

ASPECTOS GENÉTICOS DE LA TALLA BAJA. Revisión

Francisco Álvarez-Nava

Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

La talla baja es una condición que afecta el crecimiento lineal en el proceso de desarrollo del individuo es ocasionada por múltiples factores pero con un fuerte componente genético. En los últimos años, se ha incrementado el conocimiento de las causas genéticamente determinadas de talla baja debido a reporte de pacientes con características especiales, quienes han ofrecido una excelente oportunidad para estudiar genes que juegan un papel crucial en el crecimiento. En esta revisión se delinea, desde la perspectiva de un médico genetista, un flujograma diagnóstico a ser considerado en todo paciente con talla baja.

Palabras Claves: Talla baja, crecimiento, deficiencia de Hormona de Crecimiento, defectos genéticos, genes, gen *SHOX*.

ABSTRACT

Short stature is a condition affecting the body growth in the development process of an individual which is caused by multiples factors, but with a strong component genetic. In the last few years, our knowledge of genetically determined causes of short stature has greatly increased by reports of challenging patients, who offered the opportunity to study genes that play a role in growth. In this review, a diagnostic flow chart is delineated to consider in all patients with short stature from the perspective of a medical geneticist.

Key words: Deficiency of Growth Hormone, genes, genetic defect, growth, short stature, *SHOX* gene.

El análisis genético es una herramienta esencial en el plan diagnóstico de un paciente con talla baja, ya que el crecimiento lineal no solamente está determinado por factores ambientales y hormonales, sino también, y principalmente por factores genéticos. Así, podemos definir a la talla baja como una condición que afecta el crecimiento lineal en el proceso de desarrollo del individuo ocasionado por múltiples factores pero con un fuerte componente genético.

Otra consideración importante que ha de ser tomada en cuenta, es que la falla del crecimiento a menudo se confunde con talla baja. Por definición, la falla en el crecimiento es un estado patológico, mientras que la talla baja, a menudo es una variante normal. Sin embargo, la talla baja puede ser un signo de una gran variedad de condiciones patológicas o trastornos heredados, que unida a otros signos, constituiría un síndrome. Así mismo, la talla baja, puede ser un hallazgo único o aislado. Muchos síndromes incluyen la talla baja como un hallazgo característico, con un inicio pre o postnatal.

Como se dijo anteriormente, el crecimiento corporal está regulado por muchos genes, pero en pocos se ha identificado su mecanismo de acción¹. Sin embargo, en los últimos años, se han identificado muchas de las causas genéticamente determinadas de talla baja, y el análisis genético, más allá de la indicación del cariotipo, debe ser tomado en cuenta en el diagnóstico de talla baja.

En esta artículo, más que enumerar y describir los diferentes síndromes conocidos que cursan con talla baja, los cuales pueden encontrarse en la Tabla I, se enfocará el mismo a la selección cuidadosa de pacientes que deben ser estudiados para una evaluación genética específica, ya que éstas implican por separado un pequeño porcentaje de las causas de talla baja, pero en su conjunto pueden explicar un alto porcentaje de talla baja de origen desconocido.

Por tal motivo, en este artículo se hará una breve revisión de los aspectos clínicos y los parámetros bioquímicos para los defectos genéticos de la talla baja y se presentará un flujograma para el enfoque diagnóstico de estos trastornos.

CAUSAS GENÉTICAS DE TALLA BAJA

Desde el punto de vista didáctico, se podrían resumir las causas de talla baja de origen genético en cuatro grandes categorías:

1. Condiciones que alteran la producción, secreción y acción de factores hormonales que afectan el crecimiento lineal (p. ej., deficiencia aislada de hormona de crecimiento por mutaciones en el gen del receptor de la Hormona Liberadora de Hormona de Crecimiento (*GHRHR*), deficiencia combinada de Hormona de Crecimiento (*GH*), prolactina (*PRL*) y Hormona Tirotrófica (*TSH*) por mutaciones en *POUF-1*, etc.).
2. Condiciones Genéticas que no alteran la producción,

Artículo recibido en: Septiembre 2007. Aceptado para publicación en: Noviembre 2007.

