

# Seguimiento de hermanos con displasia acromesomélica de tipo Maroteaux debido a una variante en el gen *NPR2*

Follow-up of siblings with maroteaux type acromesomelic dysplasia due to an *NPR2* gene variant

Tamara Moliner Morón, Miriam Desvaux García, María Teresa García Castellanos, Marta Ferrer Lozano, Marta Vara Callau, Antonio de Arriba Muñoz

*Pediatría. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, Zaragoza (España)*

## Resumen

**Antecedentes.** La displasia acromesomélica de tipo Maroteaux (AMDM) es una osteocondrodysplasia poco frecuente producida por mutación en el gen *NPR2*, caracterizada por talla baja y alteraciones esqueléticas con acortamiento de las extremidades.

**Objetivos.** Describir el caso de dos hermanos afectados de AMDM seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital tras un estudio de talla baja en el primer hermano.

**Métodos.** Se realiza una revisión de las historias clínicas de los dos pacientes, así como una búsqueda bibliográfica de artículos recientes e investigaciones realizadas hasta el momento.

**Resultados.** Se describe la aparición de una nueva variante patogénica en el gen *NPR2* no descrita hasta el momento, relacionada con la osificación endocondral. Los pacientes presentados asocian macrocefalia, acortamiento de las extremidades y falanges distales hipoplásicas, clínica que se corresponde con variantes patogénicas descritas anteriormente.

**Conclusiones.** La existencia de múltiples variantes patogénicas del gen *NPR2* que producen anomalías esqueléticas nos lleva a pensar que aún existen muchas no descritas. La presencia de estas anomalías fenotípicas en pacientes con talla baja debe hacer sospechar la displasia de tipo AMDM y realizar un adecuado estudio genético dirigido.

**Palabras clave:** *Displasia acromesomélica, Gen NPR2, Osteocondrodysplasias, Tipo-Maroteaux*

## Abstract

**Background.** Maroteaux-type acromesomelic dysplasia (AMDM) is a rare osteochondrodysplasia caused by mutations in the *NPR2* gene, characterised by short stature and skeletal alterations with limb shortening.

**Objectives.** To describe the case of two brothers affected by AMDM followed up in the Paediatric Endocrinology unit of our hospital after a study of short stature in the first brother.

**Methods.** A review of the medical records of the two patients was carried out, together with a bibliographic search of recent articles and research conducted to date.

**Results.** The appearance of a new pathogenic variant in the *NPR2* gene, not previously described, related to endochondral ossification is described. The patients presented associated macrocephaly, limb shortening and hypoplastic distal phalanges,

---

### Correspondencia:

Tamara Moliner Moron  
Servicio de Pediatría,  
Hospital Universitario Miguel Servet,  
Paseo Isabel La Católica, 1-3,  
50009, Zaragoza, Zaragoza, España  
E-mail: tmoliner@salud.aragon.es  
Tel: 976765500

symptoms consistent with previously described pathogenic variants.

**Conclusions.** The existence of multiple pathogenic variants of the *NPR2* gene that produces skeletal anomalies leads us to think that there are many others that have still not been described. The presence of these phenotypic abnormalities in patients with short stature should lead to a suspicion of AMDM-type dysplasia and an adequate directed genetic study should be carried out.

**Key Words:** *Acromesomelic dysplasia, Maroteaux-type, Osteochondrodysplasias, NPR2 gene*

## Introducción

Las displasias esqueléticas forman un grupo heterogéneo de afecciones que afectan al desarrollo óseo y abarcan más de 400 trastornos<sup>(1)</sup>. Dentro del grupo de las displasias esqueléticas se encuentra la displasia acromesomélica de tipo Maroteaux (AMDM). Fue descrita por primera vez en 1971 por P. Maroteaux en tres pacientes con 'enanismo de extremidades cortas' en el que los brazos y antebrazos eran relativamente más cortos que otros miembros<sup>(2)</sup>. Su prevalencia es menor de 1 de cada 1.000.000 de recién nacidos vivos<sup>(3)</sup>. Consiste en un tipo de osteochondrodysplasia con herencia autosómica recesiva de mutaciones en el gen receptor del péptido natriurético 2 (*NPR2*), situado en el brazo corto de cromosoma 9. Se caracteriza por enanismo grave con acortamiento de los segmentos medios y distales de las extremidades, macrocefalia con frente prominente y cifosis. Radiológicamente presentan dedos cortos y anchos con acortamiento de los huesos largos de los segmentos medios con radio arqueado, así como anomalías vertebrales. No hay alteración del cociente intelectual. No se han descrito complicaciones mayores en el transcurso de la enfermedad.

