

# Displasia metatrópica en una niña con mutación c.1811\_1812delinsAT en el exón 11 del gen *TRPV4* no informada previamente

*Metatropic dysplasia in a girl with c.1811\_1812delinsAT mutation in exon 11 of the TRPV4 gene not previously reported*

Dr. Francisco Cammarata-Scalisi,<sup>a</sup> Dr. Uta Matysiak-Scholze,<sup>b</sup> Dra. Jessica Heinze,<sup>b</sup> Dr. Albaro Barrera,<sup>c</sup> Dra. María Angelina Lacruz-Rengel,<sup>d</sup> Dra. Ana Bracho<sup>e</sup> y Estud. Yudith Guerrero<sup>f</sup>

## RESUMEN

La displasia metatrópica es una alteración esquelética con heterogeneidad clínica, caracterizada por dismorfias craneofaciales, que incluyen prominencia frontal e hipoplasia medio facial, tronco corto con cifoescoliosis progresiva y acortamiento de las extremidades. El gen *TRPV4* se localiza en 12q24.11; codifica a un canal de catión con permeabilidad no selectiva al calcio, el cual se expresa y participa en muchos procesos fisiológicos en respuesta a diversos estímulos. Más de 50 mutaciones en *TRPV4* han sido descritas. Se presenta el caso de una niña de 7 meses de edad con mutación heterocigota c.1811\_1812delinsAT; p.I604N en el intrón 11 no informada previamente en el gen *TRPV4* y con hallazgos clínicos compatibles con displasia metatrópica.

**Palabras clave:** displasia metatrópica, *TRPV4*, c.1811\_1812delinsAT.

## ABSTRACT

Metatropic dysplasia is a skeletal disorder with clinical heterogeneity, characterized by craniofacial dysmorphism including frontal bossing and midface hypoplasia, short trunk, progressive kyphoscoliosis and shortened limbs. The *TRPV4* gene is located on 12q24.11, coding a cation channel with non-selective permeability to calcium; it is expressed and involved in many physiological processes through responses to different stimuli. Over 50 mutations in *TRPV4* have been described. We present a seven months old girl with heterozygous mutation c.1811\_1812delinsAT; p.I604N in intron 11 not previously reported in the *TRPV4* gene and with clinical findings compatible with metatropic dysplasia.

**Key words:** metatropic dysplasia, *TRPV4*, c.1811\_1812delinsAT.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e10>

- Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes.
- Centre for Pediatrics and Adolescent Medicine. University of Freiburg. Freiburg, Germany.
- Laboratorio de Investigación en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Universidad de los Andes.
- Servicio de Neuropediatría. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes.
- Instituto de Investigaciones Genéticas de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.
- Escuela de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

## Correspondencia:

Dr. Francisco Cammarata-Scalisi: francocammarata19@gmail.com

*Conflicto de intereses:* ninguno que declarar.

Recibido: 25-3-2014

Aceptado: 26-6-2014

## INTRODUCCIÓN

La displasia metatrópica (DM, OMIM 156530) es una alteración ósea heterogénea e infrecuente, que se evidencia desde el período perinatal.<sup>1</sup> Se caracteriza por presentar dismorfias craneofaciales, que incluyen prominencia frontal e hipoplasia medio facial, tronco corto con cifoescoliosis progresiva, platispondilia grave, retraso en la osificación de los huesos isquion y pubis, acortamiento de huesos largos con diáfisis y metáfisis anchas.<sup>1-4</sup> Entre las principales complicaciones, se describen la compresión de la médula espinal cervical, que puede afectar el desarrollo motor, y el empeoramiento de la cifoescoliosis. Es causada por mutación en el gen *TRPV4*, que se localiza en 12q24.11.<sup>4</sup>

Fue inicialmente descrita en 1966 por Maroteaux et al.; la palabra "metatrópica" deriva del griego "metatropos", que significa "con cambios". Presenta un patrón de herencia autosómica dominante, en ocasiones con fenotipo grave (letal).<sup>1,5,6</sup> Camacho et al.<sup>2</sup> demostraron que mutaciones en el gen *TRPV4* eran causantes de la entidad. Las características clave del diagnóstico están bien descritas con más de 75 casos informados. A pesar de ello, el fenotipo del adulto no se encuentra bien definido, por lo que se conoce poco sobre su historia natural.<sup>2</sup>

Se presenta el caso de una lactante evaluada de forma multidisciplinaria, con diagnóstico clínico, por estudio radiológico y molecular de DM, con una mutación no informada previamente en el gen *TRPV4*.

## CASO CLÍNICO

Niña de 7 meses de edad, referida para su evaluación por presentar displasia esquelética en estudio. Producto de II gesta, II para, embarazo controlado a partir de la segunda semana, complicado con infecciones de vías urinarias en diversas oportunidades, las cuales fueron tratadas. Diagnóstico prenatal de displasia

esquelética en estudio de ecografía fetal a las 31 semanas de gestación.

