



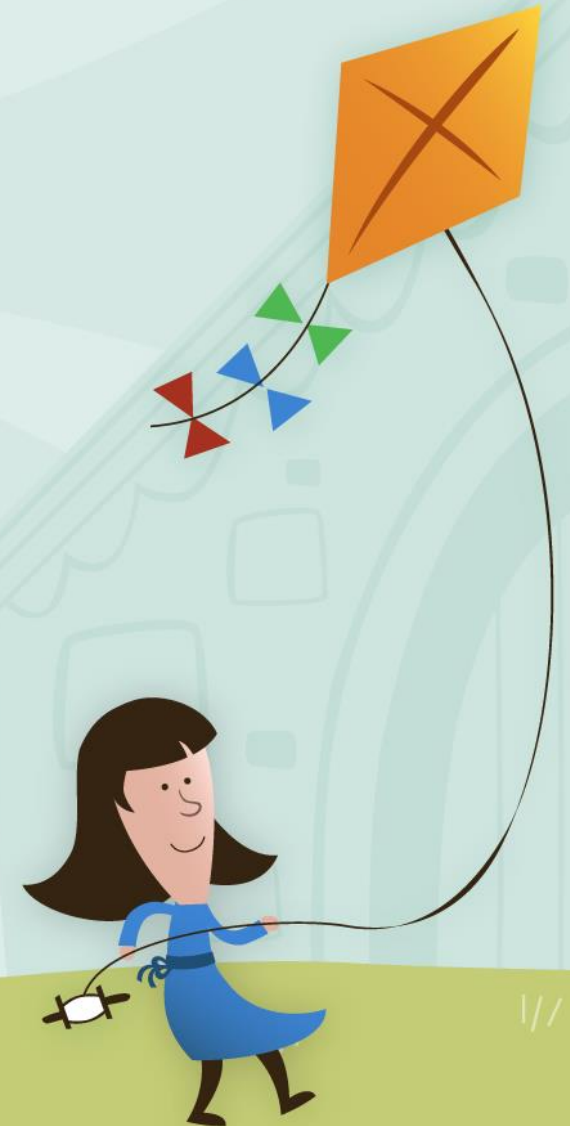
ACTUALIZACIÓN EN TALLA BAJA PARA PEDIATRÍA  
DE ATENCIÓN PRIMARIA

III Jornadas Catalina Santana 2022  
19 de noviembre

# Alteraciones del gen SHOX

Ismael J Dorta Luis

Pediatría. Hospital Universitario N<sup>a</sup> S<sup>a</sup> de Candelaria





# ÍNDICE

1. Introducción
2. Genética
3. Manifestaciones clínicas
4. Manifestaciones radiológicas
5. Beneficios del tratamiento con GH
6. Casos clínicos
7. Conclusiones
8. Bibliografía





