

## CRECIMIENTO

# Tratamiento con GH en alteraciones del gen *SHOX*

Ana Coral Barreda-Bonis, Isabel González Casado

*Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid*

## Resumen

Las alteraciones del gen *SHOX* son la causa monogénica más frecuente de talla baja con una prevalencia estimada entre 1/2.000-4.000 personas en población general, siendo así más frecuentes que el defecto en GH o síndrome de Turner. Su detección puede ser difícil en los primeros años de vida debido a la poca manifestación de la desproporción. El diagnóstico precoz de estos trastornos puede suponer un beneficio potencial de talla al ser candidatos a tratamiento con GH. A pesar de ser pocos los estudios con una serie amplia de casos tratados, la mayoría de los autores coinciden en una mejoría en la talla de estos pacientes, con mínimos efectos secundarios. Este artículo se centrará en la revisión de los principales estudios realizados hasta la fecha en relación al tratamiento con GH en alteraciones de gen *SHOX*, evaluando el impacto en la talla además de repercusión en la desproporción, deformidad de Madelung y posibles efectos secundarios. Así mismo, previamente se realizará una breve descripción de los hallazgos clínico-radiológicos para el diagnóstico de estos pacientes.

**Palabras clave:** Gen *SHOX*, talla baja idiopática, talla baja desproporcionada, discondrosteosis de Leri-Weill, displasia mesomélica de Langer, deformidad de Madelung.

## Abstract

*SHOX* related disorders are the most prevalent etiology of monogenic short stature. A prevalence of 1 in 2.000 to 4.000 individuals in the total population has been estimated, which is superior to GH defects or Turner syndrome. The detection of these entities could be difficult in early stages of life due to the paucity expression of disproportion. A prompt diagnosis of *SHOX* could imply a potential benefit in terms of height because *SHOX* defects are candidate to receive GH treatment. Although there are

few studies which evaluate GH treatment in large cohorts, most of the authors agree in an improvement in height for these patients with minimal adverse effects. This manuscript is focused in an update-review of the reports of GH treatment in *SHOX* defects. The height benefits, impact on disproportion, Madelung's deformity, either potential adverse effects will be discussed. Previously a brief description of the main clinical and radiological signs of *SHOX* disorders will be also described.

**Key Words:** *SHOX* gene, idiopathic short stature, disproportionate short stature, Leri-Weill dyschondrosteosis, Langer's mesomelic dysplasia, Madelung's deformity.

## Presentación

Las alteraciones en el gen *SHOX* suponen la causa monogénica más frecuente de talla baja. Desde el año 2008, a la vista de los resultados obtenidos por Blum y colaboradores se incluyó como nueva indicación de tratamiento con hormona de crecimiento (GH) financiado por nuestro sistema nacional de salud. Si bien los estudios publicados hasta la fecha no son numerosos, la mayoría muestran beneficio sobre la talla a corto plazo y resultados similares a los obtenidos para síndrome de Turner en términos de talla final.

Así el reconocimiento precoz de estas alteraciones puede implicar un beneficio terapéutico potencial, siempre individualizado a cada paciente. El endocrinólogo pediatra ha de saber reconocer los principales rasgos clínicos de las alteraciones en *SHOX* para su diagnóstico precoz, si bien en etapas tempranas no es fácil debido a la expresión paucisintomática de la desproporción. En este artículo se repasarán someramente las características clínicas

para su identificación y se centrará en la revisión de la literatura del tratamiento con GH en estos pacientes.

## Introducción

El crecimiento esquelético humano está regulado por factores genéticos y ambientales, entre los que destacan factores nutricionales, infecciosos y hormonales. Dentro de los factores genéticos implicados en la talla baja el gen *SHOX* es la causa monogénica más frecuente. Desde su descripción paralela en 1997 por dos grupos de investigadores diferentes, Rao *et al* en Alemania <sup>(1)</sup> y Ellison *et al* en EEUU <sup>(2)</sup> en la búsqueda de factores condicionantes de la talla baja observada en el síndrome de Turner (ST), numerosos autores han intentado definir las bases moleculares de este gen, modo de funcionamiento y la expresión clínica final para su detección precoz, dentro de un motivo de consulta tan común y mayoritario como supone la talla baja.

Basándose en el beneficio del empleo de GH en el ST, desde el año 1996, inicialmente en forma de casos aislados <sup>(3-5)</sup> y posteriormente series más amplias, se han ido publicado los resultados del tratamiento con GH de estos pacientes, reflejando globalmente un beneficio en talla, similar a los pacientes con ST y sin efectos secundarios destacables <sup>(6-8)</sup>. Así ya sea por su frecuencia, ya sea por esta posibilidad terapéutica potencial, es mandatorio el reconocimiento de este tipo de trastornos por parte del endocrinólogo pediatra. A lo largo de este escrito se realizará una revisión somera de las bases clínico-moleculares y se centrará en la evaluación de los distintos estudios elaborados en el tratamiento con GH en estos pacientes.

## Bases genéticas. Fisiopatología

El gen *SHOX* se localiza en la región pseudoautosómica 1 (PAR1) localizado distalmente en los brazos cortos de los cromosomas X e Y (locus Xp22 e Yp13 respectivamente). Comprende una región de unas 40kb consistente en 7 exones, de la cual, mediante un *splicing* alternativo de los exones 6a y 6b se originan dos isoformas: el *SHOXa* y *SHOXb*, diferenciales en su tamaño, patrón de expresión, localización, activación y función. *SHOXa* está ampliamente distribuido en músculo esquelético, placenta, páncreas y corazón, mientras que *SHOXb* exclusivamente en riñón fetal y músculo esquelético, compartiendo ambos alta expresión en los fibroblastos de médula ósea <sup>(1)</sup>. Los exones 3-4 son la región del *homeodominio*, involucrado en la función de activador transcripcional de *SHOXa*, ligándose a otras regiones de ADN, para lo cual también el *homeodominio* facilita su dimerización y su traslocación nuclear <sup>(9-11)</sup>. Sin embargo el papel de *SHOXb* parece ser el de modulador transcripcional

de *SHOXa* (figura 1), estando su expresión más restringida.

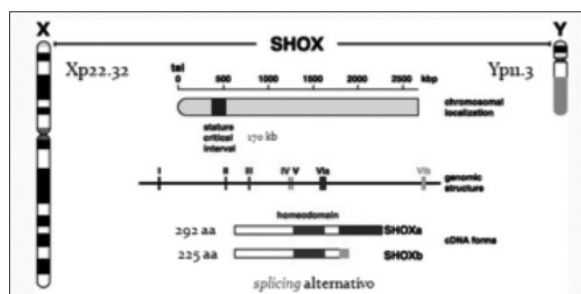


Figura 1. Localización del gen *SHOX* en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales, estructura y los transcritos alternativos: *SHOXa* y *SHOXb*. Modificado de Leka <sup>(55)</sup>.

Los estudios inmunohistoquímicos demuestran que la expresión de *SHOX* está vigente desde la semana 12 de la gestación, tanto en la zona de reserva, como proliferativa e hipertrófica del cartílago de crecimiento <sup>(12)</sup>. Actuaría a nivel de la zona de reserva impidiendo la diferenciación del condrocito y su progresión hacia las zonas proliferativa e hipertrófica. Las localizaciones principales serían el primer y segundo arco branquiales y extremo distal de los miembros (muñeca, radio, cúbito, fémur distal y tibia), que condicionarían ulteriormente parte de la clínica observada en estos pacientes <sup>(13)</sup>.

Así el papel regulador de *SHOX* más aceptado sería el de **promotor del crecimiento lineal** de las extremidades, funcionando como **represor** de la fusión y maduración de la fisis <sup>(12,13)</sup>. De esta manera contrarrestaría el efecto de los estrógenos. Ello explicaría la dominancia femenina y predominio puberal observado en la clínica de los pacientes con defectos en gen *SHOX* <sup>(14)</sup>. De estudios más recientes se extraen interacciones complejas con otros genes reguladores de crecimiento, como *agrecan* o *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*), que sugieren cierta lógica a la clínica de desproporción rizomélica observada en algunos pacientes de manera temprana <sup>(15)</sup>.

Es precisa la integridad de las copias del gen *SHOX* de ambos progenitores para su correcta expresión. La haploinsuficiencia de *SHOX* (defecto en una copia) se ha implicado en la patogenia de la talla baja y otros estigmas observados en el síndrome de Turner <sup>(13)</sup>, discondrosteosis de Leri-Weill (LWD) (50-100%) y casos de talla baja aislada (ISS) (2-3%) <sup>(5,16,17)</sup>. La expresión nula de *SHOX* causa una displasia ósea severa denominada displasia mesomélica de Langer (LMD) <sup>(18)</sup>.

El principal mecanismo involucrado en la génesis de estas alteraciones radica en deleciones (aproximadamente entre un 70-80%), siendo las muta-

ciones puntuales minoritarias ([www.SHOX.uni-hd.de](http://www.SHOX.uni-hd.de)). Ello es debido a ser zonas del genoma con alta tasa recombinativa donde existen multitud de segmentos homólogos con duplicaciones, lo que llevaría a un intercambio diferencial en los procesos de meiosis<sup>(19,20)</sup>. No existen diferencias fenotípicas en cuanto al mecanismo productor de la alteración<sup>(21)</sup>.

