de la existencia de deficiencia de gonadotrofinas, alteración en su propia producción o anomalías enzimáticas en la síntesis de estrógenos (por ejemplo, deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa, deficiencia de aromatasas), o ausencia de ovarios.

En varones con deficiencia de testosterona, para prevenir la ausencia de desarrollo puberal, problemas psicológicos y proporciones eunucoides, debe iniciarse tratamiento con testosterona después de que el paciente alcance una edad ósea de 11 a 12 años. Se prefiere el empleo de inyectables de acción prolongada de ésteres de testosterona (enantato o cipionato). Pueden emplearse diferentes pautas, si bien lo importante consiste en alcanzar un desarrollo

puberal completo en un periodo de 4-5 años, a la misma edad que sus compañeros, alcanzando su potencial genético de talla, sin talla alta ni proporciones eunucoides.

Las formas transdérmicas de testosterona, ya sean parches o geles, están ya disponibles. Aún se precisa de una mayor información sobre las concentraciones de testosterona obtenidas con 2,5 mg de parche o gel en adolescentes jóvenes, así como el efecto sobre la maduración y los cambios puberales antes de recomendarlos.

En mujeres con deficiencia estrogénica, el tratamiento con estrógenos debe iniciarse cuando alcancen una edad ósea de 10-11 años. Inicialmente, debe administrarse una dosis baja de etinil-estradiol (100 ng/kg/día). Como en el caso de los varones, el fundamento radica en que el desarrollo puberal completo se adquiere en un periodo de 4-5 años, alcanzando su talla genética y previniendo las proporciones eunucoides.

7.7.2. Deficiencia de aromatasas-resistencia estrogénica

Recientemente, se han descrito algunos varones y mujeres con deficiencia estrogénica debida a deficiencia de aromatasas por mutaciones en el gen *CYP19* o resistencia estrogénica, como consecuencia de mutaciones en el gen del receptor de estrógenos a (*ERA*).

La deficiencia de aromatasas es rara en el ser humano. Dicha enzima cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos. Los sujetos afectados, en consecuencia, no pueden sintetizar estrógenos. Si el feto carece de actividad aromatasas, el sulfato de dehidroepiandrosterona producido en sus glándulas suprarrenales no puede convertirse

en estrógenos en la placenta, convirtiéndose en testosterona periféricamente y generando virilización del feto y de su madre. Esta virilización se manifiesta como un pseudohermafroditismo en la niña e hirsutismo y acné en la madre.

Hasta la fecha, únicamente se han descrito siete varones y siete mujeres con deficiencia de aromataasa.

Las niñas afectas se diagnostican al nacimiento al presentar pseudohermafroditismo, y pueden presentar quistes ováricos y retraso en la maduración ósea durante la infancia y la adolescencia. En el momento de la pubertad, presentan talla alta, amenorrea primaria, ausencia de desarrollo mamario, virilización e hipogonadismo hipergonadotrófico.

Por el contrario, los varones afectados no muestran datos claros al nacimiento, por lo que son diagnosticados con posterioridad. Los síntomas clínicos, incluyen talla alta, retraso en la maduración esquelética, retraso en el cierre epifisario, dolor óseo, proporciones corporales eunucoides y exceso de adiposidad, al tiempo que presentan alteraciones en el metabolismo lipídico e insulínico. Morishima *et al.*¹⁶ publicaron un varón de 24 años que medía 204 cm y continuaba creciendo, mostrando una edad ósea de 14 años, a pesar de mostrar una pubertad normal y un grado completo de virilización a dicha edad. La densidad mineral ósea se encontraba marcadamente disminuida.

La investigación de este paciente demostró que presentaba una deficiencia severa de aromataasa, debida a una nueva mutación en homocigosis del gen *CYP 19* que codifica la aromataasa P-450. Los niveles plasmáticos de andrógenos y gonadotropinas estaban elevados, mientras que los niveles de estrógenos eran indetectables.

El tratamiento con estrógenos modifica los síntomas en los varones y las mujeres.

Como consecuencia de la ausencia de estrógenos o del efecto estrogénico, el cierre de los cartílagos epifisarios se retrasa extraordinariamente y el periodo de crecimiento se prolonga, alcanzando los pacientes una talla alta excesiva.

Smith *et al.*¹⁷ publicaron el primer caso de resistencia estrogénica en un varón de 28 años que medía 204 cm, que había efectuado un normal desarrollo puberal y se afeitaba regularmente a la edad de 17-18 años. Las concentraciones séricas de testosterona eran normales y el tamaño de sus genitales y su espermatogénesis correspondían a un adulto normal; sin embargo, las epífisis no estaban cerradas y su edad ósea se situaba en torno a los 15 años. Finalmente, su densidad mineral ósea se encontraba marcadamente disminuida. La investigación demostró que presentaba una mutación en el gen *ERα*, responsable de la resistencia estrogénica. Las concentraciones plasmáticas de estrógenos y gonadotropinas se encontraban elevadas.