# 1. Introducción “Short Stature Homeobox”

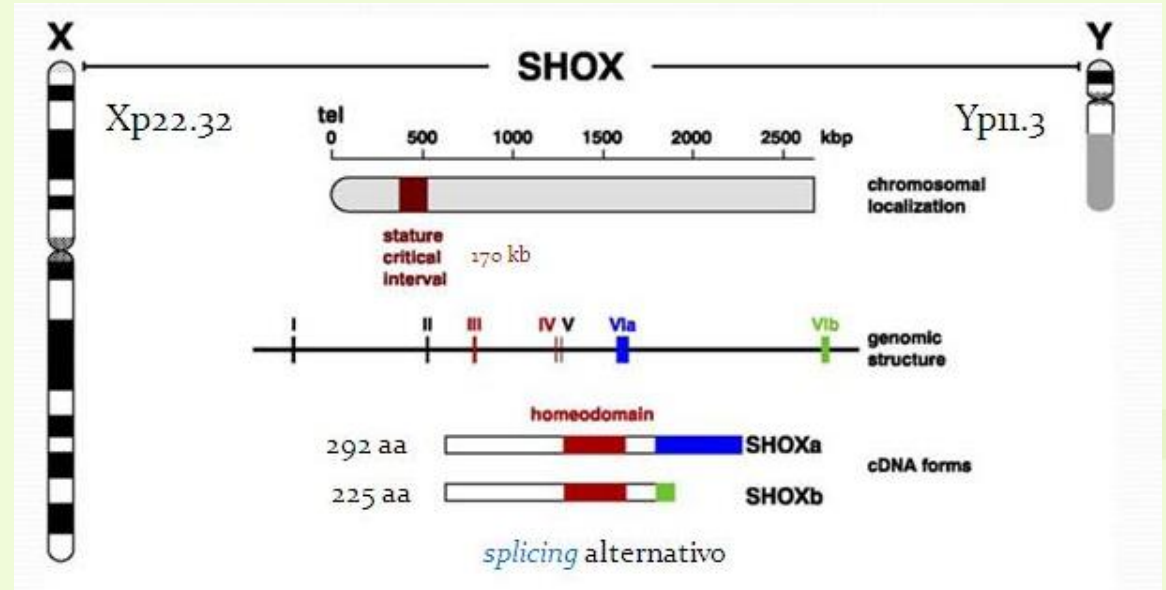
- 1ª causa más frecuente monogénica
- Se identifican entre el 2-4% de los niños con TBI
- Desde el 2008, financiado el tratamiento con GH
- Importancia del diagnóstico precoz





## 2. Genética

- Localizado en el brazo corto de los cromosomas X e Y (región autosómica). Herencia dominante.
- Necesario tener dos copias activas para un crecimiento normal
- Clínica es dosis dependiente (material genético afectado)
- Espectro desde TBI hasta displasias esqueléticas graves





## 2. Genética

- Expresión desde la semana 12 de gestación.
- Su expresión impide la diferenciación del condrocito del cartílago de crecimiento.
- Localización 1º y 2º arcos branquiales → paladar, mandíbula, muñeca, radio, cúbito, fémur distal y tibia
- Promotor de crecimiento lineal, represor de la fusión y maduración de la fisis.
- Origen 70-80% deleciones

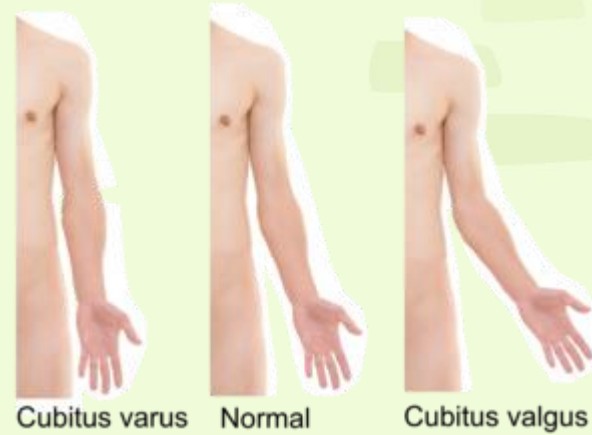






### 3. Manifestaciones clínicas

- Mayor expresión en mujeres. Efecto antiestrogénico.
- Disminuye el estirón puberal. Puede tener crecimiento normal hasta iniciar pubertad
- Paladar ojival. Micrognatia
- Escoliosis
- Cubito valgo. Tibias arqueadas
- Acortamiento de 4-5 metacarpianos
- Musculatura hipertrófica (aspecto)





### 3. Manifestaciones clínicas

- Mayor expresión en mujeres. Efecto antiestrogénico.
- Disminuye el estirón puberal. Puede tener crecimiento normal hasta iniciar pubertad
- Paladar ojival. Micrognatia
- Escoliosis
- Cubito valgo. Tibias arqueadas
- Acortamiento de 4-5 metacarpianos
- Musculatura hipertrófica (aspecto)