Así mismo se han descrito mutaciones en regiones reguladoras o *enhancer* en 5' <sup>(22, 23)</sup> y 3' <sup>(24-27)</sup> resultantes en los fenotipos mencionados, que explicarían aquellos casos con estudio intrínseco del gen *SHOX* negativo. Por ello el estudio genético de los pacientes con alteraciones en el gen *SHOX* ha de incluir estas secuencias reguladoras. El papel de las duplicaciones es un punto más controvertido <sup>(28-30)</sup>.

### Formas clínicas

Una vez establecido el papel de la dosis génica de *SHOX* en los diferentes fenotipos clínicos, abordaremos sucintamente sus rasgos principales:

#### *Displasia mesomélica de Langer*

Descrita en 1967 por Langer<sup>(31)</sup> es el extremo severo de la deficiencia de *SHOX* como resultado de su nula expresión, bien por mutación en homocigosis o heterocigosis compuesta. Es un enanismo mesomélico severo (-6 DS) con una hipoplasia/aplasia profundas de cúbito y peroné<sup>(32)</sup>. La deformidad de Madelung es bilateral e intensa, existiendo un compromiso rizomélico añadido. La micrognatia está presente como en otras alteraciones de *SHOX*. La afectación de extremidades inferiores es marcada, lo que condiciona un compromiso estatural acusado. Las manos están respetadas, lo que permite su diferenciación con otras displasias como las acromesomélicas (figura 2). La inteligencia y la esperanza de vida son normales.

Mujer de 6 meses con longitud en -4DS. Deformidad de Madelung bilateral con rizo y mesomelia. Arqueamiento y acortamiento de radio y cúbito con cúbito de morfología trapezoidal. Acortamiento de fémures, tibias y marcado de fíbulas. Mano respetada.

#### *Discondrosteosis de Leri-Weill*

Fue descrita por Leri y Weill en 1929<sup>(33)</sup> supone la displasia mesomélica más frecuente. Se caracteriza por talla baja de origen mesomélico (a expensas de piernas y antebrazos) y deformidad de Madelung bilateral. La afectación en la talla es variable estimándose más acusada para el sexo femenino con una pérdida de 14,4 cm o 2,4 DS respecto a familiares no afectados, a diferencia de los varones con pérdida de 5,3 cm o de 0,8 DS<sup>(12)</sup>. El crecimiento en etapa prepuberal no es garantía de una

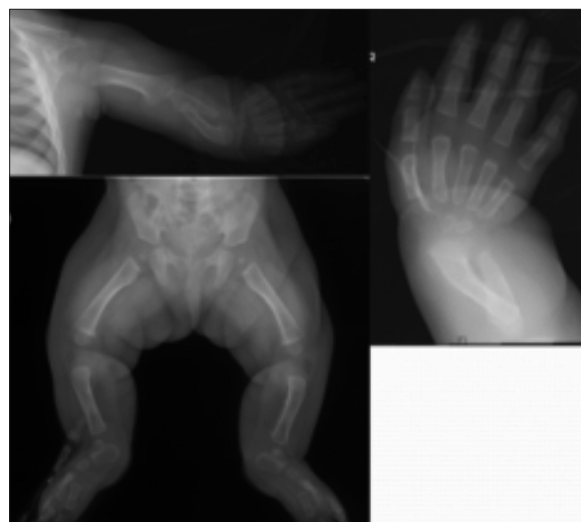


Figura 2. **Displasia mesomélica de Langer.** Mujer de 6 meses con longitud en -4DS. Deformidad de Madelung bilateral con rizo y mesomelia. Arqueamiento y acortamiento de radio y cúbito con cúbito de morfología trapezoidal. Acortamiento de fémures, tibias y marcado de fíbulas. Mano respetada.

talla final adecuada pues existe una falta de estirón puberal<sup>(12,14,34)</sup>. No obstante los rangos de pérdida de talla son variables, incluso dentro de la misma familia o mutación, pudiendo encontrar a pacientes con LWD en gráfica (tallas entre 0,6 a -4,6 DS)<sup>(35)</sup>. A mayor deformidad de Madelung existe un mayor compromiso de talla<sup>(13,36)</sup>.

La deformidad de Madelung (DM) se caracteriza por un acortamiento y arqueamiento del radio con triangularización de su epífisis distal (figura 3)<sup>(31,37)</sup>. Ello es fruto de una fusión precoz y diferencial en la cara cubital de la epífisis distal del radio, objetivándose en estadios iniciales una radiolucencia en ese punto (50%). La fusión diferencial progresiva de la epífisis distal del radio conlleva su triangularización (88%), acortamiento y arqueamiento con dislocación cubital dorsal en última instancia, objetivado clínicamente como deformidad en dorso de tenedor a nivel de la muñeca. La radiología es más sensible a la hora de evaluar la DM al ser más tempranos los cambios radiológicos frente a los observables clínicamente<sup>(38)</sup>. Ha de ir encaminada a la búsqueda de alguno de estos tres signos: radiolucencia, triangularización de la epífisis radial o piramidalización del carpo o descenso del semilunar<sup>(39)</sup> (figura 3 a-c). Aproximadamente un 70% de los pacientes con alteración del gen *SHOX* realizarán DM (figura 3d)<sup>(21)</sup>, especialmente influido por la exposición estrogénica, siendo por ello más prevalente en mujeres y en etapa puberal. Por ello ante la presencia de una DM es mandatoria la realización del estudio del gen *SHOX*, pese a que existen otras causas menos prevalentes (postraumáticas, inflamatorias u otras displasias con afectación radial distal)<sup>(40,41)</sup>. Puede conllevar artrosis, síndrome de túnel del carpo, o

más infrecuentemente, ruptura tendinosa, con necesidad de cirugía.



Figura 3. **Deformidad de Madelung: signos típicos.** Ejemplos de radiolucencia (3a), triangularización de la epífisis distal del radio (3b), piramidalización del carpo o descenso del semilunar (figura 3c). En esta última imagen (3c) coexistencia con triangularización, radiolucencia y subluxación dorsal de cubito distal en la radiografía lateral. Correspondiente a deformidad de Madelung de figura 3d, paciente afecta de discondrosteosis de Leri-Weill.

Ejemplos de radiolucencia (3a), triangularización de la epífisis distal del radio (3b), piramidalización del carpo o descenso del semilunar (figura 3c). En esta última imagen (3c) coexistencia con triangularización, radiolucencia y subluxación dorsal de cubito distal en la radiografía lateral. Correspondiente a deformidad de Madelung de figura 3d, paciente afecta de discondrosteosis de Leri-Weill.

Otros signos menores observados en la LWD serían paladar ojival, micrognatia, escoliosis, cubito valgo, acortamiento de 4-5 metacarpios y aspecto de musculatura hipertrófica, especialmente en extremidades inferiores con tibias arqueadas (figura 4) <sup>(39)</sup>.

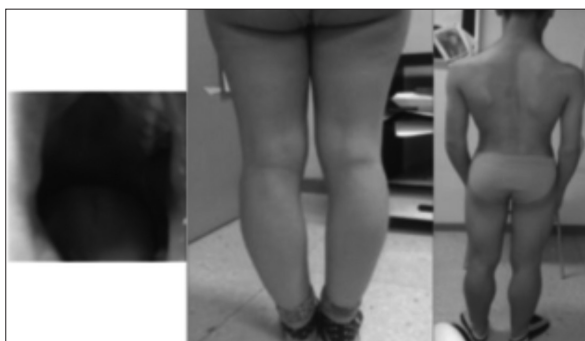


Figura 5. **Signos típicos de alteración de gen SHOX.** De izquierda a derecha, paladar ojival, tibias arqueadas y aspecto musculado.

### Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (ST) presenta falta parcial o completa del cromosoma X, asociando talla baja,

disgenesia gonadal y un fenotipo característico. Fue precisamente en la investigación de las bases patogénicas de su talla baja donde el gen *SHOX* fue descrito <sup>(1,2)</sup>. Fruto de la haploinsuficiencia de *SHOX* comparte con la LWD otros hallazgos físicos además de la afectación de la estatural, como cubito valgo, paladar ojival y escoliosis <sup>(35)</sup>, así como acortamiento de 4-5 metacarpios y genu valgo <sup>(13)</sup>. Rappold cuantificó cierta tendencia a mayor cubito valgo y paladar ojival en el ST, mientras que la LWD presentaría más tasa de deformidad de Madelung con acortamiento mesomélico, especialmente en extremidades inferiores con incremento de la talla sentado respecto a la talla y musculatura hipertrófica <sup>(17)</sup>. La prevalencia de deformidad de Madelung es netamente inferior en el ST frente a la LWD (7%) <sup>(42)</sup>, condicionada posiblemente por el déficit estrogénico inherente al ST <sup>(17,35)</sup> aunque cabe la posibilidad de que la falta de otros genes localizados en el cromosoma X jueguen un papel atenuador <sup>(43)</sup>.

### Talla baja aislada

La prevalencia de alteraciones del gen *SHOX* dentro de la talla baja aislada oscila entre 2-15% (1,5,16,17,26,38,44-47) en función de los estudios analizados, criterios de la población seleccionada y técnicas genéticas aplicadas en su detección (figura 5). Globalmente se acepta un 2-3% de prevalencia en la talla baja aislada, lo que mediante estimaciones indirectas establecería los defectos de gen *SHOX* entre 1 de cada 2.000-4.000 personas en población general (16,38), siendo superior al calculado para el ST (1/2.500) o déficit de GH (1/3.500). De ahí la relevancia de tener presente estas alteraciones en la evaluación con un niño con talla baja.

