

# Hipocondroplasia debida a mutación en el gen FGFR3. A propósito de un caso

## Hypochondroplasia due to FGFR3 gene mutation. A case report

José Ignacio Perales Martínez<sup>1</sup>, Beatriz Pina Marqués<sup>2</sup>, Sofía Congost Marín<sup>3</sup>, Mercedes Odriozola Grijalba<sup>3</sup>, Marta Vara Callau<sup>3</sup>, Paula Lalaguna Mallada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinología Pediátrica. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

<sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca.

### Resumen

**Introducción:** La hipocondroplasia (HCP) es una displasia ósea rizomélica, de herencia autosómica dominante, caracterizada por talla baja disarmónica, braquidactilia, macrocefalia y cifosis lumbar progresiva.

**Caso clínico.** Se presenta una paciente mujer de 3 años que impresiona de talla baja patológica disarmónica. Destaca el fenotipo peculiar con macrocefalia, frente prominente, braquidactilia, extremidades muy cortas, llamativo genu varo y genitales femeninos normales. Se realiza un estudio hormonal que resulta normal y una serie ósea en la que aparece un acortamiento de huesos tubulares de ambas extremidades con ensanchamiento metafisario y lordosis lumbar inferior. Ante la sospecha diagnóstica de HCP se solicita un estudio genético mediante amplificación y secuenciación del gen FGFR3, detectándose la mutación N540K en heterocigosis, resultado de una sustitución 1620C>G en el exón 11 del gen FGFR3 en el cromosoma 4 (4p16.3). Se ha realizado un estudio de la secreción de GH mediante test de clonidina que resultó normal y no se ha iniciado tratamiento con hGH.

**Conclusiones.** La combinación de una exhaustiva anamnesis y la exploración física además de unas ra-

diografías esqueléticas adecuadas, permiten diagnosticar la mayoría de displasias óseas. Los estudios moleculares suelen ser la prueba de confirmación y se solicitan ante una sospecha diagnóstica. Es importante incluir las displasias óseas en el diagnóstico diferencial de la talla baja y tenerlas en cuenta ante cualquier talla baja disarmónica con alteraciones fenotípicas. La HCP en la actualidad no es per se una indicación aprobada para el tratamiento con hGH.

**Palabras clave:** *displasia ósea, hipocondroplasia, hormona de crecimiento, gen FGFR3*

### Abstract

**Introduction.** Hypochondroplasia (HCP) is a rhizomelic bone dysplasia with autosomal dominant inheritance, characterized by disharmonic short stature, brachydactyly, macrocephaly and progressive lumbar kyphosis.

**Case report.** A female patient, 3 years-old with pathological and disharmonic short stature presented an unusual phenotype with macrocephaly, prominent forehead, brachydactyly, very short limbs, striking genu varus and normal female genitalia. The hormonal study was normal and the skeletal radiographs showed shortening of both ends of tubular bones with metaphyseal widening and lower lumbar lordosis. Given the suspected diagnosis of HCP, a genetic study was requested by amplification and sequencing of the FGFR3 gene. The heterozygous mutation N540K resulting from a 1620C>G substitution in exon 11 of chromosome 4 (4p16.3) was detected. GH secretion stimulated by clonidine test was normal and treatment with hGH was not started.

### Correspondencia:

José Ignacio Perales Martínez  
Endocrinología Pediátrica, Hospital de Barbastro  
Carretera Nacional 240 s/n.  
22300, Barbastro, Huesca  
E-mail: josiperales@hotmail.com  
E-mail: josiperales@gmail.com

**Conclusions.** The combination of a thorough history and physical examination in addition to adequate skeletal radiographs permit to diagnose most bone dysplasias. Molecular studies are usually the confirmatory test and are ordered following a suspected diagnosis. It is important to include bone dysplasias in the differential diagnosis of short stature and to take them into account in any disharmonic short stature with phenotypic alterations. Today, the HCP is not an approved indication for treatment with hGH.