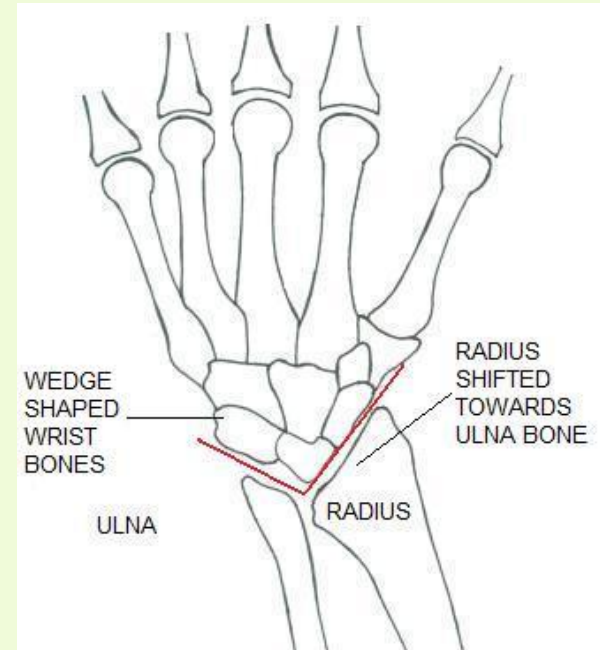
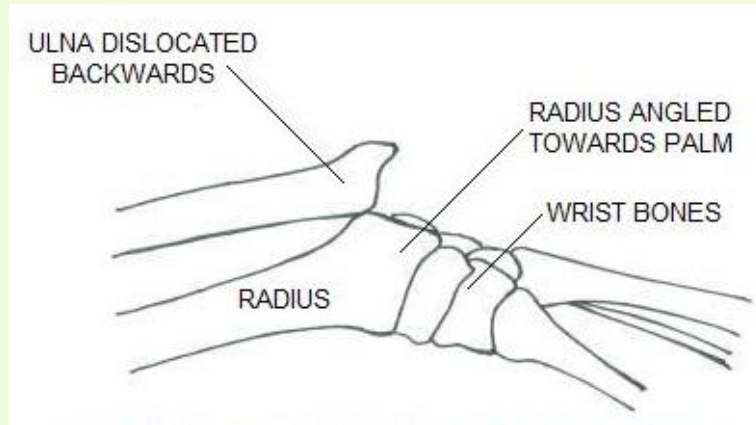








## 4. Manifestaciones radiológicas





## 4. Manifestaciones radiológicas





# Puntuación de Rappold

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



\*Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet. 2007 May;44(5):306-13.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597980/>





## 5. Beneficios del tratamiento con GH

- Blum 2007: comparó 3 grupos
  - SHOX sin GH, SHOX con GH y Turner con GH
  - + 6 cm / +1 DE
  - Igualdad en beneficios con ST
  - No cambiaba desproporción ni pubertad.

	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





## 6. Caso clínico 1

- Niña 5 años. Remitida desde el centro de salud por talla baja con AF de madre con talla baja
- AP: Hipercalciuria idiopática y pies valgos





## 6. Caso clínico 1

- Niña 5 años. Remitida desde el centro de salud por talla baja con AF de madre con talla baja
- AP: Hipercalciuria idiopática y pies valgos
- AF: Talla padre: 169 cm (p10, -1.32 DE). **Talla madre: 145 cm (p < 1, -3.2 DE).** Talla diana: **150.5 ± 5 cm (p2, 2.28 DE).**
- EF: antebrazo corto, paladar ojival
  - Peso: 16.4 kg (p16, -1.02 DE). Talla: 100.5 cm (p<1, -2.56 DE). IMC: 16.24 % (**p58**, 0.21 DE). Superficie Corporal: 0.68 m<sup>2</sup>.
  - Proporciones corporales: Talla sentada: 57.4 cm.-> **ratio sentado/talla: 0.571 (p64, 0.36 DE)**