## Exposición del caso

Se presenta el caso de una familia de origen magrebí con tres hijos de progenitores consanguíneos, primos hermanos (Figura 1). No existían otros antecedentes familiares de interés ni enfermedades hereditarias conocidas en la familia. La talla del padre era de 183 cm, y la de la madre, de 157 cm, con talla genética de 176,5 cm. Dos de los hijos de la familia, el primero y el tercero, se encontraron afectados de talla baja grave, por lo que se les estudió en consulta de endocrinología. La hermana mediana no se encontraba afectada de ningún tipo de displasia ósea. A raíz de este estudio, fue descrita en el estudio genético una nueva variante en homocigosis en el gen *NPR2*, ya publicada en 2017<sup>(4)</sup>.

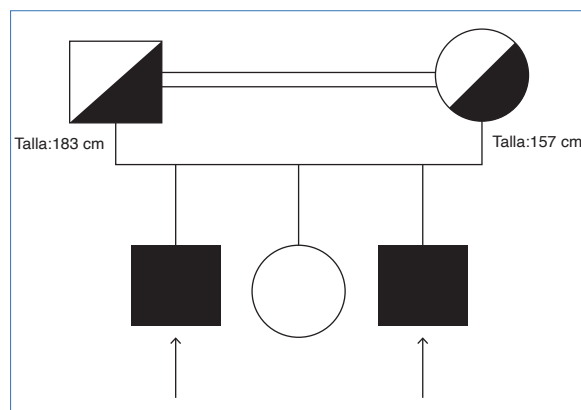


Figura 1. Árbol genealógico de la familia.

Tras este hallazgo, ambos progenitores se sometieron a estudio genético, en el que se objetivó que eran portadores en heterocigosis de la misma variante. El tercer hijo, 10 años menor que el primero, presentó rasgos fenotípicos similares a éste, y se objetivó la misma alteración genética, también en homocigosis. Cabe destacar que, cuando se diagnosticó al primer hermano, ya presentaba una hermana cinco años menor, fenotípicamente normal y con estudio genético sin alteraciones.

## Procedimientos diagnósticos

Como se ha nombrado anteriormente, el primer hijo acudió por primera vez a la consulta de endocrinología a la edad de 5 años por talla baja grave. Como antecedentes personales, el embarazo había sido controlado en una unidad de alto riesgo por sospecha de displasia ósea en las ecografías prenatales, en las que se habían observado huesos cortos con una longitud tibial de  $-4,1$  desviaciones estándar (DE), longitud de peroné de  $-4,7$  DE, cúbito de  $-3,7$  DE, radio de  $-2,1$  DE, con un índice del perímetro torácico dentro del p55, que sugería una alta sospecha de displasia esquelética. El peso en el nacimiento fue de 3.585 g (0,72 DE), la longitud de 45 cm ( $-3,24$  DE), siendo pequeño para la edad gestacional, y el perímetro cefálico de 37 cm (1,34 DE). En la primera exploración de recién nacido se observó aspecto acondroplásico, por lo que se realizó una serie esquelética al recién nacido y se visualizó un acortamiento simétrico de los huesos largos con los extremos anchos. Ante esta exploración, se decidió realizar un cribado de mutaciones en el gen *FGFR3* con resultado negativo. Si embargo, mediante secuenciación del gen *NPR2*, se detectó la presencia de una variante de significado incierto, p.Ser709Cys, en la posición 2125 del exón 14, en homocigosis. Este cambio de nucleótido (c.2125A>T) no se había descrito previamente hasta el año 2017<sup>(4)</sup>. La familia dio su consentimiento informado para realizar los estudios genéticos, así como para la publicación de las fotos de los pacientes.

A los 5 años presentaba una talla de 84,7 cm ( $-5,75$  DE), un peso de 13,3 kg ( $-1,85$  DE), un perímetro craneal de 53,5 cm (1,63 DE), un perímetro abdominal de 50,5 cm y un perímetro torácico de 50 cm, con relación sentado/talla de 0,598 ( $>p97$ ). En la exploración se observaba macrocefalia con frente olímpica, acortamiento de las extremidades superiores e inferiores, y falanges distales hipoplásicas, con marcada lordosis lumbar y tórax en quilla. El resto de la exploración endocrinológica fue normal. Se realizó un seguimiento clínico y analítico, con el estudio de parathormona, función tiroidea, vitamina D y eje de la hormona de crecimiento con valores dentro de la normalidad.