FIGURA 1. Macrocefalia, región frontal amplia, narinas antevertidas con punta nasal bulbosa, labio superior delgado, cuello corto, tórax asimétrico, hipertelorismo mamario. Las extremidades, con pliegues en piel.



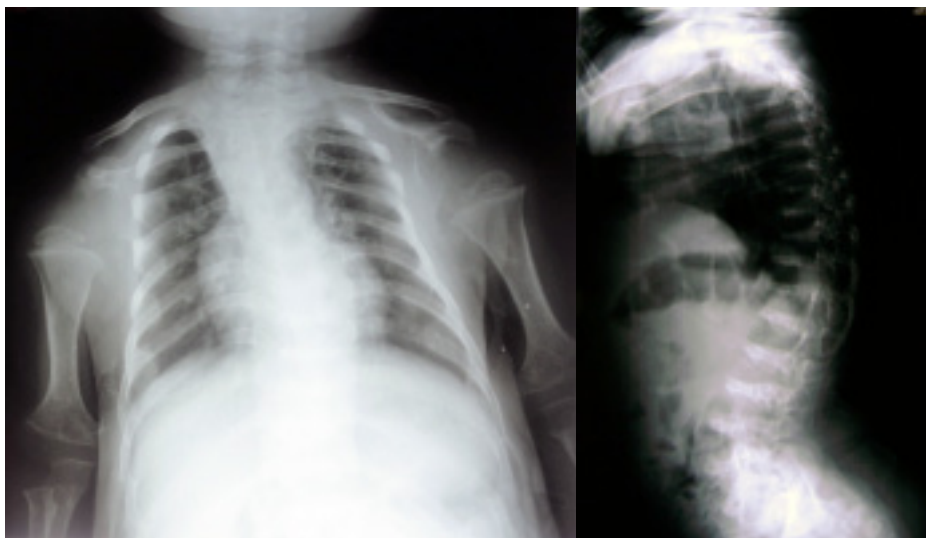
Padre de 29 años y madre de 22 años, sanos y no consanguíneos, sin antecedentes similares en la familia.

Nacida por vía vaginal a las 39 semanas, con presentación cefálica; peso al nacer de 3500 g (P 50-75) y talla al nacer de 46 cm (P3-10). Respiró y lloró al nacer; no presentó cianosis ni ictericia en el período neonatal, con pesquisa metabólica normal.

Hospitalizada a los 28 días de nacida por dificultad respiratoria durante una semana, sin complicaciones. Presentó retardo del desarrollo motor debido a la entidad esquelética; sin embargo, la sedestación con apoyo e independiente fueron adecuadas. Acudió a terapia de estimulación motora y se evidenciaron procesos respiratorios recurrentes.

Al momento del examen físico realizado a los 11 meses de edad, talla de 78 cm (P 50-90) SDS 2,4; peso de 10,5 kg (P 50-90); circunferencia cefálica de 47,5 cm (P > 97). Macrocefalia con región frontal amplia y prominente. Las cejas son gruesas pero escasas en su tercio externo; las hendiduras palpebrales son horizontalizadas con pliegues epicánticos bilaterales. El puente nasal es cóncavo, narinas antevertidas con punta nasal bulbosa. El *filtrum* es ancho, poco dibujado; el labio superior, delgado; las comisuras se dirigen hacia abajo; el paladar es ojival, con micrognatia. Los pabellones auriculares se encuentran rotados posteriormente, con hélix prominente, el cual se encuentra plegado. El cuello es corto; tórax asimétrico, *carinatum* en el lado derecho y

FIGURA 2. Radiografía simple anteroposterior y lateral de tórax; se evidencia cifoescoliosis dorso-lumbar y platispondilia.



*exacavatum* en la parte central; hipertelorismo mamario con pezones umbilicados. Se evidencia cifoescoliosis dorso-lumbar. El abdomen no presenta organomegalias. Las extremidades presentan limitaciones en la extensión de las articulaciones del hombro, codo, cadera y rodilla, pliegues en piel a predominio de miembros superiores sobre inferiores (Figura 1). Los dedos impresionan gruesos; los ortijos se encuentran superpuestos entre sí. Presenta dos lesiones tipo hemangiomas, una a nivel de región glúteo lateral izquierdo de 8 x 6,5 cm y la otra en planta de pie ipsilateral de 5,5 x 3 cm.

#### Estudios realizados:

**Estudio óseo:** realizado a los ocho meses de edad, el cual evidencia platispondilia y cifoescoliosis dorso-lumbar (Figura 2) y acortamiento de huesos largos con diáfisis y metáfisis anchas (Figura 3).