## 6. Caso clínico 1

- Estudio inicial
  - Cariotipo XX normal
  - Hemograma y bioquímica normal
  - Perfil férrico, tiroideo normal
  - Celiaquía negativo
  - Factores de crecimiento: **IGF1: 418 ( > p95)**



Se:8628  
Im:1

[F]

Study Date:21/03/2017  
Study Time:12:19:48  
MRN:

[R]

[L]

[H]

C8192  
W16384



Edad ósea 4 años (EC 5 años)





# Puntuación de Rappold

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



7 puntos



Se:8628  
Im:1

[F]

Study Date:21/03/2017  
Study Time:12:19:48  
MRN:

[R]

[L]

[H]

CB192  
W16364

Se:4360  
Im:1

[F]

Study Date:06/03/2020  
Study Time:10:18:47  
MRN:

Edad ósea 7 años (EC 8 años)

[R]

[L]

[H]

CB192  
W16364





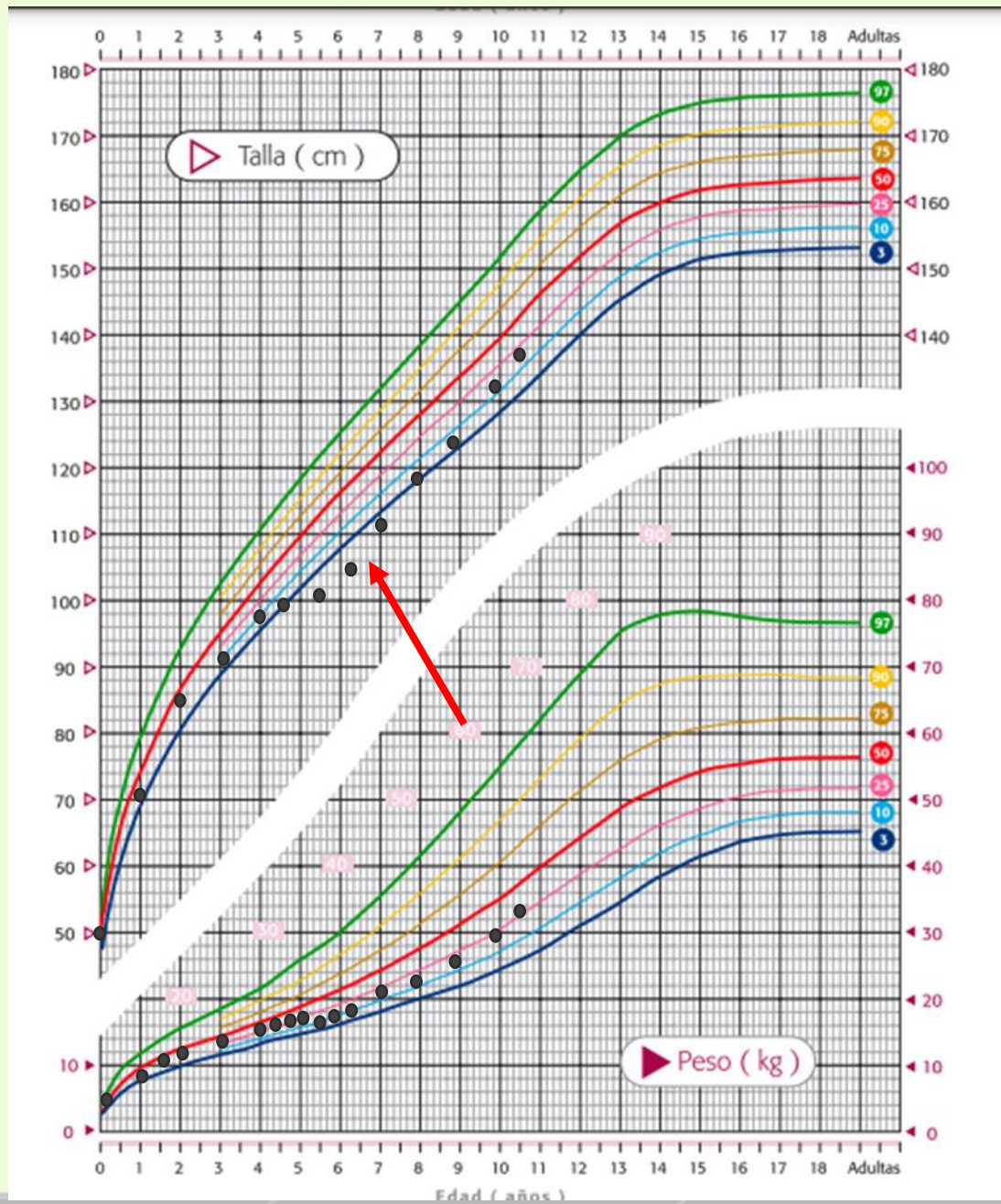
Edad ósea 11 años  
(EC 10 años 6 meses)