**Keys Words:** *bona dysplasia, hypochondroplasia, growth hormone, FGFR3 gene*

## Introducción

La hipocondroplasia (HCP) es una displasia ósea rizo-miética, de herencia autosómica dominante, caracterizada por talla baja disarmónica, braquidactilia, macrocefalia y lordosis lumbar progresiva<sup>(1)</sup>. Tiene una prevalencia alrededor de 1 por cada 33000 recién nacidos.

Ha sido descrita como una “forma leve” de acondroplasia. Desde el punto de vista clínico, no presentan el aspecto facial característico de la acondroplasia, el hipocrecimiento y la rizomelia son menos marcados y el incurvamiento de las piernas y el genu varum son frecuentes. La reducción progresiva de la distancia interpeduncular lumbar, de L1 a L5, y las anomalías en la pelvis son frecuentes. La talla adulta se sitúa alrededor de 132-150 cm, pero el hipocrecimiento puede no ser manifiesto hasta los dos años y confundirse, en función de los antecedentes familiares, con una forma extrema de talla baja familiar.

Se trata de una enfermedad genética que sucede por mutaciones, en el dominio proximal tirosincinasa, del gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), localizado en el cromosoma 4 (4p16.3) y que se compone de 19 exones y 18 intrones<sup>(2)</sup>. Otras mutaciones en el gen FGFR3 son también responsables de la acondroplasia (ACP), la displasia tanatofórica tipo I (TDI) y la displasia tanatofórica tipo II (TDII)<sup>(3)</sup>. La ACP es una enfermedad con una prevalencia de uno por cada 25.000 recién nacidos. La mayoría de los individuos presentan una mutación en heterocigosis en el gen FGFR3, que consiste en un cambio puntual guanina por adenina en el nucleótido 1138 (1138G>A) y da lugar a la sustitución de un aminoácido glicina por una arginina en el codón 380 (G380R). El fenotipo es mucho más severo que la HCP con talla baja extrema, acortamiento de extremidades, macrocefalia frontal e hipoplasia del tercio medio facial. La displasia tanatofórica aparece como la forma más severa ligada al gen FGFR3. Ésta suele ser letal durante el período perinatal. Se distinguen dos tipos: la TDI que se origina por diferentes cambios de aminoácidos que afectan al codón de parada: X807G,

X807R y X807C. Otro tipo es la TDII o displasia de Saddam que se origina por la mutación K650M.

En cuanto a la HCP, en el 50-70% de los casos la responsable es la mutación N540K. Se producen modificaciones en el nucleótido 1620 (exón 11), en el que se sustituye una citosina por una adenina o por una guanina (1620C>A y 1620C>G), dando lugar al cambio de lisina por asparragina en el codón 540 (N540K)<sup>(4)</sup>.

