

Displasia geleofísica de tipo 2 asociada a una variante patogénica en *FBN1*

Geleophysic dysplasia type 2 associated with *FBN1* pathogenic variant

Iris González Cabaleiro¹, M. Carmen Lourdes Rey Cordo², José Luis Chamorro Martín²,
María Nieves Balado Insunza¹, Ana Concheiro Guisán¹

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra (España)

² Endocrinología Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra (España)

Resumen

Introducción. La displasia geleofísica de tipo 2 pertenece a un grupo heterogéneo de trastornos denominados displasias acromélicas caracterizados por baja estatura, braquidactilia, extensión articular limitada y piel engrosada. Presentamos el caso de un varón de 14 años, remitido para estudio por talla baja disarmónica, portador de una variante patogénica en heterocigosis en el gen *FBN1* c.5243G>A (p.Cys-1748Tyr), compatible con una displasia geleofísica de tipo 2.

Caso clínico. Paciente procedente de Marruecos nacido de padres no consanguíneos, remitido a nuestra consulta por talla baja (-7,7 desviaciones estándar) y rasgos particulares: presencia de *filtrum* largo, nariz corta, hipertelorismo y mejillas llenas; braquidactilia marcada, con piel engrosada y movilidad articular limitada. En el estudio ecocardiográfico presentaba una insuficiencia mitral moderada con datos de hipertensión pulmonar que condicionaban un patrón restrictivo espirométrico moderado-grave. Durante el ingreso, presentó una evolución respiratoria tórpida que precisó la realización de una traqueostomía por obstrucción grave de la vía aérea secundaria a la

presencia de estenosis supraglótica grave. Actualmente presenta una limitación muy importante de la deambulación, con necesidad de silla de ruedas y de soporte respiratorio domiciliario continuado.

Conclusión. La displasia geleofísica es un trastorno esquelético poco frecuente englobado dentro de las displasias acromélicas, que debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las enfermedades de depósito y talla baja disarmónica. Suele presentar manifestaciones relacionadas con un defecto en el almacenamiento de los glucopéptidos en los lisosomas, como insuficiencias valvulares y estenosis traqueal, que condicionan el pronóstico vital. Para poder incluir este grupo de enfermedades raras entre el diagnóstico diferencial de diversos hallazgos clínicos, es importante prestar atención a la exploración física y pruebas complementarias oportunas, apoyadas en el estudio genético, para poder interpretarlas de forma integral y llegar a un diagnóstico correcto.

Palabras clave: *displasia esquelética, displasia geleofísica, displasias acromélicas, FBN1, talla baja disarmónica*

Abstract

Introduction. Geleophysic dysplasia type 2 belongs to a heterogeneous group of disorders called acromelic dysplasias characterised by short stature, brachydactyly, limited joint extension and thickened skin. We present the case of a 14-year-old boy, referred for study

Correspondencia:

Iris Gonzalez Cabaleiro,
Servicio de Pediatría,
Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España
E-mail: iris.gonzalez.cabaleiro@sergas.es

due to short stature, with geleophysic dysplasia type 2 according to clinical and genetic characteristics, the results showing a pathogenic variant in the *FBN1* gene c.5243G>A (p.Cys1748Tyr) in heterozygosis.

Clinical case. Patient from Morocco born to non-consanguineous parents, referred to our clinic due to short stature (-7.7 SD for the value corresponding to his age) and particular characteristics with the presence of a long philtrum, short nose, hypertelorism and full cheeks. He also displayed marked brachydactyly, with thickened skin and limited joint mobility. In the echocardiographic study, he presented moderate mitral regurgitation with PHT data that conditioned a moderate-severe restrictive spirometric pattern. On admission, he presented a torpid respiratory evolution requiring the performance of a tracheostomy due to severe airway obstruction given the presence of an important degree of supraglottic stenosis. He currently presents very limited ambulation with the need for a wheelchair and continuous home respiratory support.

Conclusion. Geleophysic dysplasia is a rare skeletal disorder encompassed within acromelic dysplasias, which should be included in the differential diagnoses of storage diseases and disharmonious short stature. It usually presents manifestations related to a defect in the storage of glycopeptides in lysosomes, such as valvular insufficiencies and tracheal stenosis that condition the vital prognosis. In order to include this group of rare diseases among the differential diagnoses of various clinical investigations, it is important to pay attention to physical examination, timely complementary tests, supported by a genetic study to be able to interpret them comprehensively.

