

TALLAS BAJAS DISARMÓNICAS

Presente y futuro en el tratamiento de la talla baja disarmónica

Lidia Castro-Feijóo¹, Lourdes Loidi², Paloma Cabanas¹, Manuel Pombo¹, Jesús Barreiro¹

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña (España)

²Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela, A Coruña (España)

Resumen

El paciente con talla baja constituye un reto diagnóstico y terapéutico. De hecho, sólo en un pequeño porcentaje de casos se utilizan tratamientos específicos para la estimulación del crecimiento. En la talla baja disarmónica la estrategia terapéutica es aún más compleja, sobre todo si tomamos en cuenta la diversidad de todas ellas, la etiopatogenia y los escasos recursos terapéuticos con los que se cuenta actualmente para mejorar el pronóstico de crecimiento. Actualmente solo está autorizado el uso de la hormona de crecimiento en la deficiencia de SHOX. En otras displasias óseas como hipocondroplasia, acondroplasia, osteogénesis imperfecta, entre otras, se ha utilizado en series pequeñas con resultados variables. No obstante el futuro en el tratamiento médico en las displasias esqueléticas pasa por proyectos diseñados en base al conocimiento del gen afectado. FGFR3, por ejemplo, es un interesante candidato para el diseño de dianas terapéuticas.

Palabras clave: Talla baja, displasia esquelética, tratamiento, cirugía, hormona de crecimiento, SHOX, FGFR3

Abstract

Short stature patients represent a challenge for both their diagnosis and their therapy. In fact, the specific treatment for growth stimulation is only used in a small percentage of cases. In the case of disharmonic short stature, the therapy becomes even more complicated due to the great variability in their presentation and in their etiopathogeny. Currently, the use of growth hormone is just permitted in patients with SHOX deficiency. The growth hormone has been used for the treatment of small series of patients with other skeletal dysplasias, like hypochondroplasia, achondroplasia and osteogenesis imperfecta among others, with variable results. Anyhow,

the future for the treatment of skeletal dysplasias is linked to the knowledge of the affected genes, for instance, FGFR3 is a very interesting target for designing new therapies.

Key Words: Short stature, skeletal dysplasia, treatment, surgery, Growth hormone, SHOX, FGFR3

La talla baja de tipo desproporcionado o talla baja disarmónica es en general consecuencia de alteraciones en el sistema esquelético. Tradicionalmente clasificadas en osteodisplasias que se asocian a alteraciones primarias en la consistencia e integridad del hueso y en condrodiasplasias relacionadas a anomalías primarias del hueso y del cartílago. Actualmente se diferencian más de 300 formas clínicas por el fenotipo, las características radiológicas y la forma de herencia. Las displasias óseas, en su conjunto, tienen una incidencia de 1:4.100 al momento del nacimiento. Habitualmente el fenotipo de estos pacientes está caracterizado por talla baja, en ocasiones extrema, una historia familiar muy evocadora, proporciones corporales anormales y alteraciones de las extremidades y del tronco. También podemos encontrar displasias con fenotipos menos graves; de hecho es posible que dentro de la denominada talla baja idiopática estén incluidos algunos casos de displasia ósea con fenotipos leves difíciles de identificar.

El diagnóstico suele efectuarse luego del nacimiento, aunque con las técnicas actuales de seguimiento de la madre gestante ya se pueden encontrar alteraciones sugerentes de displasia ósea intraútero. En ocasiones puede tardarse en reconocerlas, ya que las alteraciones óseas se presentan evolutivamente durante el crecimiento y desarrollo del niño siendo a veces difíciles de identificar, particularmente antes de la pubertad cuando las desproporciones son menos obvias.

El diagnóstico clínico requiere experiencia en el estudio de las tallas bajas disarmónicas, debido a que los datos para su identificación pueden ser sutiles y de aparición evolutiva. No obstante sería recomendable que en la práctica clínica habitual, en el estudio del niño con talla baja, se realizase un estudio auxológico completo que incluya una cuidadosa medida de los segmentos corporales. Reservando el estudio radiológico óseo a aquellos casos en los que una vez realizado el análisis antropométrico se sospechen estas entidades.