Este caso clínico, así como los debidos a deficiencia de aromataasa, han demostrado con claridad la función crítica y relevante de los estrógenos en la maduración y el cierre epifisario, el estirón de crecimiento puberal, la regulación de gonadotropinas y la mineralización ósea.

7.8. Otros cuadros clínicos

Puede ser necesario prevenir la inusual talla alta en pacientes con resistencia androgénica completa o incompleta (mujeres XY) y disgenesia gonadal XY (síndrome de Swyer). El tratamiento

preventivo de talla alta, si se desea, será similar al empleado en las niñas altas normales.

Los pacientes con deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa son genéticamente varones (XY) y podrían ser fenotípicamente mujeres, pudiendo no presentar secreción de andrógenos ni estrógenos y, en consecuencia, ausencia de cambios puberales. La edad ósea se encuentra retrasada y el periodo de crecimiento se prolonga. Estos pacientes necesitan estrógenos para proporcionar los cambios puberales y prevenir su talla alta.

7.9. Deficiencia glucocorticoidea familiar (DGF)

Se trata de una enfermedad infrecuente que se hereda con un patrón mendeliano autosómico recesivo de falta de respuesta de las glándulas suprarrenales a la ACTH. La talla alta y la edad ósea avanzada son hallazgos frecuentes. Esta enfermedad cursa con deficiencia glucocorticoidea en presencia de niveles séricos elevados de ACTH, pero con producción normal de mineralocorticoides, excepto, ocasionalmente, en situaciones de estrés. Habitualmente, presentan en la lactancia y en la infancia hiperpigmentación, con electrolitos normales en suero, episodios de hipoglucemia, vómitos y fallo de medro. La edad de comienzo de los síntomas y la severidad clínica de la enfermedad pueden variar entre los casos, sugiriendo que se trata de una enfermedad heterogénea de origen genético. Entre los 50 casos descritos, 18 fallecieron como consecuencia de la enfermedad.

Clark *et al.*¹⁸ publicaron una mutación puntual en la región codificante del gen del receptor de melanocortina 2 (*MC2R*) (cromosoma 18p11.2) en una familia con esta enfermedad. Algunos

casos, no obstante, son homocigotos para la misma mutación y, otros, heterocigotos¹⁹.

Entre el 25 y el 40% de los pacientes con esta enfermedad presentan una mutación con pérdida de función del gen *MC2R*, que codifica el receptor de la proteína acopladora ACTH-G (DGF tipo 1, OMIM 202200).

También se han encontrado mutaciones con pérdida de función en un gen (cromosoma 21q22.1) que codifica la proteína accesoria *MC2R* (*MRAP*) (DGF tipo 2). El gen *MRAP* ayuda en el proceso de “movilidad” del receptor de ACTH desde el retículo endoplásmico a las membranas plasmáticas de las células productoras de glucocorticoides en la zona fasciculada del córtex suprarrenal.

Un tercer cromosoma (8q11.2-q13.2) se ha detectado en otros sujetos con esta enfermedad, habiéndose denominado DGF tipo 3 (OMIM 609197). El gen mutado aún no ha sido identificado, si bien probablemente codifica un producto en relación con la función del receptor de ACTH.

Los niveles séricos basales de cortisol pueden ser normales en algunos pacientes y bajos en otros; sin embargo, la respuesta a la estimulación con ACTH es anormalmente baja.

Los pacientes con mutaciones en gen del receptor de ACTH habitualmente presentan talla alta. El peso y la longitud al nacimiento se sitúan entre los percentiles 75 y 97 y la talla durante la lactancia e infancia precoz se detecta entre +4 a +5,6 DE. No existe ninguna evidencia de secreción excesiva de GH y, los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-1 son normales. La edad ósea se encuentra acelerada. La causa de la talla alta no está suficientemente aclarada.

8. CROMOSOMOPATÍAS

La trisomía X (mujeres 47,XXX), los varones 47,XYY y el cromosoma X frágil constituyen las cromosomopatías numéricas más frecuentes que cursan con talla alta^{20,21}.

9. SÍNDROMES

El síndrome de Marfan (FBN1), el síndrome de Beals (FBN2), la homocistinuria (CBS), el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el hipercrecimiento somático (metilación y silenciamiento de H19), el síndrome de Simpson-Golabi-Be-hmel (SGBS1 y SGBS2), el síndrome PTEN hamartoma (que incluye síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la enfermedad de Cowden y la enfermedad de Lhermitte-Duclos), el síndrome de Partington, el síndrome de Sotos (NSD1), el síndrome de Weaver, la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el síndrome de Nevo y el síndrome de Elejalde conforman las entidades sindrómicas más frecuentes con hipercrecimiento post-natal^{20,22-24}.