Key words: *acromielic dysplasia, disharmonic short stature, FBN1 pathogenic variant, geleophysic dysplasia, skeletal dysplasia.*

Introducción

Las displasias esqueléticas se corresponden con un grupo heterogéneo de entidades de base genética con presencia de un crecimiento anormal, acompañado de alteraciones en el desarrollo y diferenciación del hueso y cartílago. Se trata de enfermedades infrecuentes, con una incidencia global de 1:4.000 a 1:5.000 nacidos vivos⁽¹⁾. Para su diagnóstico correcto es imprescindible una adecuada evaluación clínica inicial que incluya una historia clínica detallada centrada en los antecedentes antropométricos familiares y una exploración física dirigida hacia la desproporción corporal y dismorfias, todo ello asociado a una valoración analítica y radiológica en forma de serie ósea. A estas pruebas clásicas de diagnóstico se suma el actual desarrollo de técnicas genéticas de secuenciación masiva para la identificación de genes implicados en el desarrollo de una displasia

ósea⁽²⁾. A pesar de que el tratamiento ha sido clásicamente sintomático, en los últimos años se han incorporado nuevas moléculas y dianas terapéuticas en algunas de estas patologías, como el caso de la acondroplasia, la osteogenia imperfecta o las mucopolisacaridosis.

Dentro de las displasias esqueléticas disarmónicas, las displasias acromélicas son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por baja estatura, braquidactilia, extensión articular limitada y piel engrosada. Hasta el momento se han identificado variantes genéticas causales en varios genes que codifican proteínas implicadas en la formación y el desarrollo óseo: se han identificado variantes genéticas en los genes *LTBP2*, *ADAMTS10*, *ADAMTS17* y *FBN1* para el síndrome de Weill-Marchesani, *ADAMTSL2* para la displasia geleofísica de tipo 2 (herencia autosómica recesiva); *FBN1* para la displasia acrométrica y la displasia geleofísica de tipo 2 (herencia autosómica dominante), y *SMD4* para el síndrome de Myhre (Tabla 1)^(3,4,7).

Presentamos el caso clínico de un adolescente remitido para estudio por talla baja disarmónica compatible con una displasia ósea.

Caso clínico:

Se trata de un niño de 14 años, de origen marroquí, nacido de padres no consanguíneos, remitido a consulta de endocrinología pediátrica para estudio por sospecha de displasia ósea. Refiere, además de talla baja, estreñimiento pertinaz y dificultad respiratoria durante el sueño, por lo que precisa la elevación del cabecero de la cama. No refiere antecedentes familiares de interés, y destaca únicamente que su padre falleció prematuramente a los 30 años por un evento cardiovascular que no se sabe precisar. Las tallas de ambos progenitores eran normales: talla materna, 150 cm; talla paterna, 170 cm. Tiene dos hermanastros por parte de madre sanos, de 3 años (talla, 96 cm, p55. Estudios españoles, 2010) y 6 años (talla, 120 cm, p75. Estudios españoles, 2010) armónicos y con gráficas de crecimiento acordes.

En la exploración física destaca una talla baja disarmónica con compromiso acromélico. Antropometría: talla, 110 cm (-7,7 desviaciones estándar. Estudios españoles, 2010); peso, 25 kg (-4,69 desviaciones estándar. Estudios españoles, 2010); e IMC, 20 kg/m². Macrocefalia relativa con perímetro craneal de 57 cm (p80). Envergadura de 96 cm con presencia de micromielia marcada. Hiperlordosis lumbar. En las extremidades superiores presenta braquidactilia con edema subcutáneo duro generalizado, sin fovea, que dificulta la movilidad articular, sobre todo de las manos. Rasgos faciales peculiares consistentes en *filtrum* largo, nariz corta, hipertelorismo y mejillas

Tabla 1. Diagnóstico diferencial y características clínicas y genéticas principales.

	Genes implicados	Patrón de herencia	Manifestaciones clínicas características
Displasia acromicrica	<i>FBN1</i>	AD	Nariz bulbosa, cara redonda, microstomía, <i>filtrum</i> alargado Muecas en la cabeza femoral Ausencia de hepatomegalia y alteraciones cardíacas
Displasia geleofísica de tipo I	<i>ADAMTSL2</i>	AR	Cara 'feliz', labio superior fino, nariz pequeña con narinas en anteversión y raíz ancha, hipertelorismo, <i>filtrum</i> largo Acortamiento del músculo de la pantorrilla Retraso en la edad ósea. Epífisis en forma de cono
Displasia geleofísica de tipo II	<i>FBN1</i> Codifica proteínas implicadas en la red microfibrilar	AD	Silla turca en J Defecto en el almacenamiento de los glucopéptidos en los lisosomas: <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia • Insuficiencias valvulares por engrosamiento • Estenosis traqueal • Estreñimiento pertinaz
Weill-Marchesani	<i>LTBP2</i> , <i>ADAMTS17</i> <i>ADAMTS10</i>	AR	Anormalidades del cristalino: Microesferofaquia con miopía secundaria y luxación de cristalino. Ectopia lentis.
	<i>FBN1</i>	AD	Glaucoma. Ausencia de hepatomegalia