Como previamente se ha señalado si nos atenemos a la desproporción corporal inherente a estos defectos esta prevalencia puede ser superior. Ya Jorge estableció que si en su cohorte de 63 pacientes con ISS seleccionaba a aquellos con talla sentada/talla >2DS para la edad, la prevalencia de *SHOX* se elevaba de un 3,2% a un 22% <sup>(45)</sup>. Previamente Binder ya había planteado un ratio consistente en dividir longitud de extremidades entre talla sentada, sugiriendo estudio de *SHOX* para aquellos con un ratio 1DS inferior para su edad y sexo (38,39). Posiblemente el estudio más completo hasta la fecha es el elaborado por Rappold, donde elabora una escala de puntuación (figura 6), basada en el estudio de de >1.500 pacientes con talla baja confrontándolos con aquellos alteración de *SHOX* y ST <sup>(17)</sup>, sugiriendo el estudio del gen a partir de 4-7 puntos. A pesar de ello su sensibilidad no es alta (61%) con un valor predictivo positivo de tan solo un 19% para >7 puntos. Todos estos autores coinciden en la limitación de la aplicabilidad de estas mediciones en

Proporción de SHOX en TALLA BAJA					
Estudio	Fenotipo	n	Mutaciones		
			Total (%)	Deleciones (%)	Mutaciones puntuales (%)
<b>Rao (1997)<sup>(1)</sup></b>	<-2DS, cariotipo y Rx normales	91	1 (1,1)	0	1 (1,1)
<b>Binder (2000)<sup>(5)</sup></b>	<-2DS, cariotipo y Rx normales	68	1 (1,5)	1 (1,5)	0
<b>Rappold (2002)<sup>(16)</sup></b>	<-2DS, cariotipo, Rx normales	900	(2,4)	3/150 (2)	3/750 (0,4)
<b>Stuppia (2003)<sup>(47)</sup></b>	<-2DS, cariotipo y Rx normales	56	7 (12,5)	4 (7,1)	3 (5,4)
<b>Binder (2003)<sup>(38)</sup></b>	<-2DS, cariotipo normal	140	3 (2,1)	3 (2,1)	-
<b>Morizio (2003)<sup>(46)</sup></b>	<-2DS, Rx normal	56	4 (7,1)	4 (7,1)	-
<b>Huber (2006)<sup>(44)</sup></b>	<-2DS, Rx normal, AF no DM	78	12 (15)	8 (10)	4 (5)
<b>Rappold (2007)<sup>(14)</sup></b>	<-2DS	1.534	34 (2,2)	25 (1,6)	9 (0,6)
<b>Jorge (2007)<sup>(45)</sup></b>	<-2DS	63	2 (3,2)	0	2 (3,2)
<b>Chen (2009)<sup>(26)</sup></b>	<-2DS	735	36 (4,9)	31 (4,2)	5 (0,6)

Figura 5. **Prevalencia de SHOX en ISS.** Tabla con los estudios de prevalencia más significativos de alteración de gen SHOX en talla baja aislada (ISS).

Signos	Criterio	Puntos
Envergadura/talla	<96,5%	2
Talla sentado/talla	>55,5%	2
IMC	>percentil 50	4
Cúbito valgo	Sí	2
Acortamiento de antebrazo	Sí	3
Arqueamiento de antebrazo	Sí	3
Hipertrofia muscular	Sí	3
Dislocación cubital	Sí	5
		Total 24 puntos

Figura 6. **Puntuación de Rappold.** Se sugiere realización de estudio del gen SHOX a partir de 4- 7 puntos sobre un total de 24 (sensibilidad 71-61%, valor predictivo positivo 11-19% respectivamente). Nótese la importancia relativa del IMC (4 puntos), posiblemente inespecífica en nuestro medio y respaldada por la hipertrofia muscular de estos pacientes, y la presencia de deformidad de Madelung o dislocación cubital (5 puntos). Modificado de Rappold<sup>(17)</sup>.

etapas preescolares, donde la desproporción aún no es tan patente.

A este respecto la presencia de una historia familiar de talla baja o de deformidad de Madelung puede ser útil en el diagnóstico, así como la presencia de otras anomalías menores clínicas (paladar ojival, micrognatia, escoliosis, acortamiento de 4-5º metacarpianos) o radiológicas (radiolucencia, triangularización, piramidalización) a la hora de sospechar estas anomalías<sup>(39)</sup>.

### Tratamiento con GH

En la figura 7 se resumen los principales estudios de pacientes con haploinsuficiencia de gen *SHOX* tratados con GH documentados hasta la fecha.

Las primeras alusiones corresponden a publicaciones de casos aislados o series de casos generalmente con poco tiempo de evolución de tratamiento.

**Thuestad**<sup>(3)</sup> realiza la primera publicación en 1996 de 5 pacientes afectas de LWD (2♂3♀; 3 púberes) con edades entre 7-13 años, con pico de GH<10 ug/l tras un test de arginina-insulina, que tratan con dosis el primer año a 0,033mg/kg/día y posterior subida de dosis hasta 0.066 mg/kg/día a partir del segundo año. En ambos años mejoró la talla ( $\Delta$ 0,5 DS) y la velocidad de crecimiento ( $\Delta$ 0,96 DS), aunque los autores se muestran cautos al no seguirlos hasta talla final.

Posteriormente **Shanske**<sup>(4)</sup> describe un varón con traslocación del cromosoma 13 en el cromosoma Y



Estudio	Población	Dosis GH	Tiempo	Resultados
Series de casos				
<b>Thuestad (1996)<sup>(3)</sup></b>	5(2♂/3♀) 3 púberes DGH	0,033 (0,033-0,06*) *2º año	2 años	Δ0,5 DS en talla (-2,92 → -2,43 DS) Δ0,96 DS en vc (-0,97 → 1,93 DS) Edad ósea y pubertad normoprogresión
<b>Shanske (1999)<sup>(4)</sup></b>	♂8,6 años con LWD (t Y:13)	No reportada	12 meses	Δ1DS en talla (-4,3 → -3,3 DS) Δ9,3DS en vc (-3,3 → 6 DS)
<b>Binder (2000)<sup>(5)</sup></b>	♀5,9 años	0,047	12 meses	Δ1DS en talla (-3,5 → -2,5 DS) Δ6,2 DS en vc (-2,3 → 3,9 DS) EO progresión cronológica No efectos 2º
	♂ 8,4 años			Δ0,9 DS en talla (-2,5 → -1,6 DS) Δ7,4DS en vc (-2 → 5,4 DS) EO progresión cronológica No efectos 2º
<b>Munns (2003)<sup>(21)</sup></b>	♀8,7 años con LWD	0,028	24 me- ses	Δ0,4 en talla (-3 → -2,6 DS) Δ5,4 en vc (-2,5 → 2,9 DS) Adelanto óseo (+1,5 años) No efectos 2º ni en DM
	♀13,6 años con LWD	0,037		Δ1,1DS en talla (-3 → -1,9 DS) Δ4,8DS en vc (0,5 → 4,3 DS)** **En primer año Δ7,7 DS en vc (0,5 → 8,2 DS) EO con ligera progresión No efectos 2º ni en DM
<b>Binder (2004)<sup>(36)</sup></b>	5(1♂/4♀) 3 púberes	0,032 (0,025-0,035)	3,4 años (1,5-9,8 años)	Δ0,82 DS en talla ±0,34 DS
<b>Urakami (2009)<sup>(48)</sup></b>	♂ 4,7 años con LWD	0,025	17 me- ses	Δ0,8 DS en talla (-3,0 → -2,2 DS) Δ4,5 DS en vc (-1,8 → 2,7 DS) EO progresión cronológica No efectos 2º
	♀ 3,9 años (her- mano del ante- rior)		8 meses	Δ0,6 DS en talla (-3,3 → -2,7 DS) Δ6,7 DS en vc (-3,4 → 3,3 DS) EO progresión cronológica No efectos 2º
<b>Salmon- Musial (2011)<sup>(49)</sup></b>	16 totales GH:12(5♂/7♀) 7,9±3,1 años	0,045-0,055 4 con aG- nRH	4,5±2 años (1-7,6 años)	Δ1,3 DS en talla ± 0,8 DS (-2,7±0,5 DS→-1,4±0,7 DS) No afectación de desproporción (T/TS =)
	Talla adulta (n=4) (1♂/3♀)		5,8±2,1 años	Δ1 DS en talla ±0,5 DS (-2,9→-1,9 DS)
<b>Iughetti (2012)<sup>(50)</sup></b>	n=12 5♂/7♀ 67% prepúberes 37,5% DGH (n=6)	0,040	2,3±1,6 años	Δ0,6 DS en talla ± 0,32 DS (-2,41±0,71 DS→-1,81±0,87 DS) 1º año: -1,98±0,91 DS Δ2,5 DS en vc ± 1,76 DS (-1,03±1,44 DS→2,77±1,95 DS) 1º año: 2,5±1,76 DS DGH: >talla, >IMC, EO= basales vs GH- suficientes Respuesta = salvo mayor ΔIGF1 en tratamiento

Figura 7. Tratamiento con GH en pacientes con haploinsuficiencia del gen *SHOX*.