Las causas más frecuentes de hipercrecimiento prenatal, quedan reseñadas en la **Tabla 1**, y sus características clínicas se representan en la **Tabla 3**.

CONCLUSIONES

Los cuadros clínicos de hipercrecimiento, ya prenatales, ya posnatales, son complejos y tienen orígenes heterogéneos. Los estudios moleculares están proponiendo explicaciones, al menos parciales, a diferentes entidades sindrómicas cuya causa era ignorada. Clínicamente, pueden expresar una patología florida,

y algunos de ellos pueden cursar con procesos tumorales en el tiempo. El tratamiento hormonal puede emplearse para disminuir la talla adulta, lo que puede suponer un gran alivio para estos pacientes y, en particular, si cursan con anomalías esqueléticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Argente J, Pérez-Jurado LA, Sotos JF. Molecular bases of pathological growth. *J Endocr Genet.* 2000;1(4):179-210.
- De León DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:57-68.
- Stratakis CA, Mastorakos G, Magiakou MA, Pappasiliou EC, Panitsa-Fafli C, Georgiadis E, et al. 24-hour secretion of growth hormone (GH), insulin-like growth factors-I and-II (IGF-I, -II), prolactin (PRL) and thyrotropin (TSH) in young adults of normal and tall stature. *Endocr Res.* 1996;22:261-76.
- Garrone S, Radetti G, Sidoti M, Bozzola M, Minuto F, Barreca A. Increased insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF/IGF-binding protein ratio in prepubertal constitutionally tall children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5455-60.
- Drop SLS, DeWaal WJ, De Munick Keizer-Schrama SMPF. Sex Steroid Treatment of Constitutionally Tall Stature. *Endocr Rev.* 1998;19(5):540-58.
- Sotos JF. Overgrowth—Section I Overgrowth Disorders. *Clin Pediatr.* 1996;35(10):517-29.
- Hernández M, Argente J. Hipercrecimientos. En: Cruz M (ed.). *Tratado de Pediatría 10.ª edición.* Madrid: Ergon; 2011. p. 947-55

8. Noordam C, Van Daalen S, Otten BJ. Treatment of tall stature in boys with somatostatin analogue 201-995: effect on final height. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:253-7.
9. Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescencia. *An Pediatr.* 2011;75:63e1-23.
10. Argente J, Caballo N, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Chowen JA, *et al.* Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity; effect of short-and long-term weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2076-83.
11. Sotos JF. Overgrowth-Section II Hormonal Causes. *Clin Pediatr.* 1996;35:579-90.
12. Faivre L, Gosset P, Cormier-Daire V, Odent S, Amiel J, Giurgea I, *et al.* Overgrowth and trisomy 15q26.1-qter including the IGF1 receptor gene: report of two families and review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(11):699-706.
13. Kant SG, Kriek M, Walenkamp MJ, Hansson KB, van Rhijn A, Clayton-Smith J, *et al.* Tall stature and duplication of the insulin-like growth factor I receptor gene. *Eur J Med Genet.* 2007;50:1-10.
14. Rubio-Cabezas O, Vishwajeet P, Murano I, Sauddek V, Semple RK, Dash S, *et al.* CIDEC is required for optimal energy storage in unilocular white adipocytes in humans. *EMBO Mol Med.* 2009;1:280-87.
15. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, *et al.* Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med.* 2002;346(8):570-8.
16. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3689.
17. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, *et al.* Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med.* 1994;331:1056-61.
18. Clark AJL, McLoughlin L, Grossman A. Familial glucocorticoid deficiency associated with point mutation in the adrenocorticotropin receptor. *Lancet.* 1993;341:461-2.
19. Matsuura H, Shiohara M, Yamano M, Kurata K, Arai F, Koike K. Novel compound heterozygous mutation of the MC2R gene in a patient with familial glucocorticoid deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:1167-70.
20. Sotos JF, Argente J. Postnatal Non-Endocrine Overgrowth. En: Martini L (ed.). *Encyclopedia of Endocrinology and Endocrine Diseases.* Vol. 4. San Diego, CA: Academic Press; 2004. p. 7-24.
21. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, *et al.* Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997;16(1):54-63.
22. Milewicz DM, Grossfeld J, Cao SN, Kielty C, Covitz W, Jewett T. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2373-8.
23. Sotos JF, Argente J. Beckwith-Wiedemann Syndrome. En: Martini L (ed.). *Encyclopedia of Endocrinology and Endocrine Diseases.* Vol. 1. San Diego, CA: Academic Press; 2004. p. 336-40.
24. Opitz JM, Weaver DW, Reynolds JF Jr. The syndromes of Sotos and Weaver: reports and review. *Am J Med Genet.* 1998;79(4):294-304.