Dirigir correspondencia a: Dr. Francisco Álvarez-Nava. falvareznava@yahoo.com.

Tabla I. Causas Genéticas de Talla Baja

Síndrome de Turner
Síndrome de Down (Trisomía 21)
Síndrome de Silver-Russell
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Noonan
Acondroplasia
Hipocondroplasia
Osteogénesis Imperfecta
Mutaciones en el gen <i>SHOX</i>
Síndrome o Discondrosteosis de Leri-Weill
Síndrome de Laron (Mutaciones en el gen del receptor de la Hormona de Crecimiento)
Mutaciones en el gen <i>IGF-1</i>
Mutaciones en el gen del receptor de IGF-I
Mutaciones en el gen <i>PROPI</i>
Mutaciones en el gen <i>Pit1</i>
Mutaciones en el gen <i>GHRH</i>
Mutaciones en el gen <i>GH1</i>
Disfunción Neurosecretoria de GH (Polimorfismos en el promotor del gen <i>GH1</i>)
Mutaciones en el gen del receptor de la Insulina (Leprechaunismo)
Síndrome de Shwachman-Diamond.
Fibrosis Quística
Hipotiroidismo
Mutaciones en el gen <i>DAX-1</i> (Hipoparatiroidismo)
Hiperplasia suprarrenal Congénita (pobremente controlada)
Deleciones en la región cromosómica 22q11
Síndrome de Seckel
Displasia Espondilo-epifisaria

secreción y acción de factores hormonales que afectan el crecimiento lineal (Síndrome de Down, mutaciones en el gen *SHOX*, etc).

3. Talla baja Familiar

4. Retardo Constitucional del Crecimiento y Desarrollo.

5. Talla Baja Idiopática

Con relación a las causas endocrinas de talla baja hay que mencionar que constituyen una causa rara de talla baja y que el déficit o la falta de acción de las hormonas que promueven el crecimiento lineal pueden ser debidas a factores ambientales o a factores genéticos². El eje hipotálamo-hipófisis-núcleo epifisario de crecimiento reflejado en el eje hormonal GHRH-GH-IGFI juega un papel clave en la regulación del crecimiento somático. Defectos genéticos en uno de los componentes (secreción hipotalámica de GHRH, secreción hipofisaria de GH, el receptor de la GH (GHR), las señalizaciones post-receptor e IGF-I) de este eje usualmente conducen a una talla baja proporcionada³⁻⁴.

La deficiencia de la síntesis y secreción de GH se clasifica en dos grandes grupos: la deficiencia aislada, cuya etiología genética es exhibida y clasificada en la Tabla II, y la deficiencia combinada.

La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias denota una disminución en la producción de GH y en

una o más hormonas derivadas de la hipófisis anterior: TSH, prolactina, ACTH, LH y FSH. Esto se debe a trastornos genéticos en los factores de activación transcripcional que dirigen el desarrollo embrionario

Tabla II. Deficiencia aislada de GH determinada genéticamente

Tipo	Modo de Herencia	Características	Etiología
IGHD-IA	Autosómica Recesiva	Deficiencia Total Anticuerpos Anti-GH	Deleciones <i>GH1</i> Mutaciones sin sentido
IGHD-IB	Autosómica Recesiva	Déficit Parcial	Mutaciones en el empalme
IGHD-II	Autosómica Dominante	Déficit Parcial	Dominancia Negativa
IGHD-III	Ligada al X	Déficit Parcial + Agammaglobulinemia	Se desconoce

de la hipófisis anterior. La formación y posterior diferenciación de la bolsa de Rathke en la adenohipófisis están reguladas por la acción combinada de factores específicos de activación transcripcional incluyendo *PIT-1*, *PROP-1*, *HESX1*, *LHX3* y *LHX4*. En la Tabla III se describen algunas características de estos genes⁴.