## Caso clínico

Presentamos una paciente mujer de 3 años remitida para estudio de talla baja. Entre los antecedentes familiares es la tercera hija de padres y hermanos sanos magrebies no consanguíneos. La talla del padre y la madre es 167 y 156 cm, respectivamente, con una talla diana familiar de 155 cm (-1,31 SDS). No existen rasgos fenotípicos de HCP en ningún miembro de la familia. Los antecedentes personales revelan una gestación bien controlada con controles ecográficos normales y parto eutócico a término (39+5 semanas EG) sin incidencias. La antropometría al nacimiento fue normal con peso 3.600 gramos (0,05 SDS), longitud 50 cm (-0,23 SDS) y perímetro cefálico 36 cm (0,57 SDS). En el período neonatal aparece una hidrocefalia progresiva que finalmente precisó válvula de derivación ventrículo-peritoneal (VDVP) a los 9 meses de vida. El desarrollo psicomotor ha sido normal hasta la actualidad. En la exploración física inicial presenta una talla de 84 cm (-3,44 SDS), un peso de 13,4 Kg (-0,81 SDS), un perímetro cefálico 52 cm (2,38 SDS) y una medida del segmento inferior 42,5 cm. Las gráficas de crecimiento empleadas para el cálculo de estándares son del estudio longitudinal de Andrea Prader. Destaca un fenotipo peculiar con macrocefalia, una frente prominente, una braquidactilia, unas extremidades muy cortas, un llamativo genu varo y unos genitales femeninos normales (Fig 1). Impresiona de talla baja patológica disarmónica. El estudio del eje somatotropo y de la secreción de GH han resultado normales con IGF-I de 118 ng/mL, IGFBP3 de 2,32 ng/mL y un pico máximo de GH en un test de clonidina de 9,48 ng/mL. La serie ósea mostró un acortamiento de los huesos tubulares de ambas extremidades con ensanchamiento metafisario y lordosis lumbar inferior (Fig. 2 y Fig. 3). La edad ósea (Greulich y Pyle) fue acorde con la cronológica. Ante la sospecha diagnóstica de HCP se solicitó estudio genético, detectándose la mutación N540K en heterocigosis (1620C>G) en el exón 11 del gen FGFR3, localizado en el cromosoma 4 (4p16.3). Ante la falta de evidencia, decidimos no iniciar tratamiento con hGH y, actualmente, con 5 años y 5 meses presenta una talla de 94,9 cm (-4,37 SDS), un peso de 16,7 Kg (-1,17 SDS) y un perímetro cefálico de 54 cm (1,96 SDS). Mantiene un desarrollo psicomotor adecuado para la edad y no ha manifestado otras complicaciones relacionadas con la VDVP.

Figura 1. Fenotipo de la paciente.



### Discusión

La HCP es una displasia esquelética de herencia autosómica dominante que raramente es reconocida antes de los 3 años de edad. Se manifiesta como una talla baja desproporcionada con extremidades cortas, se afectan los segmentos proximales (rizomélicos). Los niños tienen una complexión fornida, macrocefalia con ligera prominencia frontal, braquidactilia leve o moderada, manos y pies toscos y lordosis lumbar aumentada. El dato clínico más distintivo es la ausencia del estirón puberal de crecimiento. Radiológicamente los huesos largos son cortos y gruesos, los ilíacos son más pequeños de lo normal, las cabezas femorales son cortas y anchas, el peroné distal es más largo que la tibia distal. Las complicaciones son raras y algunos casos nunca son diagnosticados, etiquetándose como tallas bajas idiopáticas o variantes de la norma-

Figura 2. Radiografías óseas. Extermidades inferiores.

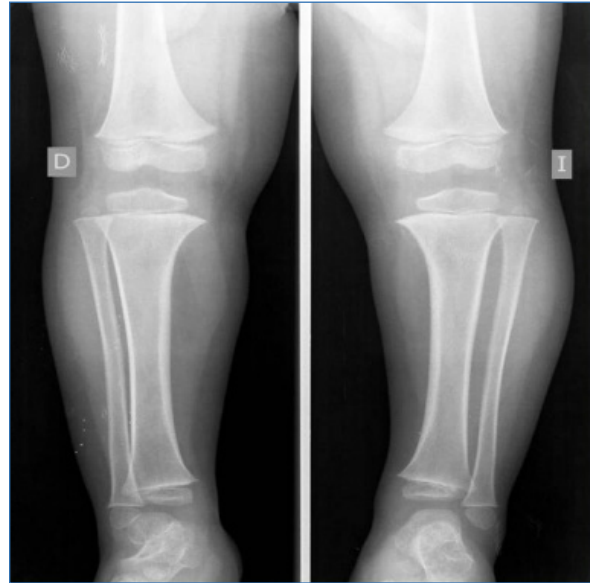


Figura 3. Radiografías óseas. Columna dorso-lumbar.



lidad<sup>(5-6)</sup>. En este sentido destaca la importancia del caso clínico que hemos presentado ya que una exploración física y auxológica minuciosas, un examen radiológico pródigo y la confirmación del análisis mole-

cular nos han permitido efectuar un diagnóstico precoz a los 3 años de vida. De esta forma podemos informar de la evolución, de las posibilidades terapéuticas y recomendar un consejo genético a la familia con mayor evidencia científica.

