

Talla baja relacionada con alteraciones en la expresión del gen SHOX

Altuera txikia SHOX genearen adierazpenaren alterazioekin lotuta

F.J. Núñez Rodríguez¹, M. García Barcina², C. Fernández Ramos¹

¹Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. ²Unidad de Genética. Hospital Basurto. Bilbao.

Correspondencia: Dr. F.J. Núñez. Servicio de Pediatría-Endocrinología Infantil. Hospital Basurto. Avda. Montevideo, 18. 48013 Bilbao, Vizcaya.
E-mail: f.javier.nunezrodriguez@osakidetza.net

RESUMEN

El crecimiento es un marcador sensible del estado de salud de los niños, siendo su alteración un elemento de preocupación para el niño y los padres y una frecuente causa de consulta.

La evaluación de un crecimiento inadecuado requiere una correcta valoración antropométrica, además del empleo en ocasiones de distintas técnicas que permitan determinar su causa. A pesar de todo ello, a veces no es posible determinar su etiología quedando englobado entonces, en el concepto de talla baja idiopática.

Con el descubrimiento del gen SHOX y sus alteraciones, se ha podido aclarar la etiología de algunas entidades previamente filiadas de idiopáticas.

En este trabajo, presentamos un caso clínico de un niño con una alteración no descrita a nivel de la región PAR 1, en la zona reguladora del gen SHOX, así como una revisión actualizada de la implicación del gen SHOX en la talla baja y de las actuales opciones terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento en su aspecto biológico es un marcador sensible del estado de salud de los niños, siendo la talla final conseguida, el resultado de una compleja interacción de múltiples genes y factores ambientales. De ahí que, cualquier alteración del mismo, se convierte en un motivo de preocupación para el niño y su familia así como, una razón frecuente de consulta médica.

El estudio de un crecimiento inadecuado requiere inicialmente una correcta evaluación somatométrica, además del empleo de distintas técnicas que permitan determinar su causa. No obstante, a pesar de los estudios realizados, en ocasiones, no es posible determinar la misma, siendo diagnosticados de niños con talla baja idiopática.

Es cierto que el desarrollo de ciertos avances tecnológicos van permitiendo des-

cribir la razón etiológica de alteraciones del crecimiento, en niños previamente considerados como portadores de una talla baja idiopática. Esto es lo que ha ocurrido con el descubrimiento del gen SHOX.

En el presente trabajo presentamos el caso clínico de un paciente que, con escasos rasgos fenotípicos, presenta una mutación puntual en PAR 1, en la región aguas abajo adyacentes al gen SHOX, descrita como reguladora de la expresión del mismo.

Se hace revisión actualizada de la implicación del SHOX en la talla baja, así como de las opciones terapéuticas disponibles.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Varón de 13 años y 4 meses que consulta para reevaluación del crecimiento y desarrollo puberal. Estaba siendo valorado en otro centro con el diagnóstico provisional de Talla Baja Familiar.

Se encuentra bien. Come bien (no toma suplementos). Tránsito intestinal normal.

En tratamiento con Budesonida inhalada 200 µg (2-0-0). En los últimos 4 meses, le han puesto 4 viales de testosterona depot 100 mg/vial/mes.

Antecedentes familiares

Madre talla 154,6 cm (-1,17 SDS). Menarquia 13 años. Padre talla 154 cm (-3,6 SDS). Pubertad normal.

Talla abuelos: Maternos: abuelo-abuela 160-170 cm. Paternos: abuelo-abuela: 150-150 cm.

Hermano de 17 años talla: 165 cm (-1,52 SDS).

Antecedentes personales

Embarazo y parto normal. Adaptación neonatal normal P: 3370. L: 45 cm. Resto normal. Asma bronquial de inicio a los 3 meses que ha precisado 4 ingresos.



Figura 1. Aspecto musculoso con discreto acortamiento mesomélico de extremidades.

Exploración física

Talla 138,6 cm (-2,27 SDS), (-1,71 SDS para EO). Peso 42.900 g (-0,3 SDS). IMC: 22,3 Kg/m² (P70)

BEG. Cuello normal. ACP normal. Abdomen normal. Genitales normales testis 5 ml. Pubarquia II. Antebrazo con aparente desviación cubito-radial.