Tabla III. Genes de los Factores de Activación Transcripcional Involucrados en la Adenohipófisis

Gen	Localización Cromosómica	Activación de Genes Blancos	Características
<i>PIT-1</i> (<i>POU1F1</i>)	3p11	<i>GH</i> , <i>PRL</i> y β - <i>TSH</i>	Talla baja severa en <2 años. Hipoplasia de adenohipófisis
<i>PROP-1</i>	5q	<i>PIT-1</i> y <i>FSH/LH</i>	Talla baja + Pubertad retardada. Adenohipófisis normal, hipo o hiperplasia
<i>HESX-1</i>	3p21.1-21.2	Nervio óptico, epitelio olfatorio, hipófisis, displasia septo-óptica, <i>GH+FSH/LH</i>	Ectopia
<i>LHX3</i>	9q34	<i>FSH/LH</i> , <i>PRL</i> , β - <i>TSH</i> , <i>GH</i> ,	¿Ectopia?
<i>LHX4</i>	1q25	<i>GH</i> , <i>TSH</i> , <i>ACTH</i>	Hipoplasia de hipófisis y cerebelo. Malformación de Arnold-Chiari

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE LA TALLA BAJA: LA PERSPECTIVA DE UN MÉDICO GENETISTA

Como se dijo al principio del artículo, éste se enfocará por una parte en niños cuyas tallas están 2,5 SDS por debajo del promedio de la población en referencia, y por otra parte en el delineamiento de un plan diagnóstico. La primera etapa discriminante en este enfoque diagnóstico es la presencia o ausencia de características dismórficas o talla desproporcionada. En caso de encontrar una característica dismórfica en un

hipotalámica-hipofisaria para demostrar o excluir defectos anatómicos.

Si se diagnóstica deficiencia de GH se debe descartar la presencia de otras deficiencias de hormonas hipofisarias y dependiendo de cual o cuáles hormonas estén afectadas se analizarán molecularmente los factores de transcripción *HESX-1*, *PROP-1* y *PIT-1*. Si

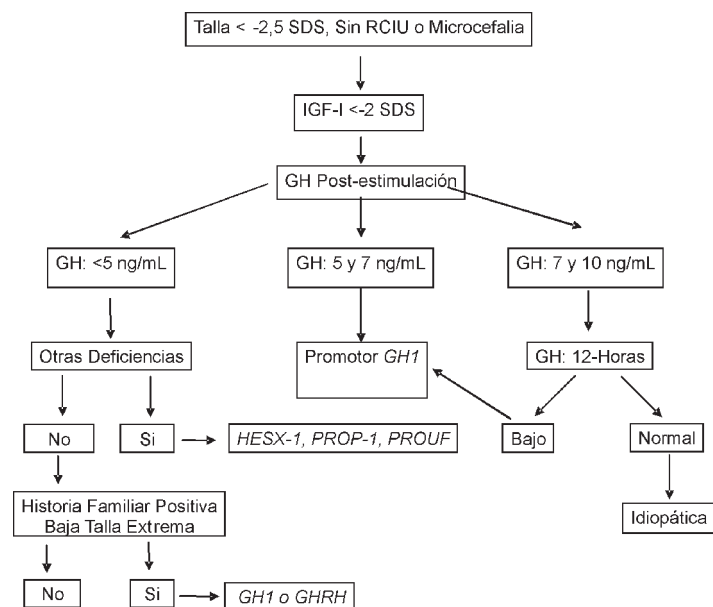


Fig. 3. Enfoque Diagnóstico de las Causas Genéticas de Baja Talla

es una deficiencia aislada de GH, el análisis molecular de los genes *GH* y *GHRH-R* solo se recomienda en niños extremadamente pequeños o con una historia familiar positiva. Puede haber mutaciones en el promotor del gen *GH* que curse con niveles muy bajos de IGF-I y picos en el borderline de GH post-pruebas de estimulación. Esto es lo que se conoce como disfunción neurosecretoria (Figura 3).

