

Alteración del gen SHOX: una causa frecuente de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo

Nelsis Guerrero-Lugo^a, María Yamina Romero-Barzola^b y Lucía Sierra-Santos^{c,d}

^a Médico residente de Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud Doctor Castroviejo. Madrid (España).

^b Médico residente de Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud Barrio del Pilar. Madrid (España).

^c Médico de Familia. Centro de Salud de Manzanares el Real – Consultorio Local de El Boalo. Madrid (España).

^d Grupo de Trabajo de Genética y Enfermedades Raras de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.

Correspondencia:
María Yamina Romero Barzola. Centro de Salud Barrio del Pilar. C/ Finiesterre, 18. C.P. 28029 – Madrid (España).

Correo electrónico:
mariyasrb1603@gmail.com

Recibido el 28 de diciembre de 2017.
Aceptado para su publicación el 10 de marzo de 2018.

Este artículo de Revista Clínica de Medicina de Familia se encuentra disponible bajo la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional (by-nc-nd).



RESUMEN

El crecimiento es un proceso multifactorial y complejo determinado genéticamente. En los últimos años se han descrito un número creciente de genes implicados en la etiología de la talla baja, uno de ellos es el gen SHOX (*Short Stature Homeobox*), localizado en los brazos cortos de los cromosomas X e Y, responsable del crecimiento longitudinal y cuya alteración (déficit) ha sido relacionada con la talla baja en el síndrome de Turner. En este artículo presentamos 3 casos con alteración en el gen SHOX, pertenecientes a una misma familia heterocigótica, sospechados en Atención Primaria.

PALABRAS CLAVE: Proteína SHOX. Trastornos del Crecimiento. Retraso estaturoponderal

ABSTRACT

SHOX gene alteration: a frequent cause of constitutional delay of growth and development

Growth is a multifactorial and complex process which is genetically determined. In recent years a growing number of genes involved in the etiology of short stature have been described, one of which is the SHOX gene (*Short Stature Homeobox*), located on the short arms of the X and Y chromosomes, responsible for longitudinal growth, and whose alteration (deficit) has been related to short stature in Turner syndrome. In this article, we present 3 cases with alteration in the SHOX gene, belonging to the same heterozygous family, suspected in Primary Care.

KEY WORDS: SHOX Protein. Growth Disorders. Failure to Thrive.

INTRODUCCIÓN

El gen SHOX (*Short Stature Homeobox*) está localizado en el brazo corto de los cromosomas X e Y (PAR1) y se necesitan dos copias activas de éste para un crecimiento normal. En 1997 se describió la relación entre las deleciones del gen SHOX y la talla baja idiopática¹. La clínica es dosis dependiente, es decir, en función de la cantidad del material genético alterado, el espectro y la gravedad pueden variar. Algunos de estos pacientes pueden presentar solo talla baja; otros, alteraciones radiológicas características de la discondrosteosis de Léri-Weill, existiendo además formas graves como la displasia mesomélica de Langer, en la que existe alteración de los dos alelos del gen SHOX².

CASO CLÍNICO

Caso 1

Varón de 14 años en el que se observa, durante una revisión, descenso en los percentiles de peso y talla (Figura 1). Recibe una alimentación equilibrada y realiza actividad física 3 veces por semana. Nació a término, de padres no consanguíneos, con peso y talla adecuados para la edad gestacional. No presenta antecedentes personales ni familiares de importancia, con vacunación según el calendario de la comunidad de Madrid y desarrollo psicomotor normal. Al examen físico: peso de 42,5 Kg y talla 156 cm. Se le realiza analítica completa (hemograma, perfiles hepáticos, renales y tiroideos, inmunoglobulinas y proteinograma) sin hallarse alteración. La radiografía de muñeca muestra una edad ósea correspondiente a 12,5 años (retrasada) y

se observa una morfología no habitual de la epífisis del cúbito y del radio (Figura 2). Es derivado a la consulta de endocrinología pediátrica donde se le realiza estudio genético y se detecta una delección

en heterocigosis de la región PAR1 en el flanco 3' distal de SHOX. Se sugiere estudio de los padres y hermanos del paciente para consejo genético.