## 6. Caso clínico 1

- Evolución tras inicio de GH hasta la actualidad





## 6. Caso clínico 2

- Niña 10 años y 3 meses
- AP: Asmática.
- Remitida a consultas de endocrinología por talla baja (p2)





## 6. Caso clínico 2

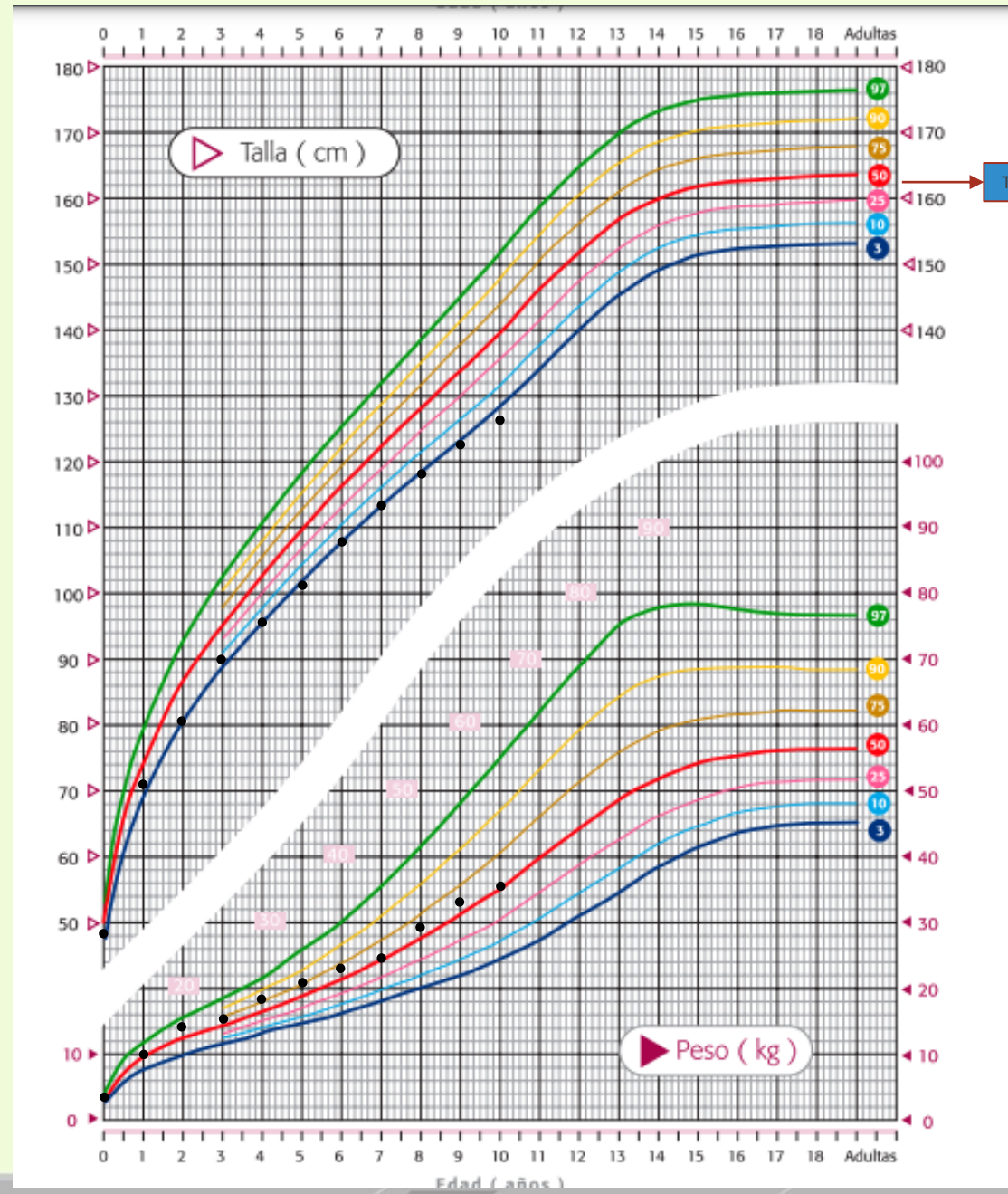
- Valoración inicial:
- Acude con el padre. Gestación controlada. RNT. Peso 3.250g (p50), longitud 46cm (p3) y PC 34cm (p50).
- AF: Talla padre: 185 cm (p88, 1.18 DE). Talla madre: 153 cm (p4, -1.86 DE). Talla diana:  $162.5 \pm 5$  cm (p40, -0.27 DE). No tiene hermanos.