Estudio	Población	Dosis GH	Tiempo	Resultados																				
Estudios randomizados																								
Blum (2007) <sup>(6)</sup>	52(24♂/28♀	0,050	2 años	<table><tr><td></td><td>SHOX sin GH (n=25) 12♂/13♀</td><td>SHOX+ GH (n=27) 12♂/15♀</td><td>ST (n=26♀)</td></tr><tr><td>ΔDS talla</td><td>0,2</td><td>1,2</td><td>1,1</td></tr><tr><td>Δcm talla</td><td>10,5±0,4</td><td>16,4±0,4</td><td>15,7±0,6</td></tr><tr><td>Vc 1º año (cm/año)</td><td>5,2±0,2</td><td>8,7±0,3</td><td>8,9±0,4</td></tr><tr><td>Vc 2º año (cm/año)</td><td>5,4±0,2</td><td>7,3±0,2</td><td>7±0,2</td></tr></table> <p><b>Respuesta SHOX+GH=ST ≠SHOX sin GH</b> Catch- up en EO no significativo Pubertad, desproporción, DM similar</p>		SHOX sin GH (n=25) 12♂/13♀	SHOX+ GH (n=27) 12♂/15♀	ST (n=26♀)	ΔDS talla	0,2	1,2	1,1	Δcm talla	10,5±0,4	16,4±0,4	15,7±0,6	Vc 1º año (cm/año)	5,2±0,2	8,7±0,3	8,9±0,4	Vc 2º año (cm/año)	5,4±0,2	7,3±0,2	7±0,2
	SHOX sin GH (n=25) 12♂/13♀	SHOX+ GH (n=27) 12♂/15♀	ST (n=26♀)																					
ΔDS talla	0,2	1,2	1,1																					
Δcm talla	10,5±0,4	16,4±0,4	15,7±0,6																					
Vc 1º año (cm/año)	5,2±0,2	8,7±0,3	8,9±0,4																					
Vc 2º año (cm/año)	5,4±0,2	7,3±0,2	7±0,2																					
Blum (2009) <sup>(7)</sup>	Talla final SHOX vs ST		Mínimo 2 años	<table><tr><td></td><td>SHOX (n=14) 2♂/12♀ 13 LWD 79% prepúber</td><td>ST (n=158♀) 90% prepúber</td></tr><tr><td>Dosis GH (mg/kg/d)</td><td>0,035</td><td>0,044</td></tr><tr><td>Tiempo GH (años)</td><td>4,7±2,3</td><td>5,6±2,3</td></tr><tr><td>ΔDS talla</td><td>1,1±0,7 (-3,3±0,9→ -2,2±0,8 DS)</td><td>1,2±0,1 (-2,9±0,8→ -1,7±0,8 DS)</td></tr><tr><td>Δcm talla</td><td>27,7±1,1</td><td>27,6±0,3</td></tr><tr><td>EO-EC (años)</td><td>-1,5±1,4→ 0,8±1,4 DS</td><td>-1,6±1,2→ -1,2±1,4 DS</td></tr></table> <p><b>SHOX = ST</b> SHOX menor tiempo de tratamiento por &gt;ΔEO</p>		SHOX (n=14) 2♂/12♀ 13 LWD 79% prepúber	ST (n=158♀) 90% prepúber	Dosis GH (mg/kg/d)	0,035	0,044	Tiempo GH (años)	4,7±2,3	5,6±2,3	ΔDS talla	1,1±0,7 (-3,3±0,9→ -2,2±0,8 DS)	1,2±0,1 (-2,9±0,8→ -1,7±0,8 DS)	Δcm talla	27,7±1,1	27,6±0,3	EO-EC (años)	-1,5±1,4→ 0,8±1,4 DS	-1,6±1,2→ -1,2±1,4 DS		
	SHOX (n=14) 2♂/12♀ 13 LWD 79% prepúber	ST (n=158♀) 90% prepúber																						
Dosis GH (mg/kg/d)	0,035	0,044																						
Tiempo GH (años)	4,7±2,3	5,6±2,3																						
ΔDS talla	1,1±0,7 (-3,3±0,9→ -2,2±0,8 DS)	1,2±0,1 (-2,9±0,8→ -1,7±0,8 DS)																						
Δcm talla	27,7±1,1	27,6±0,3																						
EO-EC (años)	-1,5±1,4→ 0,8±1,4 DS	-1,6±1,2→ -1,2±1,4 DS																						
Blum (2013) <sup>(8)</sup>	Talla final SHOX vs ST Estudio extendido de (6)	0,052±0,002		<table><tr><td></td><td>SHOX (n=12+16) 13♂/15♀ 17 LWD/11 ISS</td><td>ST (n=19♀)</td></tr><tr><td>Tiempo GH (años)</td><td>6±0,2</td><td>7,4±1,4</td></tr><tr><td>ΔDS talla*</td><td>1,34±0,18 (talla final -2,11±0,18DS)</td><td>1,32±0,22 (talla final -2,12±0,18DS)</td></tr><tr><td>Δcm talla*</td><td>39,2±1,4</td><td>36,6±1,6</td></tr></table> <p><small>*Ajustado a talla inicial y edad al inicio del tratamiento con GH y dosis.</small></p> <p><b>Respuesta SHOX+GH=ST</b> Vc superior en 1º año. Avance óseo (0,9→1). Pubertad normal</p>		SHOX (n=12+16) 13♂/15♀ 17 LWD/11 ISS	ST (n=19♀)	Tiempo GH (años)	6±0,2	7,4±1,4	ΔDS talla*	1,34±0,18 (talla final -2,11±0,18DS)	1,32±0,22 (talla final -2,12±0,18DS)	Δcm talla*	39,2±1,4	36,6±1,6								
	SHOX (n=12+16) 13♂/15♀ 17 LWD/11 ISS	ST (n=19♀)																						
Tiempo GH (años)	6±0,2	7,4±1,4																						
ΔDS talla*	1,34±0,18 (talla final -2,11±0,18DS)	1,32±0,22 (talla final -2,12±0,18DS)																						
Δcm talla*	39,2±1,4	36,6±1,6																						
Donze (2015) <sup>(52)</sup>	SHOX: intragen vs enhancer	0,044-0,049	1-4 años	<table><tr><td></td><td>SHOX (n=25) 8♂/17♀</td><td>Enhancers (n=8) 5♂/3♀</td></tr><tr><td>Dosis GH (mg/kg/d)</td><td>0,049</td><td>0,044</td></tr><tr><td>ΔDS talla 1º año</td><td>0,6±0,2 (5,1±1→-8,9±1cm/año)</td><td>0,8±0,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)</td></tr><tr><td>ΔDS vc 1º año (cm/año)</td><td>3,1±1,6 (5,1±1→-8,9±1cm/año)</td><td>4,6±2,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)</td></tr></table> <p><b>SHOX &lt; enhancers</b> Avance óseo (0,1 año), desproporción e IGF1 similares con el tratamiento.</p>		SHOX (n=25) 8♂/17♀	Enhancers (n=8) 5♂/3♀	Dosis GH (mg/kg/d)	0,049	0,044	ΔDS talla 1º año	0,6±0,2 (5,1±1→-8,9±1cm/año)	0,8±0,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)	ΔDS vc 1º año (cm/año)	3,1±1,6 (5,1±1→-8,9±1cm/año)	4,6±2,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)								
	SHOX (n=25) 8♂/17♀	Enhancers (n=8) 5♂/3♀																						
Dosis GH (mg/kg/d)	0,049	0,044																						
ΔDS talla 1º año	0,6±0,2 (5,1±1→-8,9±1cm/año)	0,8±0,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)																						
ΔDS vc 1º año (cm/año)	3,1±1,6 (5,1±1→-8,9±1cm/año)	4,6±2,3 (6,1±0,8→-10,2±1,6 cm/año)																						
Metananálisis																								
Massart (2013) <sup>(51)</sup>	66 (♂42,9%/♀57,1%)	0,03-0,047		<p>ΔDS-talla media de 0,165 (12 meses) *signif</p> <p>ΔDS-talla media de 0,838 (24 meses) ΔDS-talla media de 0,820 (talla adulta) Edad ósea: normoprogresión No efectos secundarios</p>																				
GH y aGnRH																								
Ogata (2001) <sup>(53)</sup>	♂ 7,2 años	GH 0,024	12 meses	Δ1,1 DS en talla (-3,9 → -2,8 DS) Δ8,9 DS en vc(-2,5 → 6,4 DS)																				
	♀ 6,7 años	aGnRH 60ug/kg/m	GH:4 años a G n R H : 1 año	Δ0,9 DS en talla(-3,3 → -2,4 DS) Δ3,9 DS en vc en 2º año(-3 → 0,9 DS)																				
	♀ 6 años		GH:8 años a G n R H : 3 años	Δ0 DS en talla (-4,4 → -4,4 DS) Poca variación en vc																				
Scalco (2010) <sup>(54)</sup>		GH 0,050  aGnRH 3,75 mg/m	GH 3,8±1,1 años  aGnRH 2,8±1,8 años	<table><tr><td></td><td>SHOX sin tto (n=5) 3♂2♀ 11,4±1,4 años</td><td>aGnRH+GH (n=5) 1♂4♀ 11,8±2,1 años</td></tr><tr><td>DS talla</td><td>1,2±0,7</td><td>2,3±1,3</td></tr><tr><td>Δ DS talla</td><td>-1,2±0,4</td><td>0,6±0,4</td></tr></table> <p><b>Tratados &gt; no tratados</b></p>		SHOX sin tto (n=5) 3♂2♀ 11,4±1,4 años	aGnRH+GH (n=5) 1♂4♀ 11,8±2,1 años	DS talla	1,2±0,7	2,3±1,3	Δ DS talla	-1,2±0,4	0,6±0,4											
	SHOX sin tto (n=5) 3♂2♀ 11,4±1,4 años	aGnRH+GH (n=5) 1♂4♀ 11,8±2,1 años																						
DS talla	1,2±0,7	2,3±1,3																						
Δ DS talla	-1,2±0,4	0,6±0,4																						

Figura 7. Continuación.

con generación de un cromosoma Y dicéntrico, resultante en depleción del gen SHOX, donde el tratamiento durante un año también mejora la velocidad de crecimiento y talla.