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.

llenas. A nivel cardiorrespiratorio presenta soplo sistólico II/VI, taquipnea con respiración bucal e intolerancia al decúbito supino (Figura 1a-c). El abdomen aparece muy distendido con hepatoesplenomegalia de cuatro traveses de dedo bajo la arcada costal. Estadio puberal de Tanner II. A nivel locomotor presenta una marcha característica de puntillas. El desarrollo psicomotor es adecuado a su edad.

Ante la sospecha inicial de una enfermedad de depósito, se decidió su ingreso hospitalario, donde se solicitaron glucosaminoglucanos en la orina, sin alteraciones; y estudios de laboratorio (bioquímica general, perfil hepático, hemograma, función tiroidea, factor de crecimiento pseudoinsulínico 1 (IGF-1), proteína 3 de unión al factor de crecimiento pseudoinsulínico (IGFBP-3), metabolismo calcio-fósforo, hormona paratiroidea y vitamina D), que resultaron dentro de parámetros normales para la edad. Como pruebas de imagen se realizaron una resonancia magnética cerebral que no detectó alteraciones significativas y una serie ósea donde se objetivaban los siguientes hallazgos: acortamiento de los huesos largos, los metacarpianos y las falanges proximales (Figura 2a), silla turca amplia en J (Figura 2b), tórax pequeño, escotadura sacroilíaca pequeña en forma de cono y coxa valga (Figura 2c). La edad ósea estaba retrasada y correspondía a 12 años (Greulich Pyle).

Se solicitó una valoración cardiológica ante los hallazgos presentes en la exploración física y presentó en el ecocardiograma una válvula mitral con vellos engrosados e insuficiencia leve-moderada con



Figura 1. Imagen 1a-c Fenotipo de nuestro paciente, anteriormente descrito, donde podemos objetivar talla baja, con tórax ancho y abdomen distendido, cuello corto y edema subcutáneo en ambas manos con acortamiento de huesos largos y braquidactilia. Imagen 1d. Captura extraña del ecocardiograma de nuestro paciente donde se objetiva un flujo reverso procedente del ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda que muestra la insuficiencia mitral.



Figura 2. Capturas extraídas de la serie ósea. 2a: se objetiva un tórax ancho y de tamaño reducido, con acortamiento humeral. 2b: silla turca ancha en forma de J. 2c: escotadura sacroilíaca pequeña en cono y coxa valga. 2d: acortamiento de los huesos largos, los metacarpianos y las falanges proximales.

datos de hipertensión pulmonar incipiente (Figura 1d). El estudio oftalmológico estaba dentro de la normalidad, sin defectos de refracción. A nivel respiratorio se le realizó una polisomnografía, en la que se objetivó un síndrome de apnea obstructiva del sueño moderado-grave. La espirometría mostraba un patrón restrictivo moderado (volumen espiratorio forzado 1: 0,38, y volumen espiratorio forzado 1/capacidad vital forzada, 72,44%). Ante el estreñimiento pertinaz con Bristol 1-2 con hábito cada 15 días, se realizó una biopsia rectal por sospecha de aganglionismo en el quirófano mediante anestesia general. Durante el procedimiento se objetivó dificultad para realizar la intubación orotraqueal por vía aérea difícil. En el postoperatorio inmediato presentó labilidad respiratoria con dificultades para el manejo de la vía aérea y necesidades crecientes de soporte, por lo que, ante la obstrucción grave de la vía aérea de forma mantenida, se decidió la realización de una traqueostomía. Se realizaron una tomografía