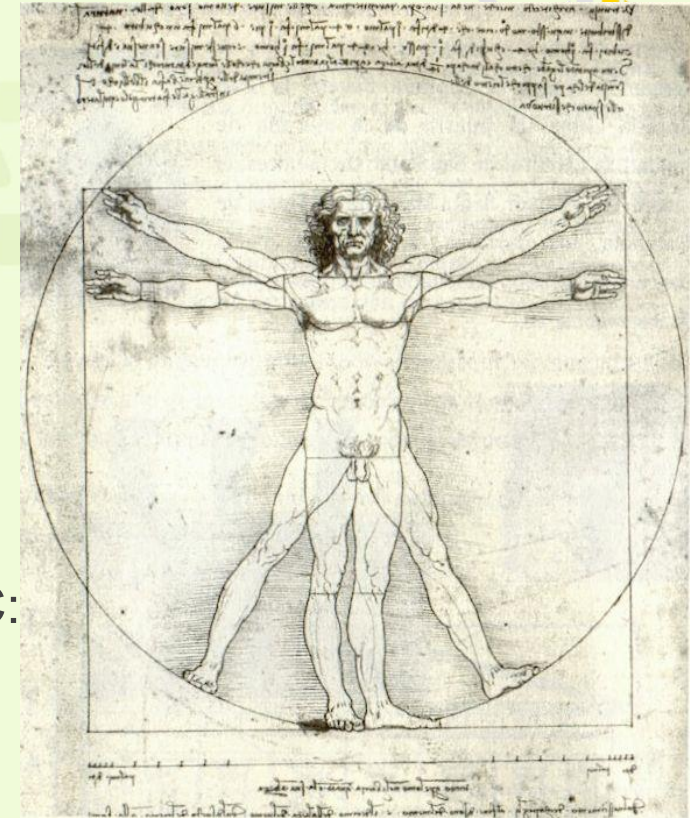


# 6. Caso clínico 2



## 6. Caso clínico 2

- Confirmamos Talla baja:  $<p3 + 2DE$  con respecto a talla diana
- EF: paladar ojival. Acortamiento 4-5<sup>o</sup> metacarpiano. Discreto cubito valgo.
- **Peso:** 30 kg (p19, -0.91 DE). **Talla:** 128 cm (**p2, -2.13 DE**). **IMC:** Superficie Corporal: 1.03 m<sup>2</sup>
- Segmentos corporales.
  - Braza: 125 cm (levemente disminuida)
  - Talla sentado: 92 cm.-> ratio talla sentado/talla: 0.634 (p98, **2.25 DE**)