**Binder** <sup>(5)</sup> evalúa el efecto del tratamiento con GH a dosis similares al ST (0,047 mg/kg/día) durante un año en dos pacientes con talla baja prepuberales como consecuencia de la mutación C674T en SHOX. Observa nuevamente tanto un incremento de talla, aproximadamente en 1 DS, como de velocidad de crecimiento. Nótese que la afectación en talla era mayor en el caso femenino a pesar de ser más joven (figura 7). No se encontraron efectos secundarios y la maduración ósea fue concordante. Ya apreciaron que el crecimiento en extremidades inferiores fue algo menor en relación al tronco evidenciado en mediciones similares de segmento inferior e incremento de la talla sentado.

**Munns** <sup>(21)</sup> amplía el tiempo de seguimiento del tratamiento a 24 meses, en dos mujeres con LWD previo al tratamiento quirúrgico de su DM. Es un estudio interesante ya que no sólo estudian el efecto de la GH sobre la talla durante más tiempo, sino también en la desproporción corporal. El segundo caso presenta mejor respuesta de crecimiento ( $\Delta 1,1$  DS de talla vs  $0,4$  DS del primer caso), a expensas de miembros inferiores. Esto es diferente para el primer caso, prepúber, cuyo crecimiento es más patente en tronco y envergadura. Los autores sugieren el impacto de la mayor dosis de GH unido al estirón puberal, como factores condicionantes de un crecimiento superior para el caso 2; así como el crecimiento relativo a expensas del segmento inferior de esta etapa, como posible explicación a la diferente respuesta en las proporciones corporales entre ambos casos. Otra observación señalada, que posteriormente se discutirá, es que el efecto de la GH en la mejoría de la velocidad de crecimiento es mayor durante el primer año de tratamiento (caso 2). No se observaron efectos deletéreos, incluso en la progresión de la DM, aunque sí notificaron relativo avance de la edad ósea para el primer caso.

Nuevamente, **Binder** <sup>(36)</sup> en 2004 en un estudio descriptivo de 20 familias con LWD, comenta 5 pacientes (1 varón/4 mujeres) tratados con GH. Aportan que la media de tiempo fue superior frente a los estudios anteriores: 3,4 años (1,5-9,8 años), pero la dosis de GH fue variable y baja: a  $0,033$  mg/kg/día ( $0,025$ - $0,035$ ). Observa estos pacientes hasta prácticamente talla final con una ganancia media de talla de  $0,82$  DS. Pese a que este estudio ofrece un tiempo mayor de seguimiento, es preciso interpretar estos datos con cautela, puesto que se trata de un estudio no randomizado, 3 de 5 pacientes se encontraban ya en etapa puberal y por ello, con menor potencial de crecimiento, y las dosis de GH fueron bajas frente a las que se emplearán poste-

riormente. Ello se traduce en un resultado final interindividual muy variable.

**Urakami** <sup>(48)</sup> también publica resultados favorables del tratamiento en dos hermanos a dosis aún más bajas ( $0,025$  mg/kg/día), señalando un efecto positivo tiempo-dependiente aunque a corto plazo.

El grupo de **Salmon-Musial** <sup>(49)</sup> realiza un descriptivo de una cohorte francesa donde ofrecen datos de 16 pacientes tratados con GH, 4 además con análogos de GnRH con 5 pacientes con datos de talla adulta. Analizando aquellos con tratamiento exclusivo de GH, la ganancia media en términos de DS de talla de la muestra fue  $1,3 \pm 0,8$  DS. Las dosis empleadas fueron similares al ST, entre  $0,045$ - $0,055$  mg/kg/día durante un tiempo medio de seguimiento  $4,5 \pm 2$  años (1-7,6 años), siendo bien tolerado. De los 4 pacientes tratados con GH exclusiva evaluados hasta talla adulta la ganancia media fue  $+1$  DS (media de tratamiento  $5,8 \pm 2,1$  años), aunque dos de ellos permanecieron debajo de  $-2$  DS (ambos casos partían de una talla basal  $>-3,5$  DS).

Finalmente dentro de los estudios englobados como series de casos habría que mencionar el de **lughetti** <sup>(50)</sup>, que estudia a 12 pacientes (5♂/7♀), 67% prepúberes, tratados con dosis media de  $0,040$  mg/kg/día una duración de  $2,3 \pm 1,6$  años, objetivando un incremento significativo de DS-talla ( $0,6$  DS  $\pm 0,32$  DS) y DS-velocidad de crecimiento ( $2,5 \pm 1,76$  DS), ambos desde el primer año de tratamiento. La edad ósea y los niveles de IGF1 también crecieron de manera significativa entre la primera y última visitas. Lo interesante del estudio es que constata un 37,5% de déficit de GH añadido entre los SHOX (2 picos GH  $<10$  ug/l en test de arginina, clonidina o L-dopa), en los que notificaron mayor talla basal (quizá por diagnóstico más precoz) e IMC. Lo curioso es que al comparar deficitarios vs suficientes de GH dentro de la población SHOX, la respuesta al tratamiento con GH fue *similar* a pesar de existir mayor respuesta sérica en los niveles de IGF1 intragrupal en el subgrupo deficitario. Sin embargo no encontraron diferencias en  $\Delta$ IGF1 entre ambos subgrupos, así como en la edad ósea basal y su progresión durante el tratamiento. No existieron efectos secundarios y la DM no empeoró (presente en 50% al inicio del estudio). Globalmente señalan que el beneficio del tratamiento en la talla depende de la edad cronológica y edad ósea al inicio (de manera inversa: a menor edad, mayor talla final) y proporcional a la talla basal de partida; y que no existe resistencia a la acción de GH objetivado en la mejoría de los niveles IGF1 tras tratamiento ( $-0,57 \pm 1,23$  a  $0,63 \pm 1,63$  DS) como a continuación se aludirá en el estudio de Blum <sup>(6)</sup>.

Hasta el 2007 no se publican estudios randomizados a mayor escala, multicéntricos, liderados por



el grupo de **Blum** <sup>(6)</sup>. En este primer estudio se seleccionaron 52 pacientes con haploinsuficiencia de gen *SHOX* prepúberes, con talla baja (<-2 DS) o bien, talla *SHOX* tratado con GH (n=27), sin GH (n=25) y comparan con otro subgrupo de ST (n=26) con una edad similar basal en torno a 7,4 años, siendo la única diferencia la talla diana menor para los pacientes con haploinsuficiencia de *SHOX* en comparación con el ST, explicado por los investigadores por la transmisión hereditaria del defecto de *SHOX* por de alguno de los progenitores.

La respuesta en velocidad de crecimiento e incremento en DS-talla es similar para aquellos *SHOX* tratados con respecto al ST, y significativamente diferente frente al subgrupo no tratado; ello ya patente desde los primeros 3 meses de tratamiento. Hasta un 41% de los pacientes *SHOX* tratados y un 31% de los ST tratados superan las -2 DS al finalizar el 2º año, hecho no presente en los *SHOX* no tratados.

No encontraron diferencias ligadas a sexo, si bien parece que los varones *SHOX* crecían algo más rápido durante el primer año de tratamiento. Así mismo no encontraron significación estadística en el grupo de *SHOX* tratados con GH, comparando aquellos definidos como ISS vs LWD, aunque la respuesta intragrupo en ISS fue superior.

A pesar de notar cierto *catch-up* óseo en el grupo *SHOX* tratado no fue muy diferente respecto al que no (ratio EO/EC  $1,34 \pm 0,7$  vs  $1,16 \pm 0,9$ , p 0,167), ambos partiendo de un año de retraso óseo basalmente. No evidenciaron progresión de la pubertad de manera discordante, ni en la desproporción corporal ni en la DM.

Un estudio más detallado sobre los efectos radiológicos del tratamiento con GH en esta población de estudio fue publicado por **Child** <sup>(42)</sup> en el que globalmente señalan que no existió un empeoramiento radiológico de los pacientes tratados. Curiosamente objetivaron a nivel basal mayor acortamiento de 4-5º metacarpianos y más expresión en extremidades inferiores (mayor hipertrofia de cóndilo femoral interno y tuberosidad tibial) para las pacientes con ST, hallazgos que se atenuaron tras los dos años de tratamiento con GH; así como la piramidalización del carpo. Como ya se ha señalado previamente los *SHOX* presentaron mayor incurvación radial que las ST, persistente tras dos años de tratamiento, sin presentar diferencias dependientes de la GH.