**Estudio molecular:** el ADN genómico fue extraído a partir de sangre periférica. Se amplificaron los 16 exones y las secuencias flanqueantes de los intrones del gen *TRPV4* según la secuencia de referencia del GenBank NM\_021625.4, amplificados con cebadores específicos intrónicos, diseñados usando el programa Primer3.

Ambas hebras fueron secuenciadas en PCR directamente usando cebadores de amplificación. Los productos de secuenciación se purificaron por filtración en gel y se separaron en secuenciador automático. Los datos fueron evaluados en el

software de secuencia piloto (JSI medical systems, Kippenheim, Germany).

A través de este análisis, se detectó mutación heterocigota en el gen *TRPV4* c.1811\_1812delinsAT; p.I604N en el exón 11, que no ha sido previamente documentada y determinada. Según las bases de datos PolyPhen-2, SIFT y MutationTaster, la mutación es perjudicial para la función de la proteína y es la causa del fenotipo de la paciente. Es probable que la mutación haya surgido de *novio*, ya que ninguno de los padres fue portador.

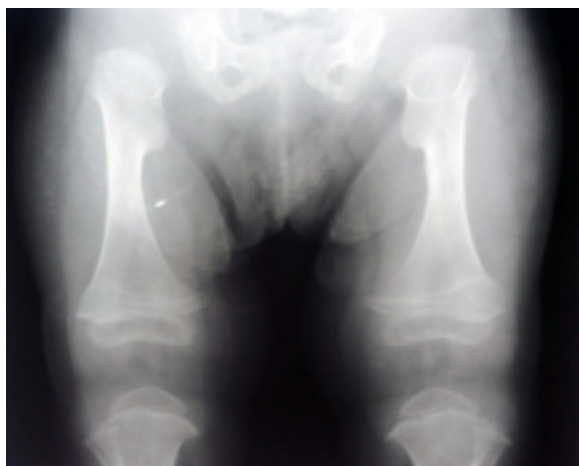
#### DISCUSIÓN

El *TRPV4* es un canal de cationes de 871 aminoácidos, no selectivamente permeable al calcio. Es expresado de manera amplia y participa en diversos procesos fisiológicos a través de la respuesta a diferentes estímulos.<sup>1,7</sup> Las funciones de esta proteína compleja siguen siendo desconocidas. No obstante, el hecho de que las mutaciones en el gen *TRPV4* causan displasias óseas es consistente con que el canal se expresa en los osteoblastos y osteoclastos.<sup>8</sup> Presentan un papel importante en el cartílago, en las primeras etapas de la diferenciación de los condrocitos,<sup>9</sup> y modula el gen *SOX9* en cultivo de células.<sup>10</sup>

Las mutaciones en el gen *TRPV4* producen una familia de displasias óseas que presentan un espectro fenotípico continuo, que incluye la estudiada en este caso, la displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski (OMIM 184252) y la braquiolmia tipo 3 (OMIM 113500). También se han descrito diversos fenotipos de variantes infrecuentes, como por ejemplo, la displasia espondiloepifisaria tipo Maroteaux "pseudo-Morquio tipo 2" (OMIM 184095), enanismo paraestremático (OMIM 168400) y artropatía digital familiar con braquidactilia (OMIM 606835). Además, diferentes mutaciones del gen *TRPV4* son asociadas con trastornos neurológicos con patrón de herencia autosómica dominante, como la atrofia muscular espinal congénita con neuropatía hereditaria motora y sensorial (OMIM 600175). Por último, un pequeño número de pacientes han sido identificados con fenotipo combinado de displasia esquelética con neuropatía periférica.<sup>11</sup>

El diagnóstico diferencial de la DM incluye otras displasias espondiloepimetafisarias con platispondilia, especialmente la ya comentada displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski y el síndrome de Morquio (mucopolisacaridosis tipo IV). Sin embargo, ninguna de estas entidades

FIGURA 3. Radiografía simple de miembros inferiores; se evidencia acortamiento de huesos largos con diáfisis y metáfisis anchas.



muestra una marcada desproporción entre lo largo del tronco y lo corto de las extremidades, junto con los cambios radiológicos en la columna, pelvis y metáfisis, que, en conjunto, pueden orientar el diagnóstico.<sup>6</sup>

Se han documentado más de 50 mutaciones diferentes del gen *TRPV4*, con dos codones que aparecen como puntos calientes de mutación: P799 en el exón 15, en su mayoría asociados con DM y R594 en el exón 11, asociados a displasia espondilometafisaria tipo Kozlowski. Aunque la mayoría de las mutaciones patogénicas probadas hasta el momento son resultado de la activación de los canales de calcio *in vitro*, los mecanismos mediante los cuales los canales *TRPV4* producen la displasia esquelética y/o neuropatía periférica no están claros y las correlaciones genotipo-fenotipo en este grupo de trastornos siguen siendo desconocidas. Dado que la expresión fenotípica de la mayoría de las mutaciones parece ser relativamente constante, la evaluación clínica y radiológica minuciosa es útil para dirigir el análisis molecular.<sup>12</sup>