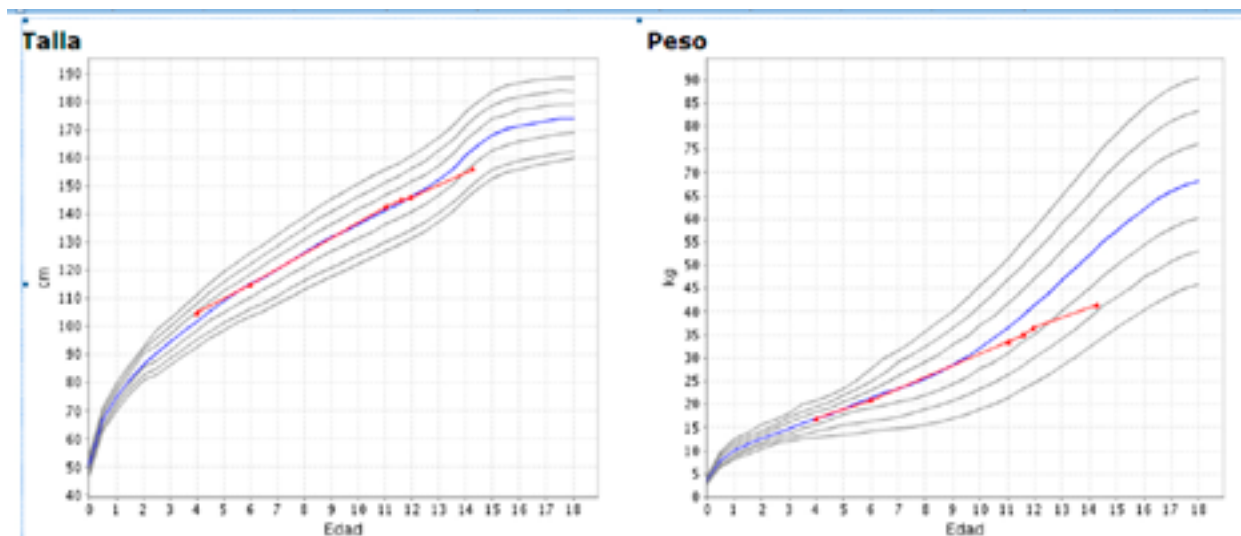


Figura 1. Percentiles de talla y peso del caso 1, donde se observa un descenso llamativo



Figura 2. Radiografía de muñeca del paciente del caso 1, donde se observa adelgazamiento de la porción medial de la epífisis del cúbito y del radio

Caso 2

Varón de 13 años sin antecedentes personales de importancia. Acude a la consulta porque a su hermano le han realizado el diagnóstico de delección del gen SHOX. Sus percentiles de peso y talla señalan estancamiento de sus curvas (Figura 3). Se le solicita analítica similar a la de su familiar sin hallarse alteraciones. En la radiografía de muñeca se observa una edad ósea correspondiente a su edad. En el estudio genético se detecta delección del PAR 1 de 47,5 Kb.

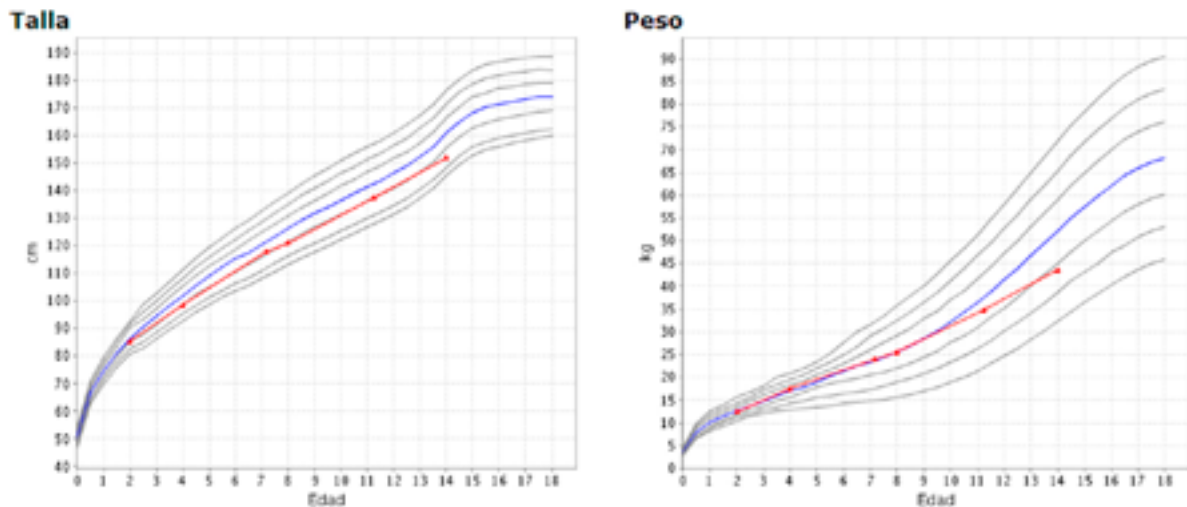


Figura 3. Percentiles de talla y peso del caso 2

Caso 3

Mujer de 51 años con antecedentes personales de hipodontia (ausencia de dientes caninos definitivos) e hipertrofia gemelar. Presenta el antecedente familiar de dos hijos diagnosticados de delección del gen SHOX. No se encuentra alteración en la batería analítica que se le realiza y en el estudio radiológico de la muñeca se observa una anomalía compatible con la deformidad de Madelung (Figura 4).