Volviendo al estudio de **Blum** <sup>(6)</sup> los ratios IGF1/BP3 aumentaron en el grupo con GH de manera balanceada, lo que se sustenta como parámetro de seguridad para el tratamiento. Documentan un aumento de IGF1 >2DS para un 37% de los *SHOX* tratados y un 35% de los ST al menos una vez durante

su seguimiento. La interpretación de este hecho se argumenta por algunos investigadores como una resistencia de *SHOX* como displasia ósea, si bien los autores de este estudio especulan sobre un componente añadido de expresión de IGF1 *SHOX* mediada. De tal manera se explicarían los valores bajos basales pretratamiento de los pacientes con defecto en gen *SHOX* y la respuesta eficaz al tratamiento con GH, como en el estudio de **lughetti** <sup>(50)</sup>. Posiblemente las dosis altas sean un factor coadyuvante a esta cuestión. Otros efectos secundarios del tratamiento con GH fueron recogidos, la mayoría banales, excepto en el subgrupo de pacientes con ST (2 escoliosis y una fractura de clavícula).

En 2009, **Blum** <sup>(7)</sup> publica por primera vez datos sobre *talla final* de una cohorte de *SHOX* tratados (n=14, 13 LWD, 12 mujeres) con dosis 0,035 mg/kg/día una media de  $4,7 \pm 2,3$  años; comparándola con 158 ST, tratados a dosis mayores y durante más tiempo (0,044 mg/kg/día, duración  $5,6 \pm 2,3$  años). Las conclusiones que obtienen es que la ganancia en DS-talla vuelve a ser similar entre ambos grupos (*SHOX*:  $1,1 \pm 0,7$  vs ST:  $1,2 \pm 0,1$  DS), equivalente a unos 7 cm, a pesar de que el subgrupo *SHOX* reciben tratamiento con dosis menores y con menor duración (aproximadamente un año menos). Ello es debido al adelanto óseo que experimentaron los *SHOX*, quizá influenciado por la inducción puberal controlada en el caso de las ST. Por otro lado, pese a que la ganancia fue similar la talla final fue menor en los *SHOX*, condicionado quizá al partir de una talla basal menor. Ello posiblemente pueda explicarse a un sesgo de selección para el estudio de estos pacientes y su tratamiento, respaldado por la alta proporción de LWD de la cohorte *SHOX* (13 de 14 tratados).

Al margen de este estudio de 2009, el grupo de **Blum** realiza un seguimiento extendido a aquellos pacientes del estudio de 2007 <sup>(6)</sup> hasta talla final, presentando sus resultados en 2013 <sup>(8)</sup>. Rescata a ese subgrupo de *SHOX* no tratados (n=23), iniciando tratamiento con GH aunque con dos años de retraso medio, y los suma a los que ya estaban con tratamiento (n=26) y compara la respuesta nuevamente con aquellas tratadas con diagnóstico de ST (n=24). De cada subgrupo llegan finalmente un total de 47 individuos a talla final (12/12/19 respectivamente).

Los beneficios en talla volvieron a ser similares entre el grupo total de *SHOX* tratados frente al ST (*SHOX*:  $1,34 \pm 0,18$  DS vs ST:  $1,32 \pm 0,22$  DS); ello a pesar de que el grupo de los *SHOX* arrastraban ese decaje de retraso de tratamiento de aproximadamente 2,2 años (*SHOX* totales:  $6 \pm 2$  años vs ST:  $7,4 \pm 1,4$  años) con una ganancia similar en cm y no significativa al comparar ambos grupos (*SHOX*:  $39,2 \pm 1,4$  cm vs ST:  $36,6 \pm 1,6$  cm). La velocidad de creci-

miento fue similar entre los grupos e incrementada respecto a su basal, especialmente durante el primer año de tratamiento. Los *SHOX* crecieron más constantemente a lo largo de los cinco primeros años, mientras que las ST crecieron principalmente los dos primeros, alcanzando luego un *plateau*. Los autores del trabajo no sugieren explicación a este hecho. Quizá pudiera ser por la existencia de otros factores condicionantes del ritmo de crecimiento en las ST, como por ejemplo la disgenesia gonadal y su tratamiento, realizada a criterio de los participantes en el estudio.

Así hasta un 57% de los *SHOX* y un 32% de las ST presentaron talla final por encima de -2 DS. No hubo diferencias significativas al cotejar los datos de pacientes con LWD e ISS, aunque éstos últimos parece que mejoraron más la talla ( $\Delta$ talla-DS  $1,4 \pm 0,9$  vs  $1,2 \pm 0,9$ ), hecho ya señalado en el estudio inicial de 2007<sup>(6)</sup>.

De los pacientes que no llegaron a talla final tras el inicio del estudio (*no completadores*:  $n=9=4/5/1=14\%$ ) observaron que el inicio fue a una edad menor (*no completadores*:  $5,2 \pm 1,6$  años vs *SHOX*:  $9,2 \pm 2,4$  años) y por ello, no les dio tiempo a finalizar su tratamiento hasta talla adulta al cierre del estudio; pero curiosamente los beneficios en talla fueron algo mayores ( $\Delta$ talla-DS *no completadores*:  $2,5 \pm 1,1$  vs *SHOX*:  $1,3 \pm 0,9$ ), estando un 78% por encima -2 DS en el tiempo del cierre del estudio (vs 57% *SHOX* en talla final). Los autores aluden a un efecto *tiempo dependiente* de la GH. Ello también se avalaría por las diferencias –si bien, no significativas– entre el grupo *SHOX* que inició tratamiento dos años más tarde en comparación con el que mantuvo el tratamiento desde el principio ( $\Delta$ talla-DS:  $1,06 \pm 0,92$  vs  $1,39 \pm 0,8$ ).

Un 25% *SHOX* y un 16% de ST fueron *no respondedores*, definidos como respuesta inferior a 0,5 DS en incremento de talla tras el tratamiento. Los autores explican esta posible falta de respuesta a ser no cumplidores (<80% de las dosis estipuladas) ya que muchos presentaban edad avanzada y fenotipo acusado al inicio del mismo y valores bajos de somatomedinas séricas. Por otro lado sugieren la coexistencia de posibles alteraciones añadidas en el eje somatotrope (defectos en *FGFR3* o *IGF1R*) como posibles causas de resistencia adicionales.

En cuanto a otros parámetros del tratamiento se observó el mismo *catch-up* óseo en los tres primeros años, al igual que en los estudios anteriores, si bien no creen que pueda suponer un impacto en talla final a la vista de sus resultados, y lo superponen al ocurrido para otras indicaciones de tratamiento con GH. Así mismo la pubertad fue normal en su inicio y *tempo*.

Hasta un 47% *SHOX* y un 42% ST presentaron evolutivamente al menos una determinación de IGF1 por encima de 2 DS, que relacionaron como efecto dosis dependiente, paralelo al de otras indicaciones a esas dosis. En cuanto a efectos secundarios, en 13 pacientes (6 *SHOX*, 7 ST) fueron notificados escoliosis y crecimiento de manos atribuidos directamente a la GH; y artralgias, escoliosis e hipotiroidismo, posiblemente vinculados a GH en 5 *SHOX* y 6 ST. Hasta 16 neoplasias benignas fueron documentadas en 13 pacientes (nevus melanocíticos, papilomas o epitelomas). Los autores son cautos en este aspecto aludiendo a la posibilidad de una baja tasa de efectos secundarios serios debido al tamaño muestral limitado del estudio.

Otras limitaciones del estudio son la inexistencia de un grupo control sin tratamiento por motivos éticos, la posibilidad nuevamente de un sesgo de selección en la detección y tratamiento de los LWD, clasificados además bajo este fenotipo a criterio del clínico; así como el tratamiento no estandarizado de la sustitución estrogénica en el ST entre los distintos centros participantes. Otra cuestión que más adelante se discutirá es que debido a la cronología en el descubrimiento genético de las zonas *enhancer* de los pacientes con sospecha de alteración en el gen *SHOX*, este análisis no fue efectuado en la población incluida en este estudio. Aun así es el estudio más amplio y largo sobre el efecto de la GH en la población *SHOX*.

**Massart**<sup>(51)</sup> realiza un metaanálisis con estudios previamente detallados (recogida hasta 2012:  $n=66$  pacientes la mayoría prepuberales (♂42,9%/♀57,1%), dosis de GH variables 0.03-0,047 mg/kg/día) encontrando una media de  $\Delta$ DS-talla de 0,165 a los 12 meses y de 0,838 a los 24 meses, mantenida en 0,820 en aquellos seguidos hasta talla final, aunque sólo apreciaron diferencias significativas para el corte de 12 meses. Señalan que la edad ósea es de progresión acorde, sin efectos secundarios reseñables. Sin embargo constatan las limitaciones de los estudios analizados con escasez de datos, pocos casos y poco tiempo de seguimiento (sólo cuatro estudios documentan efecto del tratamiento con duración >24 meses), y realmente dosificación del efecto sólo en tres de ellos; dejando nuevamente el efecto de los *enhancer* o reguladores como cuestión abierta.

Hasta la fecha, el único estudio –retrospectivo– que ha publicado la respuesta a GH en relación a estas zonas reguladoras es el realizado por el grupo danés de **Donze**<sup>(52)</sup> en 2015. Estudian el crecimiento de 49 pacientes con haploinsuficiencia del gen *SHOX*, 37 en *SHOX* y 12 exclusivamente en zonas *enhancer* y observan su respuesta a dosis de GH similares a los estudios de **Blum** durante 4 años. En el descriptivo basal ya objetivaron diferencias en

cuanto a que a pesar de que la afectación en la talla era similar (*SHOX*  $-2,6 \pm 0,8$  DS vs *enhancers*  $-2,3 \pm 0,8$  DS), los *enhancer* eran más proporcionados, objetivado en un ratio talla sentado/talla (*SHOX*  $3,2 \pm 1,1$  DS vs *enhancers*  $1,9 \pm 1,3$  DS); o ratio extremidades/tronco (*SHOX*  $2,43 \pm 0,2$  DS vs *enhancers*  $2,57 \pm 0,2$  DS); sin embargo, el acortamiento en braza fue similar entre ambos (ratio braza/talla  $0,95$  vs  $0,96 \pm 0,03$ ). Curiosamente los progenitores afectados arrastraron el mismo fenómeno, siendo los *SHOX* más desproporcionados, y en este caso, sí fueron más bajos. La deformidad de Madelung fue similar entre los *SHOX* y *enhancers*.