Exámenes complementarios

Aporta estudio realizado en otro centro: 12 años y 5 meses

- Hematimetría: Normal. Bioquímica general y Serie férrica: Normales. AAG: (-). Estudio heces normal.
- TSH 3,09 µu/ml. T4 L. 17,4 pmol/L
- GH basal: 0,1 ng/ml. GH tras Clonidina: 12,2 ng/ml. IGF 1: 118 ng/ml IGFBP3: 4,6 µg/ml
- Edades óseas: Se mantienen con un año de retraso con respecto a edades cronológicas.

A la vista de los rasgos fenotípicos (acortamiento mesomélico de extremida-

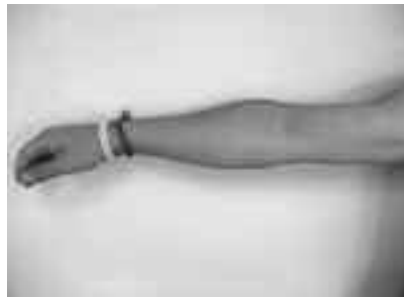


Figura 2. Antebrazo incurvado.



Figura 4. Acortamiento 4º metacarpiano. Subluxación distal de cúbito.

des, aspecto musculoso) y de los hallazgos radiológicos (incurvación del radio, acortamiento 4º metacarpiano), se solicitan estudios complementarios:

- Cariotipo normal. No se observa delección del gen SHOX mediante FISH (sonda MD short stature de Vitro).

Estudio molecular gen SHOX

Delección en heterocigosis de la sonda L501 de la región PAR 1 en el flanco 3' distal del SHOX mediante MLPA. No cambios en la secuencia del gen SHOX.

Evolución

Edad 14 a. y 4 meses: Talla 147,6 cm (-1,91 SDS) (-1,58 SDS) (Peso: 44.700 g).



Figura 3. Radio incurvado.

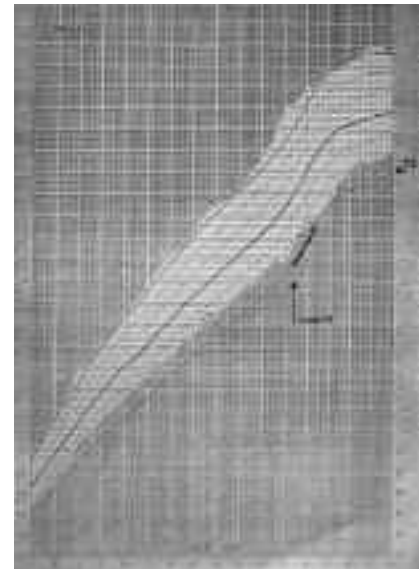


Figura 5. Curva de crecimiento.

Braza: 142,5 cm. SI: 71,6 cm. **SS/SI: 1,06.** Braza/Talla: 0,97. **Talla sentado/Talla: 0,51**

EO: 13 a. y 3 meses. Testes 12 ml. VC último año: 8 cm (-0,6 DE).

Dada la edad del paciente, el estadio de desarrollo puberal y la velocidad de crecimiento del último año, no se contempla terapéutica hormonal.

DISCUSIÓN

Gen SHOX

El gen SHOX descubierto por Rao et al en 1997⁽¹⁾, forma parte de una familia de genes conocidos como homeobox gen, relacionados con la regulación del crecimiento.

TABLA I. SCORE PARA DETECTAR HAPLOINSUFICIENCIA DEL SHOX

Niños y niñas prepúberes		
Items	Criterio	Puntuación
Relación Braza/Talla	< 96,5%	2
Relación Talla sentado/Talla	> 55,5%	2
IMC	> P 50	4
Cúbito valgo	SI	2
Antebrazo corto	SI	3
Incurvación de antebrazo	SI	3
Aparente hipertrofia muscular	SI	3
Luxación del cúbito en el codo	SI	5
Total		24

ESTUDIAR SI PUNTUACIÓN > 4-7

Ya con anterioridad se sospechaba la existencia de una región reguladora del crecimiento en el brazo corto del cromosoma X, cuando Jacob et al 1961, observaron talla baja en mujeres con amenorrea y delección del brazo corto del cromosoma X y no en las que la amenorrea se asociaba a delección del brazo largo del mismo cromosoma. Sospecha que se afianzó cuando Goldman et al 1982, encontraron correlación entre la talla baja y las delecciones del brazo corto del cromosoma X en paciente con S. Turner.

El gen SHOX está situado, en la región pseudoautosómica (PAR 1), de los cromosoma X e Y, a unos 500 kb del telómero del Xp/Yp. Consta de 7 exones⁽²⁾ y produce 2 transcritos de 292 (SHOXa) y 225 (SHOXb) aminoácidos respectivamente⁽¹⁾. Se cree que el SHOXb actuaría modulando negativamente la expresión del SHOXa⁽³⁾.