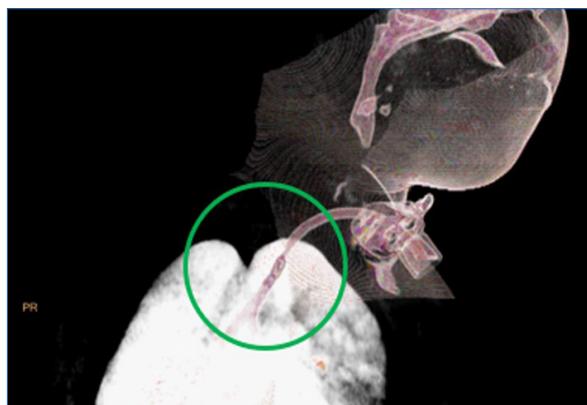


Figura 3. Reconstrucción de la vía aérea de nuestro paciente en 3D que muestra la cánula de traqueostomía colocada con la presencia de una estenosis a nivel supraglótico de 6,8 mm de ancho.

axial computarizada cervical y una reconstrucción que mostraron la presencia de una estenosis traqueal grave a nivel supraglótico (Figura 3).

Finalmente se obtuvo el resultado del estudio genético. Se realizó un panel para displasias óseas compuesto por 6.102 genes mediante técnicas de secuenciación masiva con la secuenciación del exoma clínico (ExoNIM®, España), y se identificó una variante de cambio de sentido en heterocigosis probablemente patogénica localizada en el codón c.5243G>A (p.Cys1748Tyr) del gen *FBN1*, compatible con una displasia acromélica. Esta variante no había sido previamente registrada en la bibliografía ni en las bases de datos consultadas asociada a un fenotipo específico (ClinVar). Se encuentra localizada en el dominio TB, donde se han identificado otras 15 variantes patogénicas o probablemente patogénicas, cinco de ellas asociadas a displasias óseas, entre las que se encuentra una variante en el mismo codón c.5243G>T (p.Cys1748Phe). Asimismo, se ha estimado la patogenicidad de la variante utilizando ocho sistemas de predicción incluidos en el paquete ANNOVAR para variantes genéticas de cambio de sentido. Se presume que se trata de una variante de *novo*, sin poder descartarse mosaicismo germinal debido a que los progenitores eran sanos asintomáticos. La madre rechaza la realización de estudio genético a los hermanastros debido a que se muestran asintomáticos con gráficas de crecimiento acordes, y el suyo debido a los deseos genésicos cumplidos. Fue dado de alta tras un mes y medio de ingreso, presentando una evolución clínica progresiva y una situación estacionaria.

Actualmente, se encuentra en seguimiento multidisciplinar en tratamiento con macrogol y metoclopramida para el control de su estreñimiento, estable desde el punto de vista respiratorio con necesidad de ventilación mecánica invasiva domiciliaria con varios reingresos por patología respiratoria (neumonías de repetición y colonización pulmonar por gérmenes multiresistentes) y estable a nivel hemodinámico, con evolución lentamente progresiva de la hipertensión pulmonar. No obstante, su mayor limitación es la movilidad, ya que es dependiente para las actividades básicas diarias y precisa una silla de ruedas ante la imposibilidad para la deambulación por acortamiento de los músculos de las pantorrillas y aumento de la rigidez subcutánea, así como fatiga de esfuerzo.

Discusión

La variante genética de nuestro paciente, junto con las condiciones clínicas, orienta hacia el diagnóstico de displasia geleofísica de tipo 2, el cual presenta un pronóstico condicionado por su actual insuficiencia mitral e insuficiencia respiratoria. A pesar de

que la variante genética sobre *FBN1* la comparten varios tipos de displasia acromélica, y que las características clínicas y radiológicas son heterogéneas y comunes a varias de ellas, hay una serie de diferencias y peculiaridades de cada una de las entidades que pueden resultar de ayuda para su correcta interpretación y diagnóstico.

La displasia acrométrica destaca por su buen pronóstico. Se caracteriza por rasgos dismórficos, como cara redonda, cejas bien definidas, pestañas largas, una nariz bulbosa con fosas nasales antevertidas, *filtrum* alargado, labios gruesos con boca pequeña y voz ronca. Los hallazgos radiográficos específicos incluyen metacarpianos y falanges cortas, muesca interna del segundo metacarpiano, muesca externa del quinto metacarpiano y muesca interna de las cabezas femorales⁽⁵⁻⁷⁾.

El síndrome de Weill-Marchesani también causa baja estatura, manos y pies pequeños, y rigidez articular, y se diferencia de otros tipos de displasia por la presencia de defectos oculares, como microesferofaquia, glaucoma y ectopia *lentis*⁽⁷⁾.