Al comparar la respuesta a GH en el primer año los *enhancer* crecieron más, más rápido y mejor, expresado como  $\Delta$ DS-talla,  $\Delta$  DS-velocidad de crecimiento y en el  $\text{LoR}$ , parámetro que define la capacidad de respuesta a GH (los autores tomaron como referencia la  $\text{LoR}$  del ST en los cuatro primeros años de tratamiento, basado en los estudios anteriores de respuesta similar entre *SHOX* y ST). Para el resto de los años se vio una tendencia similar, aunque menor en términos absolutos como en los estudios anteriores, sin encontrar diferencias entre los grupos, quizá atribuidas al descenso del tamaño muestral en las sucesivas comparativas. Los valores de IGF1, adelanto óseo (0,1 años de avance) y desproporción fueron similares durante el tiempo.

Los autores explican esta mejor capacidad de respuesta al tratamiento con GH en el caso de los afectados en zonas *enhancer*, a la integridad final del gen *SHOX*, que posibilitaría la acción de la GH, y el menor fenotipo de este grupo de pacientes frente a los *SHOX*. Concluyen como limitaciones de su estudio el ya mencionado sesgo de selección para LWD, el ser retrospectivo, critican que finalmente sólo fueron válidos un 40% de los inicialmente seleccionados y la falta de una cohorte control sin GH.

Como apunte final citaremos dos trabajos que muestran el tratamiento combinado de GH junto con el empleo de aGnRH, basados en la pérdida de potencial de crecimiento que muestran estos pacientes durante la pubertad, potenciado por el papel estrogénico<sup>(12,14)</sup>. **Ogata**<sup>(53)</sup> es la primera alusión a este tratamiento combinado en la literatura, publicando los resultados de tres pacientes (uno sólo con GH y otros dos GH y aGnRH), ofreciendo resultados muy dispares. El último de los casos no presenta beneficio terapéutico, apuntando a un tratamiento tardío una vez instaurado un fenotipo acusado. **Scalco**<sup>(54)</sup> ofrece la referencia más amplia y reciente de este tratamiento combinado, comparando la talla final de 5 pacientes tratados frente a otros 5 sin él, apreciando diferencias significativas en talla final, ello a pesar de tener menor talla genética y peor talla predicha inicial en el grupo tratado. No hubo progresión de la DM (2/5 en cada subgru-

po) ni en la desproporción. Sólo en la serie de **Salmon-Musial**<sup>(49)</sup> existen otros cuatro casos citados con tratamiento combinado, si bien los autores tampoco evalúan su respuesta de manera diferencial. Son precisos más estudios en series más amplias para esclarecer el efecto de esta terapia combinada, siendo un interés añadido la posible influencia sobre la DM o desproporción, especialmente previo al desarrollo de un fenotipo más intenso.

## Comentarios finales

A lo largo de este artículo se han abordado las principales referencias en la literatura acerca del tratamiento con GH en los pacientes con alteración del gen *SHOX*. La mayoría de los trabajos coinciden en una mejoría en la talla y velocidad de crecimiento, si bien son escasos los estudios randomizados, con tamaño muestral importante y con seguimiento hasta talla adulta de estos pacientes<sup>(6-8,51)</sup>.

La mayoría de los autores coinciden en una respuesta marcada durante el primer año de tratamiento, y parece que la dosis y duración del mismo influyen positivamente en el resultado de la talla final<sup>(8,50)</sup>.

En cuanto a la respuesta diferencial entre aquellos pacientes con ISS y LWD no se menciona en los diferentes estudios citados salvo en el de Blum<sup>(6,8)</sup> con cierta respuesta superior en los ISS, sin apreciarse diferencias significativas entre ambos subgrupos. La limitación fundamental de esta comparación es que la clasificación en ISS o LWD fue asignada por parte de los distintos médicos de cada centro investigador. Además desde un punto de vista pragmático, en estadios prepuberales será difícil prever la evolución hacia ISS o LWD hasta etapas más avanzadas del desarrollo para cada tipo de paciente, y aunque la información familiar pueda ser orientativa, hemos de recordar la variabilidad clínica que ofrecen este tipo de displasias.

En cuanto a la evolución de la desproporción, no parecen existir diferencias significativas para los tratados en los estudios con número de casos más amplios<sup>(6,49,52)</sup>. Nuevamente existen pocos trabajos con medición de segmentos corporales, talla sentado o envergadura, y la necesidad de tablas de referencia estandarizadas para proceder a su comparativa son escasas.

En cuanto a las diferencias entre las mutaciones en gen *SHOX* vs *enhancers* sólo existe un trabajo hasta la fecha centrado en este aspecto<sup>(52)</sup>. Dado que la descripción de estas zonas reguladoras son relativamente recientes, y las interacciones que ofrecen son complejas, primero serán necesarios estudios de fenotipo para dilucidar, posteriormente, cuál puede ser la respuesta potencial de la hormona de

crecimiento en estos pacientes con afectación en *enhancers*, y si resulta equiparable a las de los defectos del propio gen *SHOX*. En este trabajo parece que los afectos en zonas *enhancer* presentaron una mejor capacidad de respuesta, más rápida y superior aunque los pacientes no fueron evaluados hasta talla adulta.

En general, en la mayoría de estudios la edad ósea mostró *catch-up* fundamentalmente en los primeros años de tratamiento<sup>(6-8,21,50)</sup>. Para aquellos estudios seguidos hasta talla adulta los autores hacen extrapolable el adelanto óseo al que sucede para otras indicaciones de tratamiento con GH y no creen que limiten el resultado en términos de talla final<sup>(7,8)</sup>. En el metaanálisis elaborado por Massart<sup>(51)</sup> la edad ósea progresó cronológicamente. Para la deformidad de Madelung la mayoría de los autores sugieren que no se incrementa ni en frecuencia ni en intensidad durante el tratamiento, si bien sólo existe un solo trabajo centrado en los aspectos radiológicos de los pacientes con GH, siendo la crítica principal hacia este estudio el escaso tiempo de seguimiento (2 años), siendo además el punto de partida en etapa prepuberal<sup>(42)</sup>. La limitación de estudios ulteriores en esta línea vendrá dada por la inexistencia de un grupo control sin tratamiento con características de talla, y por tanto, de fenotipo similares, que permita conocer la historia natural en la evolución *per se* de la DM y compararla con aquellos que opten por el tratamiento hormonal. Por ello durante el seguimiento del tratamiento de estos pacientes es primordial la realización de radiografías seriadas con inclusión de antebrazo y vigilar la aparición de artralgias en este nivel.

A pesar del relativo avance óseo previamente mencionado, la pubertad fue normal para los pacientes estudiados. En cuanto a los efectos secundarios el estudio más completo es el de **Blum**<sup>(6)</sup>, siendo fundamentalmente, artralgias, escoliosis e hipotiroidismo, además de aumento de partes acras; aunque el tamaño muestral obliga a ser cauto en relación al riesgo de neoplasias y efectos secundarios más infrecuentes tal como recalcan los autores.

Los niveles de IGF1 han de ser vigilados puesto que existe un porcentaje de pacientes donde se exceden >2DS, para algunos investigadores explicado por un componente de resistencia, para otros quizá en relación a un efecto en parte debido a la acción del gen *SHOX* influenciado por las dosis altas de GH<sup>(6,8)</sup>. Un estudio interesante en este aspecto es el de Iughetti<sup>(50)</sup> donde muestra que incluso en los pacientes deficitarios para GH la respuesta es similar, lo que restaría papel a la hipótesis de la resistencia a GH de estos pacientes.

Por tanto serán necesarias más investigaciones tanto a nivel fenotípico como series más amplias

para evaluar la respuesta y efectos secundarios del tratamiento con GH en los pacientes con alteraciones de gen *SHOX*, integrando los conocimientos en genética molecular actuales. Globalmente, los estudios realizados hasta la fecha adolecen de sesgos de selección, falta de grupo control sin GH y ser generalmente retrospectivos como principales limitaciones. De especial interés serán definir aquellos parámetros predictores de una respuesta eficaz para optimizar el tratamiento de estos pacientes. Queda por esclarecer el papel de los análogos de GnRH tanto en la evolución de la talla como de la desproporción, así como su pauta de inicio, duración y dosificación.