# Puntuación de Rappold

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



8 puntos



\*Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet. 2007 May;44(5):306-13.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597980/>



## 6. Caso clínico 2

- Estudio inicial
  - Cariotipo XX normal
  - Hemograma y bioquímica normal
  - Perfil férrico, tiroideo normal
  - Celiaquía negativo
  - Factores de crecimiento normales





## 6. Caso clínico 2

- Y la edad ósea??.

ACCES#HCA10/08361/  
HUCA1328895  
25/12/2009  
010Y  
F

SE:793  
IM:1  
11:11:24  
10/12/2020



0.06182mGy  
kV:50

Hand  
EDAD OSEA MENORES DE DOS ANOS  
P





## 6. Caso clínico 2

- ¿Pensaríamos en algo?





## 6. Caso clínico 2

- ¿Pensaríamos en algo?
- Estigmas clínicos y radiológicos compatibles con haploinsuficiencia de gen SHOX





## 6. Caso clínico 2

- ¿Pensaríamos en algo?
- Estigmas clínicos y radiológicos compatibles con haploinsuficiencia de gen SHOX
- Se solicita estudio genético CONFIRMANDO el diagnóstico







## 7. CONCLUSIONES

- El gen SHOX es la causa monogénica más importante de talla baja
  - Se acepta un 2-3% de prevalencia de haploinsuficiencia del gen SHOX en la talla baja aislada, (1 de cada 2.000-4.000 personas en población general); > ST (1/2.500) o déficit de GH (1/3.500)
- Atención a aquellas tallas bajas familiares desproporcionadas
- Las alteraciones del gen SHOX son candidatas a tratamiento con GH (financiado)





## 8. Bibliografía

1. Pozo Román, J. Crecimiento normal y talla baja. *Pediatr Integral* 2015; XIX (6): 411.e1-411.e23. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-07/crecimiento-normal-y-talla-baja/>
2. Llano Rivas, I., Fernández Roral, J., Navarro Vera, I. Discondrosteosis de Leri-Weill. Mutación en gen SHOX y expresividad variable. *Anales de Pediatría* 2011; vol.74. núm.6(405-408). Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-discondrosteosis-leri-weill-mutacion-gen-shox-articulo-S169540331100035X>
3. Coral Barreda- Bonis, A., González Casado, I. Tratamiento con GH en alteraciones del gen SHOX. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016; 7 (Suppl). Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E18/P1-E18-S819-A338.pdf>
4. Quintero González, S. Más allá de la talla baja idiopática. Deficiencia del gen SHOX: diagnóstico y tratamiento de los trastornos asociados a la deficiencia del gen SHOX. *Canarias Pediátrica* 2013; vol.17 núm.2(124-129). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4494966>
5. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007 May;44(5):306-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597980/>
6. Guerrero Iugo, N., Romero Barzola, M.Y., Sierra Santos, L. Alteración del gen SHOX: una causa frecuente de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. *Rev Clin Med Fam* 2018; vol.11 núm.3. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2018000300172#f2](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2018000300172#f2)
7. Cuadrado Piqueras, L. Talla baja por haploinsuficiencia del gen SHOX. *Rev Elect de Portalesmédicos.com* 2022; vol.13 núm. 16. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/talla-baja-por-haploinsuficiencia-del-gen-shox/>
8. Aiguebella Font, M., Escribano Muñoz, A., Martos Tello, J.M., Romero Egea, M.J. Tratamiento con GH en paciente con alteración del gen SHOX: nuestra experiencia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2019; vol.10, núm 2. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E30/P1-E30-S2084-A495.pdf>





# MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN



[idorlui@gobiernodecanarias.org](mailto:idorlui@gobiernodecanarias.org)