Las condiciones genéticas que no afectan la producción hormonal se enumeraron previamente en el Tabla I. En este grupo, se debe hacer mención especial con la talla baja asociada a mutaciones en el gen *SHOX* conocido por ser el acrónimo en inglés de Short stature Homeobox-containing gene, el cual está localizado en la región pseudoautosómica tanto del cromosoma X como del cromosoma Y, y se ha asociado su haploinsuficiencia con talla baja idiopática, talla baja del síndrome de Turner, mutaciones homocigotas en la displasia mesomélica de Langer, mutaciones heterocigotas asociadas a la discondrosteosis de Leri-Weill⁹.

Se cree que el gen *SHOX* es un regulador crítico del crecimiento debido a varios hallazgos: 1) se expresa en el esqueleto en desarrollo específicamente en

fibroblastos de la médula ósea y en los condrocitos proliferantes e hipertróficos; 2) mutaciones en el gen *SHOX* siempre se han asociado con talla baja; y 3) el exceso de copias (47,XXY y 47,XYY) se asocia con talla alta⁹⁻¹³.

La talla baja idiopática se caracteriza una talla baja significativa (<-2SDS), una velocidad de crecimiento persistentemente lenta para su edad y ningún parámetro bioquímico u otra evidencia específica de una condición que haga retardar el crecimiento. De esta manera, después de excluir una larga lista de talla baja, incluyendo trastornos sistémicos crónicos, esqueléticos, endocrinos y cromosómicos, uno se queda con el diagnóstico de talla baja idiopática.

Menos del 1% de los niños que tienen su talla por debajo del percentil 3 serán deficientes de GH o tendrán mutaciones en los genes de *GH*, *GHRH*, *IGF1* o sus respectivos receptores¹⁴. Se ha encontrado que el 3% de los niños con talla baja idiopática tienen mutaciones en el *SHOX*, lo que implica una prevalencia aproximada de 1 en 1500 a 2000 nacidos vivos, siendo mayor que la prevalencia del síndrome de Turner que es de 1 en 5000 nacidos vivos o que la deficiencia de GH (aislada + combinada) que es de 1 en 3500 nacidos vivos¹⁴⁻¹⁵.

Cabe preguntarse, ¿Porqué si se pide una valoración hormonal y citogenética no aunamos esfuerzos para descartar mutaciones en el gen *SHOX* en pacientes venezolanos con talla baja?

¿Quiénes son los pacientes candidatos a ser estudiados para mutaciones en el gen *SHOX*?

1. Niños con talla baja que presenten bajo peso al nacer (pero dentro de los límites normales bajos)
2. Pacientes con talla durante la infancia en los límites inferiores (-2,2 y -2,1 SDS en las niñas y niños, respectivamente)
3. Pacientes con predicción de talla final por debajo de los límites normales (-2,84 y -2,36 SDS en niñas y niños, respectivamente)
4. Niños con talla baja e historia familiar de talla baja en al menos uno de los progenitores¹⁶.

Más recientemente se ha postulado un enfoque cuantitativo para determinar los pacientes candidatos para analizar molecularmente el gen *SHOX*. Este enfoque combina tres variables antropométricas con cinco variables clínicas (Tabla IV), teniendo cada una al menos 2 puntos de valor. A todo paciente que tenga 4 o 7 de un total de 24 puntos, se le deben analizar en él mutaciones del gen *SHOX*⁹.

¿POR QUÉ Y PARA QUÉ ESTUDIAR AL GEN SHOX?