Las mutaciones en el gen *TRPV4* han sido identificadas en series de pacientes con DM desde formas leves a forma letal perinatal.<sup>11</sup> Los estudios histológicos en dos casos letales de DM encontraron marcada alteración en la osificación endocondral, con un número reducido de condrocitos hipertróficos y la presencia de islas de cartílago dentro de la zona de mineralización primaria. Estos datos sugieren que la diferenciación de los condrocitos alterados en la placa de crecimiento conducen a los hallazgos clínicos de la DM.<sup>1,2,13</sup>

Se presentó un nuevo caso de DM no letal, cuyo diagnóstico se realizó a través de los hallazgos clínicos y radiológicos. Este fue corroborado por estudio molecular, que informó una mutación de tipo delección en heterocigosis en el exón 11 no informada previamente en el gen *TRPV4*. Como ya se comentó, probablemente este surgió como un evento de *novus*, ya que ninguno de los padres fue portador de esta mutación. Sin embargo, el mosaicismo gonadal ha sido descrito<sup>5</sup> y no puede descartarse con el estudio realizado. Uno de los objetos del diagnóstico de esta entidad es ofrecer un adecuado seguimiento médico-

quirúrgico y terapéutico con la finalidad de obtener un correcto desarrollo, así como corregir las diferentes alteraciones en la columna vertebral y extremidades. Por último, brindar un oportuno asesoramiento genético al grupo familiar teniendo en cuenta los posibles eventos etiopatogénicos. ■

## REFERENCIAS

1. Andreucci E, Aftimos S, Alcausin M, Haan E, et al. TRPV4 related skeletal dysplasias: a phenotypic spectrum highlighted by clinical, radiographic, and molecular studies in 21 new families. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:37.
2. Camacho N, Krakow D, Johnykuty S, Katzman PJ, et al. Dominant TRPV4 mutations in nonlethal and lethal metatropic dysplasia. *Am J Med Genet A* 2010;152A(5):1169-77.
3. Krakow D, Vriens J, Camacho N, Luong P, et al. Mutations in the gene encoding the calcium-permeable ion channel TRPV4 produce spondylometaphyseal dysplasia, Kozlowski type and metatropic dysplasia. *Am J Hum Genet* 2009;84(3):307-15.
4. Kleszczyński J, Błoch M, Hofbauer K, Dominiak P. Metatropic dysplasia in four-year-old boy--physiotherapy and orthopaedic care problems--case report. *Ortop Traumatol Rehabil* 2012;14(3):289-302.
5. Kannu P, Aftimos S, Mayme V, Donnan L, et al. Metatropic dysplasia: clinical and radiographic findings in 11 patients demonstrating long-term natural history. *Am J Med Genet A* 2007;143A(21):2512-22.
6. Song HR, Sinha S, Song SH, Suh SW. A case of metatropic dysplasia: operative treatment of severe kyphoscoliosis and limb deformities. *Oman Med J* 2013;28(6):445-7.
7. Vriens J, Watanabe H, Janssens A, Droogmans G, et al. Cell swelling, heat and chemical agonists use distinct pathways for the activation of the cation channel TRPV4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(1):396-401.
8. Mizoguchi F, Mizuno A, Hayata T, Nakashima K, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 deficiency suppresses unloading-induced bone loss. *J Cell Physiol* 2008;216(1):47-53.
9. Cameron TL, Belluoccio D, Farlie PG, Brachvogel B, et al. Global comparative transcriptome analysis of cartilage formation in vivo. *BMC Dev Biol* 2009;9:20.
10. Muramatsu S, Wakabayashi M, Ohno T, Amano K, et al. Functional gene screening system identified TRPV4 as a regulator of chondrogenic differentiation. *J Biol Chem* 2007;282(44):32158-67.
11. Kang SS, Shin SH, Auh CK, Chun J. Human skeletal dysplasia caused by a constitutive activated transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) cation channel mutation. *Exp Mol Med* 2012;44(12):707-22.
12. Nishimura G, Lausch E, Savarirayan R, Shiba M, et al. TRPV4-associated skeletal dysplasias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C(3):190-204.
13. Cho TJ, Matsumoto K, Fano V, Dai J, et al. TRPV4-pathway manifesting both skeletal dysplasia and peripheral neuropathy: a report of three patients. *Am J Med Genet A* 2012;158A(4):795-802.