

Mutación en *NPR2* en niña Pequeña para Edad Gestacional

Paloma Cabanas Rodríguez¹, Lidia Castro-Feijoo¹, Lourdes Loidi²,
Jesús Barreiro Conde¹

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña

²Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Santiago de Compostela, A Coruña

Caso clínico

Niña nacida pequeña para la edad gestacional (PEG), derivada a la consulta de Endocrinología Pediátrica por no haber presentado recuperación de la talla a los 4 años de edad.

Antecedentes Familiares

No presenta antecedentes familiares de interés relacionado. Padres no consanguíneos. Madre presentó la menarquía a los 12 años. Talla materna 155 cm (SDS: -1,36), talla paterna 170 cm (SDS: -0,99), talla genética: 156,5 cm (SDS -1,13).

Antecedentes Personales

Primer embarazo, controlado y bien tolerado. Parto espontáneo de vértece a las 40 semanas. Apgar 9/10/10. Peso al nacimiento: 2960 g (SDS -0,86); longitud: 43,5 cm (SDS -3,8). Screening metabólico normal. Lactancia materna, introducción de la alimentación complementaria sin incidencias. Desarrollo psicomotor normal. Escolarización normal. Se

observa crecimiento por debajo de estándares para población de referencia desde el nacimiento.

Exploración física

Buen estado general. Buena coloración mucocutánea, sin alteraciones en piel. Microsomía armónica, con panículo adiposo medio. No deformidades osteoarticulares. No presenta adenopatías. No bocio, ni nódulos palpables. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando y depresible. No visceromegalias. Genitales femeninos normodesarrollados. Exploración neurológica y desarrollo psicomotor normal. Resto de la exploración física por órganos y aparatos dentro de la normalidad.

Datos somatométricos: Talla 95,5 cm (-3,42 SDS), peso 14,1 kg (-1,75 SDS), VC 6,26 cm/a (-0,65 SDS) (Ver figura 1). Presión arterial: 97/52 mmHg.

Exploraciones complementarias

Hemograma y bioquímica (incluida evaluación hepática y renal): normal.

Colesterol total: 168 mg/dL; LDL: 71 mg/dL; HDL: 88; triglicéridos: 44 mg/dL; hormonas: T4L: 1,14 ng/dL; IGF-1: 251 ng/mL; IGFBP3: 4 ng/mL.

Metabolismo hidrocarbonado. Glucemia basal: 72 mg/dL; insulinenia: 3,8 µU/mL. HOMA: 0,68. HbA1c: 5,2%.

Correspondencia:

Paloma Cabana Rodríguez
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Servicio de Pediatría
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña

Edad ósea: 3 años 6 meses (edad cronológica 5 años)

Serie ósea: sin alteraciones significativas.

Estudio molecular (panel talla baja): Se detecta en heterocigosis la mutación NM_003995.3:c.3064dup p.(Asp1022Glyfs*36) en el exón 21 del gen *NPR2*.

Diagnóstico

Pequeño para edad gestacional sin crecimiento recuperador.

Portadora de mutación en el gen *NPR2*.

Tratamiento

Se solicita al comité asesor la aprobación para el inicio de tratamiento con hormona de crecimiento (GH) por PEG, con valoración positiva por parte de este. Se inicia tratamiento con GH a los 5 años (talla -3,42 DE). Dosis: 0,035 mg/kg/día, subcutánea.

Seguimiento

Se programa la realización de las siguientes determinaciones solicitadas anualmente por el comité asesor para la utilización terapéutica de la GH: T4L, IGF1, IGFBP3, glucemia, insulina, HbA1c, lipograma, TA.

Comentarios

Se define pequeño para edad gestacional a aquel recién nacido con peso y/o longitud menor a -2 DE para su población de referencia. El tratamiento con GH en el niño PEG con crecimiento recuperador inadecuado es efectivo. Este tratamiento está aprobado en Europa para los pacientes PEG no sindrómicos, sin *catch-up* a los 4 años de vida, con una talla inferior a las -2,5 DE y menor a -1 DE ajustada a la talla diana.

La respuesta al tratamiento con GH es muy variable entre pacientes, existiendo un pequeño porcentaje no respondedor. La edad de inicio precoz, la diferencia respecto a la talla diana y la dosis de GH son factores que se han relacionado con una respuesta favorable. Se considera una respuesta adecuada una mejoría en torno a 1 DE al año del inicio del tratamiento.

El receptor de péptido natriurético tipo C codificado por el gen *NPR2* es un importante regulador de la placa de crecimiento. Mientras que variantes pató-

genas bialélicas del gen *NPR2* ocasionan displasia esquelética grave (displasia acromesomélica tipo Maroteaux) caracterizado por talla baja desproporcionada (talla <-5 SD), deformidades óseas y otros estigmas. Las variantes patógenas heterocigotas son responsables trastornos de crecimiento más leves, así, el SDS de talla oscila entre -1,5 a -4,3. Aunque estos niños pueden tener signos de displasia ósea (por ejemplo, paladar ojival, clinodactilia o braquidactilia), en su mayoría están clasificados clínicamente como talla baja idiopática.

Hasta la fecha, el efecto de la GH se ha descrito en un número limitado de individuos con variantes del gen *NPR2*, y las respuestas terapéuticas reportadas han sido dispares.

Hanley PC. et al. refieren una longitud normal al nacimiento en los pacientes portadores de variantes patógenas en el gen *NPR2*, con una desaceleración del crecimiento esquelético rápida, con resultado de talla baja. A pesar de esto, en los estudios publicados pocos incluyen los datos somatométricos al nacimiento; y entre la bibliografía que incluye estos datos, existe un alto porcentaje de pacientes con antecedentes de PEG.

Plachy L et al encuentran una respuesta adecuada a la GH en estos pacientes, obteniendo a los 5 años de tratamiento un incremento entre +1,2 y +1,8 en el SDS de talla.

Son necesarios más estudios que incluyan datos de talla final en los pacientes portadores de mutaciones en el gen *NPR2* y tratados con GH, para poder valorar adecuadamente la eficacia a largo plazo de este tratamiento.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

- Ibáñez L, Grupo de trabajo del Pequeño para la Edad Gestacional de la SEEP. Pequeño para la Edad Gestacional en Endocrinología Pediátrica. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2019;10 Suppl

- (1):33-37. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2019.Apr.516>.
2. Freire BL et al. Multigene Sequencing Analysis of Children Born Small for Gestational Age With Isolated Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2023-30.
 3. Bartels CF, Bülbümmez H, Padayatti P, et al. Mutations in the Transmembrane Natriuretic Peptide Receptor NPR-B Impair Skeletal Growth and Cause Acromesomelic Dysplasia, Type Maroteaux Cynthia F. *Am J Hum Genet* 2004;75:27-34.
 4. Hanley PC, Kanwar HS, Martineau, C, Levine MA. Stature is Progressive in Patients with Heterozygous *NPR2* Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):dgaa491. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa491>.
 5. Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, et al. *NPR2* Variants Are Frequent among Children with Familiar Short Stature and Respond Well to Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):dgaa037. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa037>.