Es particularmente llamativo que pacientes con mutaciones en el gen *SHOX* tratados con rhGH tienen

Tabla IV. Sistema para la Identificación de Pacientes a ser Estudiados Molecularmente en el gen SHOX

Item	Criterio	Puntos
Relación Brazada/Talla	< 96,5%	2
Relación Seg Sup/Talla	> 55,5%	2
Índice de Masa Corporal	> Percentil 50	4
Cubitus valgus	Sí	2
Antebrazo pequeño	Sí	3
Encurvamiento del antebrazo	Sí	3
Hipertrofia Muscular	Sí	3
Dislocación del Radio	Sí	5
Total		24

Tomado de Rappold et al. J Med Genet 2007; 44:306-313

una respuesta similar a los pacientes con síndrome de Turner tratadas con rhGH¹⁷⁻¹⁸. Debido, a esto sería recomendable identificar pacientes candidatos a recibir terapia con rhGH con talla baja idiopática con mutaciones en el gen *SHOX*. El esfuerzo vendría dado por la integración de pediatras, endocrinólogos, endocrinólogos pediatras, genetistas clínicos y biólogos moleculares para llevar a cabo un programa multidisciplinario que tenga como objetivo final la identificación de mutaciones en el gen *SHOX* en pacientes venezolanos con talla baja idiopática.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Rosenfeld RG. The molecular basis of idiopathic short stature. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: S3-S5.
- Bona G, Paracchini R, Giordano M, Momigliano-Richiardi P. Genetic defects in GH synthesis and secretion. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: S3-S9.
- Walenkamp MJE, Witt JM. Genetic Disorders in the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor-I Axis. *Horm Research* 2006; 66:221-230.
- Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic Analysis of Short Stature. *Horm Res* 2003; 60:157-165
- Datan M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004; 363: 1977-1987.
- Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. *J Med Genet* 2003; 40: 913-917.
- Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, Van Doorn J, Chen JW, Mohan S, Denley A, Forbes B, van Duyvenvoorde HA, van Thiel SW, Sluimers CA, Bax JJ, de Laat JA, Breuning MB, Romijn JA, Wit JM. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2855-2864.
- Walenkamp MJ, Van der Kamp HJ, Pereira AM, Kant SG, van Duyvenvoorde HA, Kruithof MF, Breuning MH, Romijn JA, Karperien M, Wit J. A variable degree of intrauterine and postnatal growth retardation in a family

- with a missense mutation in the IGF-I receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3062-3070.
- 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; 44: 306-313.
- Rao E, Blaschke RJ, Marchini A, Niesler B, Burnett M, Rappold GA. The Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 3083-91.
- Marchini A, Marttila T, Winter A, Caldeira S, Malanchi I, Blaschke RJ, Hacker B, Rao E, Karperien M, Wit JM, Richter W, Tommasino M, Rappold GA. The short stature homeodomain protein SHOX induces cellular growth arrest and apoptosis and is expressed in human growth plate chondrocytes. *J Biol Chem* 2004; 279: 37103-14.
- Munns CJ, Haase HR, Crowther LM, Hayes MT, Blaschke R, Rappold G, Glass IA, Batch JA. Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4130-5.
- Munns CF, Glass IA, LaBrom R, Hayes M, Flanagan S, Berry M, Hyland VJ, Batch JA, Philips GE, Vickers D. Histopathological analysis of Leri-Weill dyschondrosteosis: disordered growth plate. *Hand Surg* 2001; 6: 13-23.
- Ross JL, Scott C Jr, Marttila 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.
- Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, Heinrich U, Vlachopapadopoulou E, Reinehr T, Onigata K, Ogata T. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1402-1406.
- Munns CF, Glass IA, Flanagan S, Hayes M, Williams B, Berry M, Vickers D, O'Rourke P, Rao E, Rappold GA, Hyland VJ, Batch JA. Familial growth and skeletal features associated with SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 987-996.
- Binder G, Schwarze C, Ranke M. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 245-249.
- Munns CF, Berry M, Vickers D, Rappold GA, Hyland VJ, Glass IA, Batch JA. of 24 months of recombinant growth hormone on height and body proportions in SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 997-1004.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo contó con el apoyo financiero del proyecto CONDES-LUZ No. 1038-06.