La displasia geofísica es una forma de displasia acromélica con presencia de variantes genéticas en *FBN1* que codifica una proteína de la matriz extracelular en los tejidos conectivos. Una alteración en estas secuencias produce defectos de almacenamiento con acumulación de los glucopéptidos en los lisosomas de hepatocitos, miocitos, condrocitos y fibroblastos que condicionan manifestaciones como anomalías valvulares cardíacas, hepatomegalia progresiva, estreñimiento pertinaz o estenosis traqueales que condicionan el pronóstico vital. Estos pacientes presentan un aspecto facial característico descrito como 'cara feliz': nariz corta, hipertelorismo, *filtrum* largo, cara redondeada y labio superior fino. Habitualmente presentan acortamiento de los músculos de la pantorrilla y tendón de Aquiles, lo que les confiere una marcha particular, de puntillas. Presentan retraso en la edad ósea y alteraciones óseas características: epifisis en forma de cono, deformidades ovoideas en los cuerpos vertebrales y silla turca amplia en forma de J⁽³⁾.

Es importante destacar que el conocimiento de estas entidades permite incorporarlas al diagnóstico diferencial de las enfermedades de depósito y talla baja disarmónica, previniendo la aparición de complicaciones derivadas de su progresión y permitiendo la anticipación en algunas circunstancias. En nuestro paciente, de haber conocido el diagnóstico o el estudio genético con anterioridad, se podría haber realizado un estudio detallado de la vía aérea previa a la realización de procedimientos que pudiesen requerir anestesia general y depresión respiratoria. En este tipo de entidades, es importante el manejo multidisciplinar debido a la afectación de

varios sistemas que conllevan una limitación importante en la calidad de vida de estos pacientes.

Conclusiones

El conocimiento de estas entidades permite su incorporación al diagnóstico diferencial de la talla baja disarmónica y las enfermedades de depósito. Ante un paciente con presencia de talla baja disarmónica y rasgos faciales peculiares (entre los que se incluyen nariz corta, hipertelorismo, *filtrum* largo, cara redondeada y labio superior fino), estaría indicada la realización de una serie ósea y un estudio genético de secuenciación masiva, así como un estudio cardiológico, respiratorio y oftalmológico, entre otros, debido a las complicaciones y el pronóstico derivado de sus manifestaciones clínicas. La incorporación de las técnicas genéticas permite el conocimiento de posibles futuras dianas terapéuticas para este tipo de entidades raras y requiere un seguimiento multidisciplinar en este tipo de pacientes, debido a la implicación de varios sistemas y su pronóstico a largo plazo con importantes limitaciones en su calidad de vida.

Consideraciones éticas

Para la publicación del presente manuscrito, se ha obtenido el consentimiento informado verbal y escrito tanto del paciente como de su familia al respecto de las imágenes, fotografías e información que forma parte de su historial clínico.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

©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. Sentchordi-Montané L, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Díaz-González F, Modamio-Høybjør S, de la Torre C, et al. High prevalence of variants in skeletal dysplasia associated genes in individuals with short stature and minor skeletal anomalies. *Eur J Endocrinol* 2021; 185: 691-705.
2. Unger S, Superti-Furga A, Rimoin DL. A diagnostic approach to skeletal dysplasias. In Glo-

- rieux F, Pettifor J, Jüppner H, eds. Pediatric bone. 2 ed. San Diego: Elsevier; 2003. p. 375-401.
3. Hubmacher D, Taye N, Balic Z, Thacker S, Adams S, Birk D, et al. Limb- and tendon-specific Adamtsl2 deletion identifies a role for ADAMTSL2 in tendon growth in a mouse model for geleophysic dysplasia. *Matrix Biology* 2019; 82: 38-53.
 4. Stanley S, Balic Z, Hubmacher D. Acromelic dysplasias: how rare musculoskeletal disorders reveal biological functions of extracellular matrix proteins. *Ann N Y Acad Sci* 2020; 1490: 57-76.
 5. Marzin P, Thierry B, Dancasius A, Cavau A, Michot C, Rondeau S, et al. Geleophysic and acromelic dysplasias: natural history, genotype-phenotype correlations, and management guidelines from 38 cases. *Genet Med* 2020; 23: 331-40.
 6. Cheng S, Luk H, Chu Y, Tung Y, Kwan E, Lo I, et al. A report of three families with FBN1-related acromelic dysplasias and review of literature for genotype-phenotype correlation in geleophysic dysplasia. *Eur J Med Genet* 2018; 61: 219-24.
 7. Sakai L, Keene D, Renard M, De Backer J. FBN1: the disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene* 2016; 591: 279-91.