Recientemente se ha comprobado la existencia próxima al gen SHOX, dentro de la región PAR 1, de una zona reguladora extragénica, cuyas alteraciones dan manifestaciones clínicas indistinguibles de las propias de la haploinsuficiencia del SHOX.

El gen SHOX, codifica un factor de transmisión expresado durante la vida fetal fundamentalmente en los miembros en desarrollo (cúbito, radio, muñeca y huesos

equivalentes de las piernas), así como primero y segundo arcos faríngeos⁽⁴⁾. Estudios recientes demuestran que SHOXa se expresa, aunque a bajo nivel, en múltiples tejidos como músculo esquelético, cardíaco y fibroblastos de médula ósea^(5,6). Esta proteína parece que actúa como represor en la diferenciación de los condrocitos, retardando la fusión de los cartílagos de crecimiento, mostrando en ese sentido un efecto antagónico al efecto madurador de los estrógenos.

Mutaciones en el gen SHOX han sido identificados en el 1-14% de niños con talla baja idiopática^(1,7-11), convirtiéndose las alteraciones de este gen, en la principal causa monogénica de talla baja.

La mayoría de las mutaciones encontradas, son delecciones totales o parciales, lo cual se ha atribuido, a la composición estructural de la región pseudoautosómica que promueve la recombinación, siendo la mayoría de ellas transmitidas por el alelo paterno debido a la alta tasa de recombinación durante el proceso de meiosis⁽¹²⁾.

Manifestaciones clínicas de la haploinsuficiencia del gen SHOX

Dos copias funcionantes del gen SHOX son necesarias para un crecimiento normal.

Existe correlación entre el número de copias del gen SHOX funcionantes y la talla, de manera que una haploinsuficiencia está relacionada con la talla baja, mientras que la poliploidia se asocia con talla alta⁽¹³⁾, aunque recientemente se ha publicado un caso de un paciente con talla baja que presentaba 3 copias del SHOX⁽¹⁴⁾.

La pérdida de una de las copias del gen SHOX por delecciones o mutaciones del mismo o de las regiones que modulan su expresión en heterocigosis, presentan fenotipos variables que van desde la discondrosteosis de Leri-Weill a Talla Baja Idiopática sin rasgos dismórficos. No existe correlación genotipo fenotipo pudiendo tener la misma alteración genética, distinta expresión clínica⁽¹⁵⁾.

Habitualmente, las manifestaciones esqueléticas son más severas en las mujeres, acentuándose durante la pubertad (probablemente por el efecto acelerador de la maduración de los estrógenos)⁽¹⁶⁾. De hecho, el fenotipo habitual de los niños en general y de las niñas prepúberes, es el de Talla Baja Idiopática, mientras que el de las niñas púberes es más el de Leri-Weill.

Se considera que la haploinsuficiencia del gen SHOX, es el responsable de dos tercios de la talla baja en el S. de Turner.

En el aspecto clínico, teniendo en cuenta los órganos diana de expresión del gen SHOX, los rasgos más característicos de su haploinsuficiencia son:

- Acortamiento mesomélico de las extremidades que determina la talla baja.
- Deformidad de Madelung (acortamiento e incurvación del radio con subluxación del extremo distal del cúbito y triangulización del carpo). Cúbito valgo.
- Acortamiento de metacarpianos y/o metatarsianos
- Otras alteraciones como paladar ojival, micrognatia o alteraciones de cuello y orejas.

En el aspecto radiológico, además de las alteraciones anteriormente citadas, podemos observar una acentuación de la estructura trabecular ósea, radiolucencia de los extremos distales de huesos de antebrazo y piernas, así como aumento de la distancia radio-cubital.

Discondrosteosis de Leri-Weill

Displasia ósea de herencia autosómica dominante que afecta aproximadamente a 1/2.000 individuos con predominio en mujeres⁽¹⁷⁾ y que se caracteriza por talla baja desproporcionada (no siempre evidente en la simple observación clínica, por lo que puede ser necesario medir los segmentos corporales para su reconocimiento), con acortamiento mesomélico de los miembros, asociando como característica específica la deformidad de Madelung.