## Referencias bibliográficas

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 May;16(1):54–63.
2. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gehron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 1997 Aug;6(8):1341–7.
3. Thuestad IJ, Ivarsson SA, Nilsson KO, Wattsgård C. Growth hormone treatment in Léri-Weill syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* Jan;9(2):201–4.
4. Shanske A, Ellison J, Vuguin P, Dowling P, Wasserman E, Heinrich J, et al. Deletion of the pseudoautosomal region in a male with a unique Y;13 translocation and short stature. *Am J Med Genet.* 1999 Jan 1;82(1):34–9.
5. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):245–9.
6. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al. 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 Jan;92(1):219–28.
7. Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, Ross JL, Jones C, et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res.* 2009 Jan;71(3):167–72.
8. 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 Aug;98(8):E1383–92.
9. Sabherwal N, Schneider KU, Blaschke RJ, Marchini A, Rappold G. Impairment of SHOX nuclear localization as a cause for Léri-Weill syndrome. *J Cell Sci.* 2004 Jun 15;117(Pt 14):3041–8.
10. Schneider KU, Marchini A, Sabherwal N, Röth R, Niesler B, Marttila T, et al. Alteration of DNA binding, dimerization, and nuclear translocation of SHOX homeodomain mutations identified in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *Hum Mutat.* 2005 Jul;26(1):44–52.
11. Durand C, Roeth R, Dweep H, Vlatkovic I, Decker E, Schneider KU, et al. Alternative splicing and nonsense-mediated RNA decay contribute to the regulation of SHOX expression. *PLoS One.* 2011 Jan;6(3):e18115.
12. Munns CJF, 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 Aug;89(8):4130–5.
13. 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 Mar 22;9(5):695–702.
14. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, Sakamoto H, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4613–21.
15. Rappold GA, Durand C, Decker E, Marchini A, Schneider KU. New roles of SHOX as regulator of target genes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012 May;9 Suppl 2:733–8.
16. 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 Mar;87(3):1402–6.
17. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007 May;44(5):306–13.
18. Belin V, Cusin V, Viot G, Girlich D, Toutain A, Moncla A, et al. SHOX mutations in dyschondrosteosis (Leri-Weill syndrome). *Nat Genet.* 1998 May;19(1):67–9.
19. Blaschke RJ, Rappold G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2006 Jun;16(3):233–9.
20. Lien S, Szyda J, Schechinger B, Rappold G, Arnheim N. 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 Mar;66(2):557–66.
21. Munns CFJ, Glass IA, Flanagan S, Hayes M, Williams B, Berry M, et al. Familial growth and skeletal features associated with SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Sep;16(7):987–96.
22. Durand C, Bangs F, Signolet J, Decker E, Tickle C, Rappold G. Enhancer elements upstream of the SHOX gene are active in the developing limb. *Eur J Hum Genet.* 2010 May;18(5):527–32.
23. Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Rodríguez-Estevez A, Rica-Etxebarria I, Gracia R, Campos-Barros A, et al. Identification of the first PAR1 deletion encompassing upstream SHOX enhancers in a family with idiopathic short stature. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):125–7.
24. Fukami M, Kato F, Tajima T, Yokoya S, Ogata T. Transactivation function of an approximately 800-bp evolutionarily conserved sequence at the SHOX 3' region: implication for the downstream enhancer. *Am J Hum Genet.* 2006 Jan;78(1):167–70.
25. Sabherwal N, Bangs F, Röth R, Weiss B, Jantz K, Tiecke E, et al. Long-range conserved non-coding SHOX sequences regulate expression in developing chicken limb and are associated with short stature phenotypes in human patients. *Hum Mol Genet.* 2007 Jan 15;16(2):210–22.
26. Chen J, Wildhardt G, Zhong Z, Röth R, Weiss B, Steinberger D, et al. Enhancer deletions of the SHOX gene as a frequent cause of short stature: the essential role of a 250 kb downstream regulatory domain. *J Med Genet.* 2009 Dec;46(12):834–9.
27. Benito-Sanz S, Royo JL, Barroso E, Paumard-Hernández B, Barreda-Bonis AC, Liu P, et al. Identification of the first recurrent PAR1 deletion in Léri-Weill dyschondrosteosis and idiopathic short stature reveals the presence of a novel SHOX enhancer. *J Med Genet.* 2012 Jul;49(7):442–50.
28. Thomas NS, Harvey JF, Bunyan DJ, Rankin J, Grigoriou G, Bruno DL, et al. Clinical and molecular characterization of duplications encompassing the



- human SHOX gene reveal a variable effect on stature. *Am J Med Genet A*. 2009 Jul;149A(7):1407–14.
29. Benito-Sanz S, Barroso E, Heine-Suñer D, Hisado-Oliva A, Romanelli V, Rosell J, et al. Clinical and molecular evaluation of SHOX/PAR1 duplications in Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) and idiopathic short stature (ISS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):E404–12.
  30. Hirschfeldova K, Solc R, Baxova A, Zapletalova J, Kebrdlova V, Gaillyova R, et al. SHOX gene defects and selected dysmorphic signs in patients of idiopathic short stature and Léri-Weill dyschondrosteosis. *Gene*. 2012 Jan 10;491(2):123–7.
  31. Langer LO. Mesomelic dwarfism of the hypoplastic ulna, fibula, mandible type. *Radiology*. 1967 Oct;89(4):654–60.
  32. Fukami M, Okuyama T, Yamamori S, Nishimura G, Ogata T. Microdeletion in the SHOX 3' region associated with skeletal phenotypes of Langer mesomelic dysplasia in a 45,X/46,X,r(X) infant and Leri-Weill dyschondrosteosis in her 46,XX mother: implication for the SHOX enhancer. *Am J Med Genet A*. 2005 Aug 15;137(1):72–6.
  33. Leri, A-Weill J. Une affection congénitale et symétrique du développement osseux: la dyschondrostéose. *Bull Mem Soc Med Hosp*. 1929;35:1491–4.
  34. Ogata T, Matsuo N, Nishimura G. SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status. *J Med Genet*. 2001;
  35. Ross JL, Scott C, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, et al. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5674–80.
  36. Binder G, Renz A, Martinez A, Keselman A, Hesse V, Riedl SW, et al. SHOX haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4403–8.
  37. Madelung V. Die spontane subluxation der Hand nach Vorne. *Arch Klin Chir*. 1878;23:395–412.
  38. 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 Oct;88(10):4891–6.
  39. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res paediatrics*. 2011 Feb;75(2):81–9.
  40. Zebala LP, Manske PR, Goldfarb CA. Madelung's deformity: a spectrum of presentation. *J Hand Surg Am*. 2007 Nov;32(9):1393–401.
  41. Gahunia HK, Babyn PS, Kirsch S, Mendoza-Londono R. Imaging of SHOX-associated anomalies. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2009 Sep;13(3):236–54.
  42. Child CJ, Kalifa G, Jones C, Ross JL, Rappold GA, Quigley CA, et al. Radiological Features in Patients with Short Stature Homeobox-Containing (SHOX) Gene Deficiency and Turner Syndrome before and after 2 Years of GH Treatment. *Horm Res paediatrics*. 2015 Jan;84(1):14–25.
  43. Ross JL, Kowal K, Quigley CA, Blum WF, Cutler GB, Crowe B, et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr*. 2005 Oct;147(4):499–507.
  44. Huber C, Rosilio M, Munnich A, Cormier-Daire V. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature. *J Med Genet*. 2006 Sep;43(9):735–9.
  45. Jorge AAL, Souza SC, Nishi MY, Billerbeck AE, Libório DCC, Kim CA, et al. SHOX mutations in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jan;66(1):130–5.
  46. Morizio E, Stuppia L, Gatta V, Fantasia D, Guanciali Franchi P, Rinaldi MM, et al. Deletion of the SHOX gene in patients with short stature of unknown cause. *Am J Med Genet A*. 2003 Jun 15;119A(3):293–6.
  47. Stuppia L, Calabrese G, Gatta V, Pintor S, Morizio E, Fantasia D, et al. SHOX mutations detected by FISH and direct sequencing in patients with short stature. *J Med Genet*. 2003 Feb;40(2):E11.
  48. Urakami T, Hasegawa M, Morimoto S, Saitoh H, Mugishima H. Effect of growth hormone therapy in two sisters with SHOX haploinsufficiency. *Pediatr Int*. 2009 Aug;51(4):574–6.
  49. Salmon-Musial A-S, Rosilio M, David M, Huber C, Pichot E, Cormier-Daire V, et al. Clinical and radiological characteristics of 22 children with SHOX anomalies and familial short stature suggestive of Léri-Weill Dyschondrosteosis. *Horm Res paediatrics*. 2011 Jan;76(3):178–85.
  50. Iughetti L, Vannelli S, Street ME, Pirazzoli P, Bertelloni S, Radetti G, et al. Impaired GH secretion in patients with SHOX deficiency and efficacy of re-

combinant human GH therapy. *Horm Res pædiatrics*. 2012 Jan;78(5-6):279–87.

51. Massart F, Bizzi M, Baggiani A, Miccoli M. Height outcome of the recombinant human growth hormone treatment in patients with *SHOX* gene haploinsufficiency: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2013 Apr;14(6):607–12.

52. Donze SH, Meijer CR, Kant SG, Zandwijken GRJ, van der Hout AH, van Spaendonk RML, et al. The growth response to GH treatment is greater in patients with *SHOX* enhancer deletions compared to *SHOX* defects. *Eur J Endocrinol*. 2015 Nov;173(5):611–21.

53. Ogata T, Onigata K, Hotsubo T, Matsuo N, Rappold G. Growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in haploinsufficiency of *SHOX*. *Endocr J*. 2001 Jun;48(3):317–22.

54. Scalco RC, Melo SSJ, Pugliese-Pires PN, Funari MFA, Nishi MY, Arnhold IJP, et al. 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 Jan;95(1):328–32.

55. Leka SK, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A, Kanavakis E. Short stature and dysmorphology associated with defects in the *SHOX* gene. *Hormones (Athens)*. Jan;5(2):107–18.