Figura 4. Radiografía de muñeca de la paciente del caso 3, donde se observa deformidad del carpo y radio medio-distal con incurvación y remodelado de la cortical medial, compatible con la deformidad de Madelung

DISCUSIÓN

La deficiencia del gen SHOX es causa frecuente de talla baja en niños con talla baja idiopática (2-15 %)³,⁴. La ausencia parcial o total de uno de los cromosomas sexuales está implicado en la talla baja junto con otras anomalías genéticas, por lo que está involucrada en un 50-90 % de los afectados con el síndrome de discodrosteosis de Leri-Well y casi en el 100 % de las pacientes con síndrome de Turner⁴. Esto se debe a las funciones que cumple este gen en la represión de la diferenciación de los condrocitos retardando la fusión de los cartílagos de crecimiento, por lo que su alteración acelera la fusión del cartílago epifisiario y desencadena una detención prematura del crecimiento⁵. También se ha descrito su relación con anomalías esqueléticas de los síndromes mencionados. Una ausencia total provoca la displasia grave observada en la displasia mesomelia de Langer⁶. El fenotipo es variable debido a las relaciones complejas del proceso del crecimiento; el efecto es dosis-dependiente de la cantidad de material genético afectado y en algunos pacientes sólo se puede observar grados ligeros de desproporción corporal (acortamiento de miembros), *cubitus valgus* o la deformidad de Madelung (configuración triangular del carpo con inclinación cubital de la epífisis distal del radio)⁷.

El estudio de este gen entra dentro del proceso diagnóstico de la talla baja, en el cual se realiza una adecuada anamnesis, un examen físico exhaustivo, confección de las curvas de crecimiento (peso, talla, etc.) y una analítica orientada en función de los hallazgos. Una estatura baja con signos dismórficos tiene una alta sospecha de esta alteración, por lo que estaría indicado descartar el déficit del gen SHOX⁴. Es importante el diagnóstico preciso de esta anomalía porque permite establecer una estrategia terapéutica adecuada en pacientes con talla baja.

Se ha visto que la administración de la hormona de crecimiento (GnRh) puede incrementar la velocidad de crecimiento longitudinal y aumentar la talla final. Este tratamiento estará indicado siempre que el paciente sea mayor de dos años de edad y presente un retraso de crecimiento⁸,⁹. El déficit del gen SHOX es una de las indicaciones para el uso de GnRh en nuestro país.

El caso 1 es gen SHOX positivo con una edad ósea retrasada pero aún en percentiles adecuados para su edad, por lo que no se considera necesario el tratamiento hormonal. El caso 2 presenta una edad ósea adecuada para su edad y el caso 3, que presenta signos dismórficos (alteración de Madelung),

aún está en estudio del gen SHOX; sin embargo, aunque el resultado fuera positivo no se indicaría el uso de GnRh porque es una mujer adulta que ya alcanzó su talla final.

La importancia de esta patología en Atención Primaria radica en que la talla baja es un motivo frecuente de consulta y este diagnóstico no debe pasar por alto, más aún cuando se acompaña de alteraciones dismórficas (tejido conectivo y óseo) y por el asesoramiento genético, ya que los portadores heterocigotos de esta alteración pueden, o no, tener alteración del crecimiento que se puede prevenir en sus descendientes y tratar en caso que sea necesario. Además en homocigosis esta alteración puede producir malformaciones más graves y un severo déficit de crecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr.* 2011; 75 (2): 81-9.
3. Sandberg ES, Calikoglu AS, Loechner KJ, Snyder LL. Short stature homeobox-containing haploinsufficiency in seven siblings with short stature. *Case Rep Endocrinol.* 2017; 2017: 7287351.
4. Dávid A, Butz H, Halász Z, Török D, Nyirő G, Muzsnai A et al. The prevalence of SHOX gene deletion in children with idiopathic short stature. A multicentric study. *Orv Hetilap.* 2017; 158 (34): 1351-6.
5. Blaschke RJ, Töpfer C, Marchini A, Steinbeisser H, Janssen JW, Rappold GA. Transcriptional and translational regulation of the Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX. *J Biol Chem.* 2003; 278 (48): 47820-6.
6. Jorge AA, Souza SC, Nishi MY, Billerbeck AE, Libório DC, Kim CA et al. SHOX mutations in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66 (1): 130-5.
7. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M et al. 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 (3): 1402-6.
8. Benabbad I, Rosilio M, Child CJ, Carel JC, Ross JL, Deal CL et al. Safety outcomes and near-adult height gain of growth hormone-treated children with SHOX deficiency: data from an observational study and a clinical trial. *Horm Res Paediatr.* 2017; 87 (1): 42-50.
9. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (8): E1383-92.