Según un estudio realizado por Prinster et al.<sup>(7)</sup> las regiones esqueléticas cruciales en el diagnóstico clínico-radiológico de hipocondroplasia son la zona lumbar y las piernas mientras que la pelvis y las manos son menos características; de ahí que sea necesario, para reducir el riesgo de falsos diagnósticos, hacer una evaluación cuidadosa de ambas regiones, sobre todo en los casos sin alteración genética definida. En pacientes con HCP, los rasgos esqueléticos son menos severos que en pacientes con Acondroplasia (ACP)<sup>(8)</sup>.

Las complicaciones neurológicas constituyen la causa más frecuente de morbi-mortalidad en estos pacientes. Son más habituales en la acondroplasia que en la hipocondroplasia. Los estudios de Fano V. et al.<sup>(9)</sup>, en una serie de 96 pacientes afectados de acondroplasia con un seguimiento de 10 años cifran las complicaciones que afectan el Sistema Nervioso Central en un 14,6% y apuntan la macrocefalia e hidrocefalia como las más prevalentes. Habitualmente no suelen tener síntomas de hipertensión endocraneal. Si aparece hidrocefalia, como en nuestra paciente, puede ser debida a un aumento de la presión venosa, principalmente por la estrechez de los agujeros de salida yugulares lo que dificulta el retorno venoso, o por obstrucciones intermitentes en la circulación del líquido cefalorraquídeo intracraneal debido a variaciones anatómicas en la morfología cerebral. La hidrocefalia es un riesgo crónico pero lo más probable es que se desarrolle durante los dos primeros años. El perímetro cefálico debería ser cuidadosamente monitorizado durante este tiempo. Si supera los percentiles en la gráfica específica para la hipo/acondroplasia, hay que remitir al niño a Neurocirugía pediátrica para valorar la descompresión.

FGFR3 es un receptor tirosin-kinasa transmembrana que reconoce el factor de crecimiento fibroblástico. El gen FGFR3 se localiza en el cromosoma 4p16.3 y se compone de 19 exones. Fue secuenciado inicialmente para ACP por Shiang et al.<sup>(10)</sup> y Rousseau et al.<sup>(11)</sup>. Su función es la regulación negativa del crecimiento de los huesos mediante dos mecanismos de acción: inhibir la proliferación y el crecimiento de los condrocitos por un lado y promover la pérdida de matriz extracelular por otro. Las mutaciones en FGFR3 se producen en el dominio transmembrana del receptor y se heredan generalmente de forma autosómica dominante, pero con frecuencia aparecen mutaciones de novo sobre el alelo paterno. Suelen ser del tipo "ganancia de función", lo que implica un incremento de la actividad del FGFR3 y provoca la estabilización del dímero factor-receptor y una activación constante de

las vías de señalización, siendo las más importantes STAT1 y MAPK/ERK/P38 (proteína quinasas activadas por mitógenos). Como consecuencia de esta activación aparece menos diferenciación y más proliferación celular, por lo se produce el cierre precoz del cartílago de crecimiento en las epífisis de los huesos, afectando especialmente a los huesos largos (fémur y húmero), dando lugar a una talla baja disarmónica con extremidades más cortas y cráneo más grande en proporción. La severidad de la clínica y del fenotipo suelen ser directamente proporcionales a la activación de dicho receptor FGFR3. En sentido contrario, la pérdida de función de FGFR3 causa camptodactilia, escoliosis, talla alta y la pérdida de audición, conocido como síndrome CATSHL (MIM: 610474)<sup>(12)</sup>.

Para realizar el diagnóstico molecular de HCP se recomienda el análisis secuencial de los exones 9, 11, 13 y 15 del gen FGFR3. Debido a la superposición clínica entre ACP leve e HCP grave se recomienda secuenciar también el exón 10 que permite la detección de la mutación G380R asociada con la ACP<sup>(13)</sup>.

