

## NUEVOS HORIZONTES EN EL ESTUDIO DE LA TALLA BAJA FAMILIAR

Fernández Smersu, Nicolás; Galán Bueno, Laura; González de Buitrago Amigo, Jesús; Chamorro Vera, Ana; Gutiérrez Agujetas, Marta; Cabello Anaya, María del Carmen; Ulecia Cantero, Rafael; Gallego Cortés, Javier; Martínez García, Ana; Macías López, Nuria; Begines Tirado, Miguel.

### INTRODUCCIÓN

La talla baja constituye un motivo frecuente de demanda en consultas de Endocrinología Pediátrica.

En la mayoría de los casos (60-80 %), un estudio completo permite descartar talla patológica secundaria a anomalías sistémicas, endocrinas, nutricionales o cromosómicas, clasificándola como talla baja idiopática. Este grupo incluye la talla baja familiar y el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. El concepto de talla baja idiopática es controvertido, pues engloba situaciones en las que no alcanzamos un diagnóstico etiopatogénico.

Algunos estudios han detectado alteraciones genéticas relacionadas con displasias óseas en el 3-5 % de pacientes catalogados de talla baja idiopática, entre las que se encuentran mutaciones del gen ACAN, entre otros.

### CASO CLÍNICO

Lactante, longitud al nacimiento de 46cm (p2, -2,3 DE).

Acude por primera vez a consulta de endocrinología pediátrica a los 6 meses de vida presentando un estancamiento ponderoestatural, talla 58,5 cm (<p1, -2,88 DE).

#### **ANTECEDENTES FAMILIARES**

Talla baja en rama paterna, talla 157,5 cm intervenido de osteotomía varizante de fémur y acortamiento de antebrazos. No consanguinidad.