### Evolución

Se observó elevación de los niveles de calcitonina de hasta de 40,4 pg/mL (los valores de referencia eran 12-43 U/L) y de marcadores de recambio óseo, con fosfatasa alcalina ósea de 50,6 U/L y osteocalcina de 50,1 ng/mL (los rangos de normalidad eran 6,6-42,82 U/L y 5,8-39,8 respectivamente) de forma mantenida, por lo que se realizó una ecografía tiroidea a los 6 años sin alteraciones. Se realizó también un estudio genético dirigido a la búsqueda de mutaciones en el protooncogén *RET* para descartar una neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, que fue negativo. En la última revisión en consulta de endocrinología, a la edad de 13 años y 6 meses, presenta una talla de 113 cm ( $-6,09$  DE).

A la vista del diagnóstico del primer hijo, se realizó un estudio genético a los progenitores y se detectó la misma variante p.Ser709CyS en heterocigosis en el exón 14 del gen *NPR2*. Dado que el modo de herencia de la displasia acromesomélica de tipo Maroteaux por mutaciones en el gen *NPR2* es autosómico recesivo, se recomendó asesoramiento genético en el contexto familiar.

El tercer hijo, también varón, fue derivado a endocrinología a los 15 meses de edad, y presentaba un peso de 8,1 kg ( $-2,23$  DE) y una longitud de 64,5 cm ( $-5,39$  DE). Como antecedentes personales, en el embarazo se realizó asesoramiento genético, dados los antecedentes del hermano mayor, y se les explicó la posibilidad del 25% de tener un hijo afecto de la enfermedad. Se les ofreció la realización de una prueba invasiva para el diagnóstico prenatal y un estudio genético fetal, que rechazaron. En la ecografía del tercer trimestre se observaron anomalías óseas con alta sospecha de displasia esquelética. El parto fue por cesárea a las 38 + 2 semanas de edad gestacional, con peso del recién nacido de 2.805 g ( $-0,97$  DE), longitud de 42 cm ( $-4,54$  DE) y perímetro cefálico de 37 cm (1,89 DE). En la exploración, fenotípicamente, el recién nacido presentaba una frente amplia con orejas de implantación

baja y raíz nasal plana y ancha, con *filtrum* largo, así como extremidades cortas y manos anchas. Se realizó una serie ósea a los 15 días de vida y se observó un acortamiento simétrico de los huesos largos (Figura 2). Durante el crecimiento del tercer hermano, se observó un fenotipo característico similar a su hermano con macrocefalia relativa, tórax corto campaniforme y acortamiento rizomélico de las extremidades, que se puede observar en la radiología de la mano izquierda (Figuras 3 y 4). En el último control



Figura 2. Serie ósea del tercer hermano a los 15 días de vida.



Figura 3. Radiografía de mano del tercer hermano a los 3 años y 9 meses de vida.



Figura 4. Mano del tercer hijo a los 3 años y 9 meses de vida. Dedos cortos y anchos.



Figura 5. Tercer hermano a los 3 años y 9 meses de vida. Macrocefalia y acortamiento de las extremidades.

en la consulta de endocrinología, a los 3 años y 9 meses, presenta una talla de 80,4 cm, (-5,39 DE) (Figura 5). A raíz del diagnóstico de su hermano mayor, se objetivó también en el estudio genético la presencia de la variante c.2125A>T, p. (Ser709Cys), en homocigosis en el exón 14 del gen *NPR2*.

### Tratamiento

El primer hermano fue intervenido a los 7 años de vida por otorrinolaringología de adenoamigdalecto-

mía por síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS). Actualmente, tiene 14 años y 5 meses y está en seguimiento por rehabilitación y traumatología, pendiente de intervención quirúrgica para el alargamiento global de las extremidades superiores e inferiores.

### Discusión y conclusiones

La displasia acromesomélica de tipo Maroteaux es una displasia ósea congénita caracterizada por un acortamiento acromesomélico desproporcionado de las extremidades (2). Radiológicamente, los pacientes presentan alteraciones óseas, como radio arqueado, anomalías vertebrales y pélvicas, y dedos cortos y anchos, con apariencia facial e inteligencia normales (3).

