

AVANCES EN DISMORFOLOGÍA

Talla baja por alteraciones del gen SHOX

Jordi Rosell Andreo

Hospital Universitario de Son Dureta. Palma de Mallorca.

El crecimiento es un proceso muy complejo en el que intervienen muchos factores, genéticos - endógenos y no genéticos - exógenos. Entre los primeros destacan los endocrinológicos y metabólicos y entre los segundos la nutrición, la actividad física y el status psicosocial. Además, el crecimiento en el marcador de salud infantil y por ello es uno de los motivos principales de remisión de los pacientes pediátricos en la consulta de Endocrinología Infantil y Genética Clínica.

La relación del cromosoma X con la talla se conoce de antiguo. El síndrome de Turner es el ejemplo clásico de talla baja asociado a la monosomía X. También se asoció la talla baja a deleciones de las partes distales del brazo corto del cromosoma X. En 1997, Ellison y col. identificaron el gen PHOG, posteriormente denominado SHOX, como el gen responsable de la talla baja en el síndrome de Turner. Este gen se localiza en la zona pseudoautosómica de los brazos cortos de los cromosomas X e Y. La haploinsuficiencia de este gen provoca la discondrosteosis de Léri-Weill y cuando se da en homocigosis provoca una forma más grave la displasia mesomélica de Langer. En 1997, Rao E y col, comunicaron la relación entre las deleciones del gen SHOX y la talla baja idiopática. El gen SHOX posee 6 exones y tiene un tamaño de 35 Kb produciendo 2 ARNs alternativos, el SHOXa y el SHOXb de 292 y 225 aminoácidos respectivamente. Su función está relacionada con el crecimiento longitudinal de los huesos y se ha detectado en fases muy precoces del desarrollo embrionario. La mayoría de mutaciones que afectan al gen SHOX son deleciones y la técnica de elección para su estudio es la MLPA (*multiplex ligation probe amplification*) que aumentó en gran medida la sensibilidad diagnóstica. Esta técnica fue descrita por Schouten y col (2002), Sellner y Taylor (2004) y su aplicación para el estudio de mutaciones en el gen SHOX por

Benito-Sanz S y col (2006), Gatta y col (2007). El índice de detección de mutaciones depende del fenotipo que se considere: entre el 50 y el 90% de pacientes con discondrosteosis de Léri-Weill, en la gran mayoría de pacientes con síndrome de Turner y entre el 2 y el 15% de pacientes con talla baja idiopática (Binder G, 2011).

Desde el punto de vista clínico el fenotipo resultante de la haploinsuficiencia del gen SHOX es muy variable y frecuentemente inespecífico en la edad preescolar. El acortamiento mesomélico de las extremidades se da habitualmente en la segunda década de la vida, si es que aparece, Ross y col (2001) y Jorge AA y col (2001). El fenotipo en la edad pediátrica es desde las formas de talla baja idiopática sin signos clínicos acompañantes hasta la forma completa de discondrosteosis de Léri-Weill. La exploración auxológica es fundamental para orientar la sospecha clínica en estos pacientes. Según Binder y col (2003) el cociente entre la suma de la longitud de las piernas y la brazada partido por la longitud del tronco en el denominador en los pacientes en edad escolar tiene un elevado valor predictivo. Rappold y col (2007) presentan un *score* con 8 parámetros, siendo los más importantes la relación entre la brazada y la talla sentado, relacionado ambos con la altura. Radiológicamente existen 3 signos clásicos de la discondrosteosis de Léri-Weill: la triangularización de la epífisis radial distal, la piramidalización del hueso del carpo y la translucencia en la zona medial del radio, los signos radiológicos de la deformidad de Madelung.

El diagnóstico de certeza es necesario para poder beneficiarse del tratamiento con GH, ya que los resultados obtenidos en estos pacientes son similares a los resultados en pacientes con síndrome de Turner (Blum y col, 2009).

Bibliografia

1. Benito Sanz S, Gorbenko Del Blanco D, Huber C, Thomas S, Aza-Carmona M, Bunyan D, Maloney V, Argente J, Cormier-Daire V, Campos-Barros A y Heath K E. Characterization of SHOX deletions in Léri-Weill Dyscondrosteosis (LWD) reveals Genetic Heterogeneity and no recombination hotspots. *Am J Hum Genet.* (2006) 79: 409-414.
2. Binder G. Short stature due to SHOX Deficiency: Genotype, Phenotype and Therapy. *Horm Res Paediatr.* (2011) 75: 81-89.
3. Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, Ross JL, Jones C, Quigley CA, Binder G. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res.* (2009) 71: 167-172.
4. 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) 6: 1341-1347.
5. Gatta V, Antonucci I, Morizio E, Palka C, Fischetto R, Mokini V, Tumini S, Calabrese G. y Stuppia L. Identification and characterization of different SHOX gene deletions in patients with Léri-Weill dyscondrosteosis by MLPA assay". *J Hum Genet.* (2007) 52: 21-27.
6. Jorge AA, Souza SC, Nishi MY, Billerbeck AE, Libório DC, Kim CA, Arnhold IJ, Mendonca BB. SHOX mutations in idiopathic short stature and Léri-Weill dyscondrosteosis: frequency and phenotypic variability. *Clin Endocrinol. (oxf)* (2007); 66: 130-135.
7. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroja K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. (1997) *Nat Genet.* 16: 54-63.
8. Ross JL, Scott C jr, Martilla P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, Abboudi J, Osterman L, Kushner H, Carter P, Ezaki M, Elder F, Wei F, Chen H, Zinn AR. Phenotypes associated with SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* (2001) 86: 5674-5680.
9. Schouten LN, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* (2002) 30:E57.
10. Sellner LN, Taylor GR. MLPA and MAPH: new techniques for detection of gene deletions. *Hum Mutat.* (2004) 23: 413-419.