La nomenclatura internacional de las enfermedades óseas constitucionales, en su última revisión, propone una clasificación que incorpora, además, datos del diagnóstico molecular. Como en otras áreas de la Endocrinología Pediátrica los avances en genética como recurso diagnóstico han significado un avance importante para la identificación etiológica. En las displasias óseas este conocimiento en un futuro probablemente favorecerá no solo una terapia dirigida, si no el desarrollo de alternativas terapéuticas para su tratamiento.

El presente y futuro en el abordaje terapéutico de las displasias óseas: El paciente con talla baja constituye un reto diagnóstico y terapéutico. De hecho, sólo en un pequeño porcentaje de casos se utilizan tratamientos específicos para la estimulación del crecimiento. En la talla baja disarmónica la estrategia terapéutica es aún más compleja, sobre todo si tomamos en cuenta la diversidad de todas ellas, la etiopatogenia y los escasos recursos terapéuticos con los que se cuenta actualmente para mejorar su pronóstico de crecimiento.

En algunos casos seleccionados de talla baja disarmónica se valora el tratamiento quirúrgico, este tipo de intervención está reservado a algunos tipos de displasia ósea y consiste en la elongación ósea, especialmente de fémur, tibia y húmero. Su finalidad es mejorar la talla, las proporciones corporales y la corrección de deformidades. Debe realizarse en unidades especializadas preferentemente con experiencia; ya que es un proceso complejo, de larga duración y no exento de complicaciones.

En cuanto al tratamiento médico los recursos con los que se cuenta para mejorar la talla de estos pacientes son, como se ha comentado, escasos y de eficacia discutible.

En el grupo de las displasias óseas, solo existe autorización para el uso de hormona de crecimiento (tabla) en la discondrosteosis de Leri Weill y cuando se encuentra alteración en el gen *SHOX*. Estos pacientes se caracterizan por hipocrecimiento mesomélico, cubitus valgo, paladar ojival, cuello corto y deformidad de Madelung; alteración ósea que se caracteriza por acortamiento e incurvación

del radio, subluxación dorsal del extremo distal del cúbito, triangularización de los huesos del carpo. Las manifestaciones clínicas son más acusadas en el sexo femenino, especialmente a partir de la pubertad. No obstante existe en este cuadro una gran variabilidad fenotípica, la talla adulta suele estar alrededor de 145 cm en la mujer y 155 en el varón. Las mutaciones o deleciones en homocigosis en el gen *SHOX* ocasionan un cuadro de mayor gravedad, la displasia mesomélica de Langer, con una importante afectación de la talla. El tratamiento con hormona de crecimiento en el paciente con deficiencia de *SHOX* ha mostrado en diferentes estudios su eficacia y seguridad.

El uso de la hormona de crecimiento ha sido estudiado también en otras displasias óseas, en series de casos pequeñas y heterogéneas con resultados disímiles dependientes del tipo de displasia, de la edad de inicio de tratamiento, sexo y duración del tratamiento, entre otros aspectos. En el paciente con acondroplasia se ha observado que podría haber una ganancia transitoria en la velocidad de crecimiento que no condiciona a la larga mejoría en la talla adulta. Recientemente Pinto y col, presentaron los resultados de un interesante estudio en pacientes con hipocondroplasia tratados con hormona de crecimiento en el que concluyen que el tratamiento, a pesar de la variabilidad entre pacientes, mostró una buena tolerancia y una mejoría, aunque modesta, en el crecimiento luego de tres años de seguimiento, especialmente cuando el tratamiento fue iniciado precozmente. En general las publicaciones sobre los beneficios de la hormona de crecimiento en el tratamiento del niño con displasia ósea muestran resultados diversos. Se requerirán estudios adicionales e incluso tener una mejor caracterización de los patrones de crecimiento de este tipo de pacientes para obtener conclusiones. Estudios prospectivos, colaborativos con la participación de diferentes centros permitirían obtener un número suficiente de pacientes para estudiar la eficacia y seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento. De manera similar a como se han realizado los diferentes ensayos clínicos y estudios que avalan el uso, seguridad y eficacia del tratamiento con rhGH en el paciente con deficiencia de *SHOX*.

No obstante, el futuro terapéutico en las displasias esqueléticas pasa por proyectos diseñados en base al conocimiento del gen afectado. FGFR3, por ejemplo, es un interesante candidato para el diseño de dianas terapéuticas basadas en la reducción de su producción excesiva. Este planteamiento abre posibilidades terapéuticas para normalizar el crecimiento del hueso en la acondroplasia, que incluye estrategias para interferir con síntesis de FGFR3, bloquear su activación, la inhibición de su actividad tirosina quinasa, la promoción de su degradación

Tabla 1. Indicaciones para el uso de la hormona de crecimiento.