La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva por mutaciones en el gen que codifica para el receptor del péptido natriurético de tipo 2 (*NPR2*). La función de la familia de receptores de péptidos natriuréticos es la unión a las proteínas natriuréticas para la regulación de procesos fisiológicos, entre los que se encuentran el crecimiento cardíaco, la presión arterial y la osificación endocondral. El *NPR2* se expresa en las capas de condrocitos proliferativos de las placas de crecimiento para promover la acumulación de matriz extracelular en la placa de crecimiento. Existen varias mutaciones descritas en este gen relacionadas con la displasia acromesomélica de tipo Maroteaux. En la bibliografía revisada se han encontrado varias de ellas como una mutación sin sentido (c.613 C>T, p.R205X) en el exón 1 del gen *NPR2* que conduce a un codón de terminación prematuro en el ARNm de este gen y otra variante sin sentido (c1163G>A, p.Arg388Gln) (2,5). En el paciente del caso que se presenta se detectó la presencia de una variante de significado incierto, p.Ser709Cys, en la posición 2125 del exón 14 en homocigosis (c.2125A > T). Esta mutación no había sido descrita previamente (4), lo que nos hace ver la importancia del estudio genético para la descripción de nuevas variantes que podrían mejorar el diagnóstico temprano de estas enfermedades y contribuir a la mejora de calidad de vida de quien las padece.

En el estudio realizado por Simsek-Kiper et al. (2), se estudió a 26 pacientes con AMDM en los que se encontraron 22 variantes distintas en el gen *NPR2*. En el caso de la familia presentada, se detectó una variante en el gen *NPR2* no descrita previamente asociada al desarrollo de ninguna enfermedad, por lo que se realizó un análisis bioinformático con algoritmos de predicción y se encontró que dicha variante produce un cambio en un aminoácido que afecta a las características fisicoquímicas de la proteína que codifica el gen *NPR2*, por lo que se esta-

bleció que muy probablemente se trate de una variante patogénica que produce AMDM<sup>(4)</sup>. En consecuencia, la presencia de alteraciones fenotípicas que hagan sospechar de displasia de tipo AMDM debe investigarse con estudio genético en el gen *NPR2*, y se pueden descubrir en el futuro nuevas variantes asociadas a esta enfermedad<sup>(5,6)</sup>.

En el estudio de Simsek-Kiper et al.<sup>(2)</sup>, la evaluación radiográfica reveló osteopenia, acortamiento de los huesos tubulares largos, arqueamiento y luxación de la cabeza radial en la mayoría de los pacientes estudiados. En una minoría de los pacientes se observó retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual, y estenosis del canal espinal.

Las mutaciones en heterocigosis del gen *NPR2* que presentan los progenitores de los pacientes afectados de AMDM muestran alteraciones fenotípicas sutiles, como crecimiento por debajo de los estándares para la población de referencia con tallas entre  $-1,5$  a  $-4,3$  DE. Además, estas variantes heterocigotas se pueden asociar con otros signos de displasia ósea, como paladar ojival, clinodactilia o braquidactilia<sup>(7,8)</sup>.

Es pertinente realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otros tipos de displasia acromesomélica, como las variantes Grebe Hunter-Thompson y Du Pan, causadas por alteraciones del factor de crecimiento GDF5, así como con mucopolisacáridosis de tipo IV<sup>(7)</sup>.

El objetivo del tratamiento ortopédico debe ser corregir las deformidades óseas que interfieran con la función normal del paciente y que pueden conducir a artrosis precoz<sup>(9)</sup>. Los problemas del sistema esquelético más comunes incluyen la baja estatura, la deformidad de las extremidades y la columna vertebral, la inestabilidad C1-2 y una osteoartritis precoz<sup>(10)</sup>.

El tratamiento de la talla baja es controvertido en estos pacientes y, en caso de llevarse a cabo, debería estar dirigido a la consecución de una talla que permita realizar adecuadamente las actividades de la vida diaria. Este tratamiento consiste en realizar alargamientos óseos sucesivos teniendo en cuenta que la fracción que se va a alargar se encuentra relacionada con el tamaño del hueso original<sup>(9)</sup>.

Con respecto a los procedimientos quirúrgicos, se ha de tener en cuenta que las tasas de supervivencia son más bajas y las complicaciones más frecuentes en pacientes con displasia esquelética con respecto a la población promedio. Las complicaciones se encuentran relacionadas principalmente con presencia de trastornos cardiopulmonares, y anomalías de la columna vertebral y de la vía aérea<sup>(11,12)</sup>.

Así, se puede concluir que el tratamiento quirúrgico en estos pacientes ha de estar adecuadamente justificado y sin ocasionar limitaciones en su vida diaria para que se lleve a cabo por el riesgo aumentado de complicaciones. Al ser una patología menos frecuente y con gran impacto emocional, estos tratamientos se llevan a cabo en centros terciarios para asegurar un adecuado manejo multidisciplinar.