La mutación N540K (1620C>A y 1620C>G), comporta una sustitución de lisina por asparragina a nivel del codón 540 (Asn540Lys) del exón 11 y se detecta en aproximadamente el 50-70% de los individuos afectados. Son las responsables de las formas más severas de HCP y con mayor desproporción de los segmentos corporales<sup>(14)</sup>. En estos pacientes, la talla adulta oscila entre 138 cm a 155 cm en hombres y de 128 cm de 145 cm en las mujeres<sup>(13)</sup>.

El uso de hormona de crecimiento (hGH) para HCP ha sido evaluado en diferentes estudios. Inicialmente, entre los años 1990 y 2003, la mayoría de los ensayos mostraron un aumento estadísticamente significativo del pronóstico de crecimiento, pero tenían varias limitaciones. En primer lugar, sólo se habían documentado 4 casos de mutaciones FGFR3 y por lo tanto no existía homogeneidad genética y fenotípica. Además, hGH se administró a dosis fijas (0,03-0,05 mg/kg/día) y en tercer lugar, el seguimiento únicamente fue de 1-3 años, de manera que no podían evaluarse los efectos a largo plazo de hGH<sup>(13)</sup>. Por otro lado, aparecía la incógnita de si la hGH pudiera agravar la desproporción corporal, una pregunta que permanece bajo debate en la actualidad<sup>(15)</sup>. De esta forma, el tratamiento con hGH para HCP se sigue considerando experimental y controvertido. La única alternativa posible es una cirugía de alargamiento de extremidades y la tasa de complicaciones fue inicialmente alta pero los resultados continúan mejorando constantemente con aumentos significativos en la talla final de hasta 7-12 cm<sup>(16)</sup>. Pese a ello como la cirugía es muy incapacitante e invasiva, de manera que conlleva mucha morbilidad, se sigue reservando para situaciones muy concretas.

Recientemente, se ha realizado un estudio piloto en un pequeño grupo de 6 pacientes con la mutación

N540K, para comprobar los efectos del tratamiento hGH durante un período más largo de tiempo, basándose en las respuestas clínicas individuales y las mediciones de IGF-1. Es un estudio preliminar, cuyo objetivo parece ser aportar información para estudios posteriores, ya que como limitaciones aparecen la falta de aleatorización debido a la baja prevalencia de pacientes con mutación FGFR3 y la ausencia de randomización por razones éticas en relación al mal pronóstico de crecimiento en fenotipos graves. El control de los pacientes y el ajuste de dosis se realizó cada 4 meses y se emplearon dosis de hGH 1,5-2 veces más altas que estudios anteriores (0,075±0,018 mg/kg/día durante todo el período de tratamiento y 0,086±0,019 mg/kg/día durante los días de tratamiento activo). Aparecen únicamente los resultados provisionales de los pacientes tratados, en este sentido la talla final no se conocerá antes de 2018-2020. El estudio concluye que el tratamiento con hGH de forma individualizada y precoz, administrado discontinuamente y por un período de tiempo prolongado podría mejorar la talla en los niños con formas graves de hipocondroplasia con un efecto favorable sobre la desproporción tronco-pierna, siempre que se administren altas dosis de hGH y se controlen los niveles de IGF-I. No obstante indican que son necesarios ensayos clínicos más grandes y un seguimiento más prolongado para evaluar los efectos de hGH en la talla y la tolerancia del adulto, especialmente en relación con la homeostasis de la glucosa-insulina<sup>(17)</sup>.

## Conclusiones

Como comentarios finales conviene recordar la HCP como entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la talla baja desproporcionada y que conviene realizar un estudio minucioso para no confundirla con variantes de la normalidad, como la talla baja familiar, o con casos de talla baja idiopática.