INDICACIONES Y DOSIS APROBADAS PARA SU USO EN EUROPA	
Indicación	Dosis
Déficit de hormona de Crecimiento	0,025-0,035 mg/kg/día
Síndrome de Turner	1,4 mg/m ² SC/día
Insuficiencia renal crónica	0,045-0,050 mg/kg/día
Síndrome de Prader-Willi	1,0 mg/m ² SC/día
Pequeño para edad gestacional	0,035-0,067 mg/Kg/día
Deficiencia de crecimiento debida a alteración en el gen SHOX	0,045-0,050 mg/kg/día
OTRAS INDICACIONES APROBADAS POR LA FDA (<i>Food and Drug Administration</i>), USA	
<ul style="list-style-type: none"> • SIDA (aprobado en 1996) • Talla baja idiopática (aprobado en 2003) • Síndrome de intestino corto (aprobado en 2004) • Síndrome de Noonan (aprobado en 2007) 	

y antagonizar señales aguas abajo. De tal manera que se podría en esta vía de señalización plantear diferentes modelos para la intervención terapéutica: inhibidores químicos para reducir la actividad tirosina quinasa de FGFR3, anticuerpos para bloquear la activación del receptor, péptido natriurético (CNP), RNAi para reducir la producción de FGFR3, inhibidores Hsp90 para inducir la degradación del receptor activado y agentes que afecten la señalización nuclear directa de FGFR3.

Referencias Bibliográficas

1. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res.* 2009;72:206-17.
2. Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, et al. Controversies in the Definition and Treatment of Idiopathic Short Stature (ISS). *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1:105-15
3. Krakow D, Rimoin DL. The skeletal displasias. *Genet Med.* 2010;12:327-41.
4. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nomenclature and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet.* 2011;155A(5):943-68.
5. Manuel Bueno, Gloria Bueno, Antonio Luis Bueno. Displasias esqueléticas. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo ed. McGraw-Hill/Interamericana. Madrid. 2009; 222-238.
6. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:573-9.
7. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr.* 2011; 75:81-9.
8. Salmon-Musial A-S, Rosilio M, David M, et al. Clinical and radiological characteristics of 22 children with SHOX anomalies and familial short stature suggestive of Léri-Weill dyschondrosteosis. *Horm Res Paediatr* 2011; 76;178-185.
9. Benito-Sanz S, Simon Thomas N, Huber C, et al. A novel class of pseudoautosomal region 1 deletions downstream of SHOX is associated with Léri-Weill dyschondrosteosis. *Am J Hum Genet* 2005;77: 533-544.
10. Kanazawa H, Tanaka H, Inoue M, et al. Efficacy of growth hormone therapy for patients with skeletal dysplasia. *J Bone Mineral Metab* 2003; 21 307-310
11. Kemp SF, Frindik JP. Emerging options in growth hormone therapy: an update. *Drug Des Devel Ther.* 2011; 5:411-9

12. Ranke MB, Lindberg A, Mullis PE, et al. Towards optimal treatment with growth hormone in short children and adolescents: evidence and theses. *Horm Res Paediatr.* 2013;79 (2):51-67
13. Carel JC, Butler G. Safety of recombinant human growth hormone. En Hindmarsh PC (Ed): *Current Indications for Growth Hormone Therapy*; ed 2. Endc Dev. Basel, Karger, 2010, vol 18. 40-54
14. Iughetti L, Vannelli S, Street ME, et al. Impaired GH secretion in patients with SHOX deficiency and efficacy of recombinant human GH therapy. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78 (5-6):279-87.
15. Hintz RL. SHOX mutations. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002;3(4):363-7
16. Regelman M, Papaport R. Growth hormone treatment in patients with Hypochondroplasia. *Horm Res Paediatr* 2014; 82; 353-354.
17. Pinto G, Cormier-Daire, Le Merrer M, et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with hypochondroplasia: Comparison with an historical cohort. *Horm Res Paediatr* 2014; 82:355-363
18. Laederich M B, Horton W A, FGFR3 targeting strategies for achondroplasia. *Expert Rev. Mol. Med.* 2012 Vol.14, e11, doi:10.1017/erm.2012.4