En cuanto al seguimiento de los pacientes con AMDM, es importante proporcionar un adecuado soporte psicológico, así como establecer un tratamiento rehabilitador con fisioterapia para controlar la progresión de deformidades óseas en la columna vertebral<sup>(3)</sup>.

Otros tratamientos que pueden requerir estos pacientes son el alargamiento quirúrgico de las extremidades<sup>(12)</sup>. En cuanto al tratamiento quirúrgico, los pacientes con displasia esquelética suelen requerir en varias ocasiones estas intervenciones complejas. El desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas de apoyo en estas deformidades óseas y el uso de técnicas menos invasivas de alargamiento han conseguido una mejoría de la talla final y de la calidad de vida de estos pacientes, aunque presentan un mayor riesgo de complicaciones perioperatorias, si bien el beneficio supera los riesgos, y se debe realizar un exhaustivo examen preoperatorio con diversas pruebas en las que se incluyen polisomnografía pulmonar preoperatoria, evaluación cardíaca y neurológica, imágenes de columna cervical y manejo anestésico de pacientes con vía aérea difícil para intubación y extubación.

Como conclusión, destacamos la importancia de realizar un adecuado diagnóstico clínico de anomalías esqueléticas para dirigir el estudio genético, así como incluir la AMDM con el estudio del gen *NPR2* en el diagnóstico diferencial de la talla baja grave disarmónica, especialmente si hay consanguinidad. La clasificación de estas enfermedades y su comprensión han mejorado en los últimos años debido a los estudios moleculares y el descubrimiento de genes, intentando así mejorar la calidad de vida de los pacientes que las padecen.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©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

1. Bacino CA. Skeletal dysplasias: specific disorders. En: UpToDate. URL: [https://www.uptodate.com/contents/skeletal-dysplasias-specific-disorders?search=dysplasia%20esqueletica&source=search\\_result&selected-Title=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/skeletal-dysplasias-specific-disorders?search=dysplasia%20esqueletica&source=search_result&selected-Title=3~150&usage_type=default&display_rank=3). Fecha última consulta: 08.11.2021.
2. Simsek-Kiper PO, Urel-Demir G, Taskiran EZ, Arslan UE, Nur B, Mihci E, et al. Further defining the clinical and molecular spectrum of acromesomelic dysplasia type maroteaux: a Turkish tertiary center experience. *J Hum Genet* 2021; 66: 585-96.
3. Displasia acromesomélica tipo Maroteaux. Enciclopedia Orphanet, Orphanet versión 5.50.0. Última actualización: 2021-11-08. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=40](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=40).
4. Vera Sáez-Benito MC, Izquierdo Álvarez S, De Arriba Muñoz A. Nueva variante patogénica en el gen NPR2: etiología de talla baja, macrocefalia y displasia ósea en varón afectado de displasia acromesomélica tipo Maroteaux. *Med Clin (Barc)* 2017;149: 553-62.
5. Amano N, Kitoh H, Narumi S, Nishimura G, Hasegawa T. A novel NPR2 mutation (p.Arg388Gln) in a patient with acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020; 29: 99-103.
6. Mustafa S, Akhtar Z, Latif M, Hassan M, Faisal M, Iqbal F. A novel nonsense mutation in NPR2 gene causing acromesomelic dysplasia, type Maroteaux in a consanguineous family in Southern Punjab (Pakistan). *Genes Genomics* 2020; 42: 847-54.
7. Kılıç E, Çavdarlı B, Büyükyılmaz G, Kılıç M. Acromesomelic dysplasia-Maroteaux type, nine patients with two novel NPR2 variants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 34: 1115-21.
8. Cabanas Rodríguez P, Castro-Feijóo L, Loidi L, Barreiro Conde J. Mutación en NPR2 en niña pequeña para la edad gestacional. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2021; 12 (Suppl 1): 20-2.
9. Unanue N, Moënné K, Baar A. Manejo de displasias esqueléticas. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2015; 26: 470-82.
10. Cho TJ. El manejo de la displasia esquelética. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; 2013 (Suppl 1): S19.
11. Raggio CL, Yonko EA, Khan SI, Carter EM, Citron KP, Bostrom MPG, et al. Joint replacements in individuals with skeletal dysplasias: one institution's experience and response to operative complications. *J Arthroplasty* 2020; 35: 1993-2001.
12. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Cho TJ, Hoover-Fong JE, et al. Skeletal Dysplasia Management Consortium. Best practices in peri-operative management of patients with skeletal dysplasias. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 2584-95.