La expresión fenotípica es variable siendo la talla baja un hallazgo habitual, aunque hasta en el 50% de los pacientes puede encontrarse en los límites de la normalidad. Mumms et al, estudiaron la pérdida de talla de los individuos afectados de haploinsuficiencia del gen SHOX con respecto a sus familiares y población estándar concluyendo que tanto al nacimiento como a lo largo de la infancia, existía una pérdida de talla de -2,1 SDS, siendo al final del crecimiento de -2,4 SDS (14,4 cm) en mujeres y de -0,8 SDS (5,3 cm) en varones⁽¹⁸⁾. La presencia de altura normal durante la infancia en hijos de afectados, no asegura la consecución de talla normal de adulto dado que las manifestaciones pueden hacerse evidentes en el periodo puberal.

Mutaciones o deleciones del SHOX se encuentran en el 77% (56-100%) de los individuos con S. de Leri-Weill, habiéndose comunicado microdeleciones o mutaciones puntuales en la región PAR 1 (región reguladora) con SHOX íntegro⁽¹⁹⁾ que explicarían las alteraciones fenotípicas de estos pacientes.

Talla baja idiopática

Individuos con talla inferior a 2 SDS para la edad, sexo y grupo de población, en los que se han descartado alteraciones endocrinas, metabólicas o de otra índole, que pueden determinar una alteración del crecimiento⁽²⁰⁾.

La haploinsuficiencia aislada del gen SHOX se ha encontrado en el 1-14% de los niños con talla baja idiopática sin alteraciones fenotípicas^(1,11).

Rappold et al, en un estudio reciente que incluía 1.534 niños con TBI, encontraron una frecuencia de mutaciones del 2,2%. No observaron diferencias en cuanto a la desviación de la talla (-2,6 DE) entre los portadores de alteración del gen SHOX y los no portadores, pero si en la existencia de algún rasgo fenotípico en los portadores de la alteración, cuando el estudio del paciente era exhaustivo⁽⁷⁾. Los autores han desarrollado un sistema de puntuación para identificar aquellos sujetos con mayor riesgo de presentar la haploinsuficiencia en el periodo prepuberal.

Manifestaciones clínicas de la deficiencia en homocigosis o heterocigosis compuesta del gen SHOX

Displasia mesomélica de Langer

Caracterizada por Langer en 1967⁽²¹⁾. Corresponde a la deficiencia en homocigosis o heterocigosis compuesta de gen SHOX, la forma más severa de insuficiencia del gen, dando un fenotipo de hipocrecimiento mesomélico muy severo, con hipoplasia o aplasia de cúbito y peroné, que suele ser más intenso en piernas que en antebrazos. La facies suele ser normal salvo que asocie hipoplasia mandibular (hallazgo no constante) y la inteligencia normal. No se han descrito alteraciones viscerales y si un caso asociado a disgenesia gonadal mixta⁽²²⁾.

Los padres, en general, tienen talla baja y rasgos clínicos y radiológicos de discondrosteosis de Leri-Weill.

Opciones terapéuticas

Se pueden considerar dos opciones terapéuticas:

- Hormona de crecimiento.
- Hormona de crecimiento y análogos de GnRH.

Hormona de crecimiento

Tomando como referencia la efectividad y seguridad del empleo de hormona de crecimiento en el S. de Turner, se ha utilizado en la haploinsuficiencia del gen SHOX. Blum WF et al en un estudio multicéntrico, randomizado y controlado que incluía a 52 individuos afectados de alteración a nivel del gen SHOX, ha demostrado al menos durante la duración del mismo que fue de 2 años, la efectividad del tratamiento con GH (a dosis de 50 µg/Kg/día), sobre la talla y velocidad de crecimiento en la misma magnitud que la referida en el S. de Turner. La respuesta fue similar en niños con fenotipo Leri-Weill como en los de TBI⁽²³⁾. Este estudio sirvió de referencia para la aprobación de esta nueva indicación por parte de la FDA y EMA.

Análogos de la GnRH

Teniendo en consideración la mayor afectación de las niñas especialmente en el caso de maduración temprana, se especula que una inhibición del efecto estrogénico por medio de los análogos de la GnRh, podrían alargar el periodo de crecimiento y, en consecuencia, atenuar las alteraciones esqueléticas.

Scalco RC et al. recientemente han publicado un trabajo donde, sobre una muestra de 10 pacientes, 5 de ellos tratados con rhGH + GnRHa y los otros 5 de control, encontraron en 4 de los tratados, una mejoría en la talla de $0,6 \pm 0,4$ SDS (0,0-1,1) mientras que los no tratados perdieron durante la pubertad $-1,2 \pm 0,4$ SDS (-0,8 a -1,8). La duración del tratamiento fue de 2 a 5 años y la pubertad se completó con normalidad tras la suspensión del mismo⁽²⁴⁾.