Es necesario recalcar la importancia de una exhaustiva anamnesis y exploración física/auxológica para orientar el estudio de las displasias óseas. El diagnóstico se debe acompañar de una evaluación radiológica minuciosa y correctamente realizada por personal con experiencia en la patología.

Por último destacar la importancia de los estudios moleculares, que nos proporcionan el diagnóstico definitivo y la posibilidad de aportar un consejo genético e informar de la futura evolución de la enfermedad.

## Conflicto de intereses

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

## Referencias Bibliográficas

1. Bueno M, Bueno-Lozano M, Bueno AL. Osteocondrodismplasias. En: Pombo M, et al, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2002. p. 337-54.
2. Hall BD, Spranger J. Hypochondroplasia: clinical and radiological aspects in 39 cases. *Radiology* 1979;133:95-100.
3. International Nomenclature and classification of the Osteochondrodysplasias (1997). International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. *Am J Med Genet.* 1998;79: 376-82.
4. Bellus GA, Spector EB, Speiser PW, Weaver CA, Garber AT, Bryke CR, Israel J, Rosengren SS, Webster MK, Donoghue DJ, Francomano CA. Distinct missense mutation of the FGFR3 lys650 codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype. *Am J Hum Genet* 2000;67:1411-1421. Epub 2000 Oct 27
5. Bueno M, Ramos FJ. Enfermedades óseas constitucionales. En: Cruz M, editor. Tratado de Pediatría. 8.ª ed. Madrid: Ergón; 2001. p. 1868-85.
6. Horton WA, Hecht JT. Displasias esqueléticas. En: Nelson, editor. Tratado de Pediatría. 16.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2000. p. 2308.
7. Prinster C, Del Maschio M, Beluffi G, Maghnie M, Weber G, Del Maschio A, et al. Diagnosis of hypochondroplasia: The role of radiological interpretation. Italian Study Group for Hypochondroplasia. *Pediatr Radiol.* 2001;31:203-8.
8. Matsui Y, Yasui N, Kimura T, Tsumaki N, Kawabata H, Ochi T. Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:1052-1056.
9. Fano V. Hallazgos frecuentes en la atención clínica de 96 niños con Acondroplasia. *Arch Argent Pediatr.* 2000;98:368-75.
10. Shiang R1, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell.* 1994;78(2):335-42.
11. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pellet A, Rozet JM, Maroteaux P, Le Merrer M, Munich A. Mutations in the gene encoding fibroblast

- growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature*. 1994;371(6494):252-4
12. Yuan Xue, Angela Sun, P. Betty Mekikian, Jorge Martin, David L. Rimoin, Ralph S. Lachman & William R. Wilcox. FGFR3 mutation frequency in 324 cases from the International Skeletal Dysplasia Registry. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2(6): 497-503
  13. Francomano CA. Hypochondroplasia. Hypochondroplasia. *GeneReviews* Source: University of Washington, Seattle; 2005.
  14. Grigelioniene G, Eklof O, Laurencikas E, Ollars B, Hertel NT, Dumanski JP, et al. Asn540Lys mutation in fibroblast growth factor receptor 3 and phenotype in hypochondroplasia. *Acta Paediatr*. 2000;89: 1072-6.
  15. Hagenas L, Hertel T. Skeletal dysplasia, growth hormone treatment and body proportion: comparison with other syndromic and non-syndromic short children. *Horm Res* 2003;60:65-70.
  16. Yasui N, Kawabata H, Kojimoto H, Ohno H, Matsuda S, Araki N, Shimomura Y, Ochi T. Lengthening of the lower limbs in patients with achondroplasia and hypochondroplasia. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 344:298-306.
  17. Anya Rothenbuhler, Agnès Linglart, Catherine Piquard, Pierre Bougnères. A Pilot Study of Discontinuous, Insulin-Like Growth Factor 1-Dosing Growth Hormone Treatment in Young Children with FGFR3 N540K-Mutated Hypochondroplasia. *J Pediatr* 2012;160:849-53.