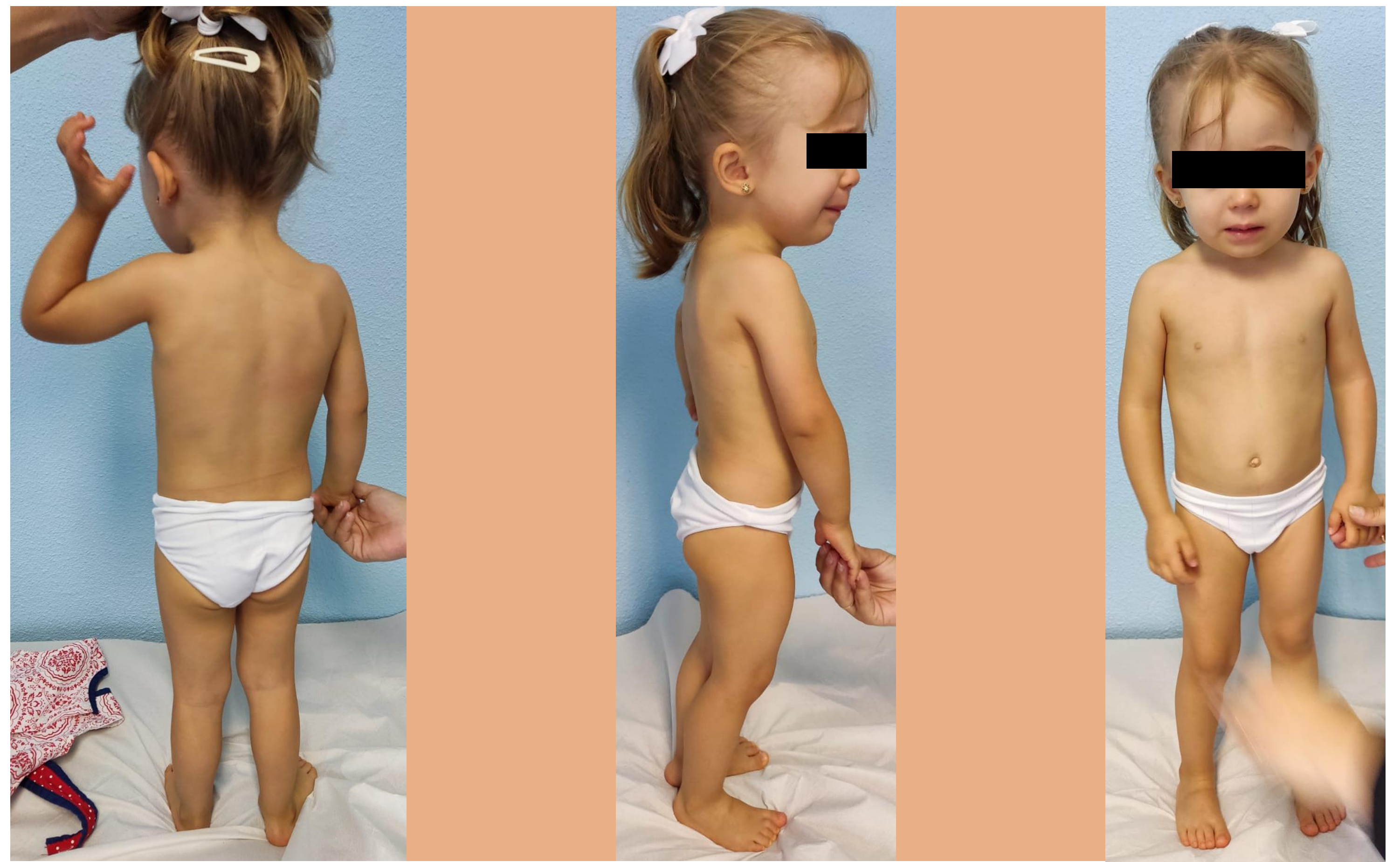
#### **EXPLORACIÓN FÍSICA**

Discreta macrocefalia relativa, frente amplia, acortamiento de antebrazos, sin otras alteraciones anatómicas.

#### **EVOLUCIÓN**

Pérdida progresiva de percentiles de talla hasta alcanzar -4,82 DE.

### FENOTIPO DE NUESTRA PACIENTE



Raíz nasal ancha y frente amplia. Hipoplasia del tercio medio facial Braquidactilia y pulgar o dedo gordo del pie anchos y cortos.

### PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

**Analítica inicial:** IGF-1 disminuida // Cariotipo, serie ósea, test del sudor y estudio de gen SHOX normales.

**Panel de displasias óseas:** variante en heterocigosis en el exón 8 del gen ACAN

### SCREENING PEDIÁTRICO ANTE TALLA BAJA

- **Evaluación clínica / Historia / Exploración física.**
- **Evaluación endocrina** (Basal y test dinámicos).
- **Analítica:** general + celiacía + hormonas tiroideas + hormona del crecimiento + cariotipo (*niñas*) + Radiografía de muñeca
- **Estudio genético:** dirigido según presencia o no de defectos monogénicos

### CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS

El gen ACAN (15q26.1) codifica el agrecano, un proteoglicano presente en la matriz extracelular que participa en el crecimiento de la placa cartilaginosa.

Mutaciones en este gen dan como resultado un amplio espectro fenotípico de displasias esqueléticas espondiloepifisarias, osteocondritis disecante familiar y síndromes de talla baja no definidos. Entre estos últimos podemos encontrar pacientes con distintos grados de talla baja (talla media adulta <-3.0 DE) asociada a edad ósea avanzada y anormalidades esqueléticas no específicas (braquidactilia, pulgar corto y ancho, frente prominente, hipoplasia medifacial, puente nasal plano).

En los últimos años estamos asistiendo a un enorme avance en el estudio genético de la talla baja, permitiendo la identificación de mutaciones en genes responsables de displasia óseas en familias con talla baja, como el gen ACAN.

Es importante sospechar alteraciones del gen ACAN en aquellos pacientes con talla baja, fenotipo característico y antecedente de progenitor con talla baja y osteoartropatía precoz.

Una mejor clasificación de los pacientes con TB nos permite la búsqueda de posibles tratamientos, establecer un pronóstico más preciso; así como la identificación precoz de comorbilidades.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hauer, N. N., Sticht, H., Boppudi, S., Büttner, C., Kraus, C., Trautmann, U., Zenker, M., Zweier, C., Wiesener, A., Jamra, R. A., Wlczorek, D., Kelkel, J., Jung, A.-M., Uebe, S., Ekici, A. B., Rohrer, T., Reis, A., Dörr, H.-G., & Thiel, C. T. (n.d.). Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature.
2. Kang, M. J. (2017). Novel genetic cause of idiopathic short stature. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 22(3), 153–157.
3. Uchida, N., Shibata, H., Nishimura, G. et al. A novel mutation in the ACAN gene in a family with autosomal dominant short stature and intervertebral disc disease. *Hum Genome Var* 7, 44 (2020)
4. Van der Steen M, Pfundt R, Maas SJWH, Bakker-van Waarde WM, Odink RJ, Hokken-Koelega ACS. ACAN Gene Mutations in Short Children Born SGA and Response to Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1458-1467.