Habida cuenta que la expresión fenotípica de las alteraciones en SHOX es superponible a la de las variaciones de la región reguladora, podemos deducir que las opciones terapéuticas hoy restringidas a la alteración específica del SHOX, podrían extenderse a las alteraciones en su región reguladora.

No obstante, dadas las limitaciones de los estudios, serán necesarios nuevos trabajos que confirmen la eficacia y seguridad de los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

- 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: 54-63.
- Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX: growth, Leri-weill and Turner syndromes. *Trends Endocrinol Metab.* 2000; 11: 227-30
- Rao E, Blaschke RJ, Marchini A, Niesler B, Burnett M, Rappold GA. The Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator. *Hum Mol Genet.* 2001; 10: 3083-91.
- Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 695-702.
- Marchini A, Marttila T, Winter A, Caldeira S, Malanchi I, Blaschke RJ, et al. The short stature homeodomain protein SHOX induces cellular growth arrest and apoptosis and is expressed in human growth plate chondrocytes. *J Biol Chem.* 2004; 279: 37103-14.
- Munns CJ, Haase HR, Crowther LM, Hayes MT, Blaschke R, Rappold G, et al. Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4130-5.
- Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007; 44: 306-13.
- Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, Heinrich U, Vlachopapadoupoulou E, Reinehr T, Kazumichi O, Ogata T. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1402-6.
- Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4891-6.
- Jorge AA, Souza SC, Nishi MY, Billerbeck AE, Liborio DC, Kim CA, et al. SHOX mutations in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66: 130-5.
- Huber C, Rosilio M, Mummich A, Corier-Daire V, The French SHOX GeNeSIS Module. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature. *J Med Genet.* 2006; 46: 735-739.
- Lien S, Szyda J, Schechinger B et al. Evidence for heterogeneity in recombination in the human pseudoautosomal region: high resolution analysis by sperm typing and radiation-hybrid mapping. *Am J Hum Genet.* 2000; 66: 557-66.
- Ogata T, Matsuo N, Nishimura G. SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status. *J Med Genet.* 2001; 38: 1-6.
- Lughetti L, Capone L, Elsedfy H, Bertorelli R, Predieri B, Bruzzi P, Forabosco A, El Kholly M. Unexpected phenotype in a boy with trisomy of the SHOX gene. *J Ped endocrinol.* 2010; 23(1-2): 159-69
- Schiller S, Spranger S, Schechinger B, Fukami M, Merker S, Drop SL, et al. Phenotypic variation and genetic heterogeneity in Leri-Weill syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8: 54-62.
- Fukami M, Nishi Y, Hasegawa Y, Miyoshi Y, Okabe T, Haga N, et al. Statural growth in 31 Japanese patients with SHOX haploinsufficiency: support for a disadvantageous effect of gonadal estrogens. *Endocr J.* 2004; 51: 197-200
- Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1988. p. 388-91.
- Mumms CFJ, Glass IA, Flanagan S, Hayes M, Williams B, Berry M, et al. Familial growth and skeletal features associated with SHOX haploinsufficiency. *J Ped Endocrinol Metab.* 2003; 16(7): 987-996
- Benito-Sanz S, Thomas NS, Huber C, Gorbenko del Blanco D, Aza-Carmona M, Crolla JA, Maloney V, Rappold G, Argente J, Campos-Barros A, Cormier-Daire V, Heath KE. A novel class of Pseudoautosomal region 1 deletions downstream of SHOX is associated with Leri-Weill dyschondrosteosis. *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 533-44.
- Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res.* 1996; 45 Suppl 2: 64.
- Langer LO. Mesomelic dwarfism of the hypoplastic ulna, fibula, mandible type. *Radiology.* 1967; 89: 654-60. [Medline]
- Ruiz Gómez MJ, Martínez González M, Machín Jiménez AR, Fernández Villahoz AL. Enanismo mesomélico tipo Langer asociado a disgenesia gonadal mixta (Shoval) con cariotipo 46 XY/45X. *An Esp Ped.* 1979; 12: 897-904.
- Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA et al. SHOX Study Group. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 219-228.
- Scalco RC, Melo SS, Pugliese-Pires PN, Funari M, Nishi MY, Arnhold I, Mendonca B, Jorge A. Effectiveness of the Combined Recombinant Human Growth Hormone and Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Therapy in Pubertal Patients with Short Stature due to SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 328-332.
- Baixa Estatura por Haploinsuficiência do Gene SHOX: do Diagnóstico ao Tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(5): 765-773.