

Displasia frontometafisaria 2 asociada con deformidad torácica e hipertensión arterial pulmonar: a propósito de un caso y revisión bibliográfica

Frontometaphyseal dysplasia 2 associated with thoracic deformity, and pulmonary arterial hypertension: a case report and review of literature

Zhaolei Sun^{a,b}, Zixue Xu^{b,c}, Jian Sun^b, Jing Liu^b, Heng Ma^{a,b,c}

RESUMEN

La displasia frontometafisaria 2 (DFM2) es una enfermedad rara causada por una mutación en el gen *MAP3K7*. En este artículo, se informa sobre un paciente de 7 años con DFM2 causada por una variante nueva de corte y empalme en *MAP3K7*. El paciente presenta las características frecuentes de la DFM2, pero algunas nunca antes informadas. No se dispone de una descripción sistemática de las características de las imágenes tomográficas de la DFM2. Describimos ciertas diferencias en las características de la DFM2, la bibliografía publicada y las manifestaciones imagenológicas generales de la DFM2. Este caso resalta la importancia del valor clínico de la tomografía computada (TC) y la renderización de volúmenes (VR) en el diagnóstico de la DFM2. Las características de la DFM2 pueden observarse claramente en los estudios tomográficos, lo que señala la gran importancia de la TC para el diagnóstico y el tratamiento precoces de los pacientes con DFM2.

Palabras clave: *MAP3K7, diagnóstico por imágenes, displasia frontometafisaria 2, tomografía, renderización de volúmenes.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e278>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e278>

Cómo citar: Sun Z, Xu Z, Sun J, Liu J, Ma H. Displasia frontometafisaria 2 asociada con deformidad torácica e hipertensión arterial pulmonar: a propósito de un caso y revisión bibliográfica. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(6):e278-e282.

- Universidad Médica de Binzhou, Yantai, provincia de Shandong, China.
- Hospital de Yuhuangding, Facultad de Medicina de la Universidad de Qingdao, Yantai, provincia de Shandong, China.
- Universidad Médica de Weifang, Weifang, provincia de Shandong, China.

Correspondencia: Jing Liu: ljjhdyy2@163.com

Financiamiento: este estudio recibió financiación de la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (n.o 81671654 y n.o 1571636) y del programa para académicos de Taishan de la provincia de Shandong, China [n.o tsqn202103197].

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-11-2021

Aceptado: 8-3-2022

ANTECEDENTES

La displasia frontometafisaria 2 (DFM2) se caracteriza por rasgos esqueléticos como hiperostosis supraorbitaria, deformidad esquelética y contracturas articulares. Los pacientes con DFM2 tienden a ser sordos y a tener escoliosis, fusión cervical y fisura palatina.¹ La DFM puede dividirse en dos tipos. La DFM1 está causada por mutaciones en el gen *FLNA*, mientras que la DFM2 está causada por mutaciones en el gen *MAP3K7*.² La DFM1 puede estar mediada por una mala regulación de la señalización coordinada por el complejo de señalización de la cinasa activada (TAK1).³ El gen *MAP3K7* codifica la TAK1, y las mutaciones aumentan la autofosforilación de la TAK1 y alteran la actividad de la vía de señalización regulada por el complejo de la TAK1.² Hasta la fecha, se describieron menos de 10 pacientes con DFM2 y mutaciones en el gen *MAP3K7*. En este artículo, describimos el caso de un niño de 7 años con DFM2 causada por una mutación recurrente c.1454C>T en el gen *MAP3K7*, identificada como una variante nueva mediante secuenciación del genoma completo. El paciente presentaba las características esqueléticas y faciales típicas de la DFM2. Sin embargo, se observaron también algunas características novedosas. Tradicionalmente, el diagnóstico de DFM2 se basa sobre todo en el diagnóstico genético. Hasta la fecha, no se dispone de una descripción sistemática de las características de las imágenes tomográficas de la DFM2. La DFM2 es rara en la práctica clínica. En este artículo, revisamos la bibliografía publicada y resumimos las características clínicas e imagenológicas de la enfermedad.

PRESENTACIÓN DE UN CASO

El paciente era un niño de 7 años con tos persistente por más de 20 días sin mejoría. Su familia solicitó atención en nuestro hospital. La tos no era espasmódica y se agravaba por la noche

y después de hacer actividad. El tratamiento con ceftizoxima y azitromicina fue ineficaz. El paciente no tenía antecedentes médicos significativos y negó el uso de tabaco o alcohol. En los antecedentes familiares, no se registró ninguna enfermedad hereditaria. No tomó ningún medicamento antes de la hospitalización. Es el primer hijo de la familia, nacido a finales de 2012. La madre no tenía antecedentes de abortos. Este era el único caso en la familia; no había pacientes similares ni con antecedentes genéticos relacionados.

En el examen físico, se registró pulso de 87 latidos por minuto, presión arterial de 95/67 mmHg y frecuencia respiratoria de 16 respiraciones por minuto. Observamos que el paciente tenía crestas supraorbitales prominentes, fisuras palpebrales hacia abajo, hipertelorismo, puente nasal ancho y forma anormal de las manos, los pies, la tibia derecha, el codo y la rodilla (Figura 1).

En las radiografías se observó lo siguiente: deformidad de los metacarpianos en ambas manos; ligera flexión y engrosamiento de la metáfisis de las falanges bilaterales; fusión incompleta de las falanges parciales de ambos pulgares, anomalía de las falanges bilaterales, de las falanges parciales y de la tibia distal derecha; inflamación pulmonar, y lóbulo accesorio de la vena ácigos (Figuras 2.1–2.5). En

el ecocardiograma, se observaron hipertensión pulmonar, malformación de la válvula aórtica bicúspide e insuficiencia tricuspídea leve. Se hicieron una tomografía computada (TC) y una renderización de volúmenes (RV). En los resultados, se observaron hiperostosis supraorbital, puente nasal ancho, lóbulo accesorio de la vena ácigos, deformidad torácica, cambio causado por inflamación pulmonar, deformidad de manos y pies, anomalía de la forma de la articulación de ambas rodillas y muñecas e hipertensión pulmonar (Figuras 3 y 4).

Estos hallazgos fueron altamente indicativos de DFM. Para confirmar el diagnóstico, se hizo una prueba genética al paciente. Se detectó la región del exón y la región de flanqueo del intrón de 20 099 genes del grupo de exones humanos mediante la plataforma de secuenciación de alto rendimiento. Los datos de la secuenciación se compararon con la secuencia de referencia hg19 del genoma humano y se evaluaron la cobertura y la calidad de la secuenciación de la región objetivo. Se encontró un grupo de variación heterocigótica mediante la detección de genes: C.1535C>T (P.P512L) (OMIM: 617137 [GenBank: NM-145331.2]) (Tabla 1). La variación coincidió con la indicada en la base de datos de mutaciones genéticas humanas (HGMD) y se relacionaba con la DFM2. La secuenciación de Sanger confirmó que los padres no tenían esta variación. En

FIGURA 1. Crestas supraorbitales prominentes, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, puente nasal ancho y punta nasal ancha en la cara



consecuencia, al paciente se le diagnosticó DFM2.

Con la sospecha clínica de DFM2 confirmada mediante el análisis genético, se brindó asesoramiento al paciente y a la familia, y se

inició un tratamiento conservador. Durante la hospitalización, el tratamiento para el paciente fue principalmente sintomático: epocelina y azitromicina como terapia antiinfecciosa,

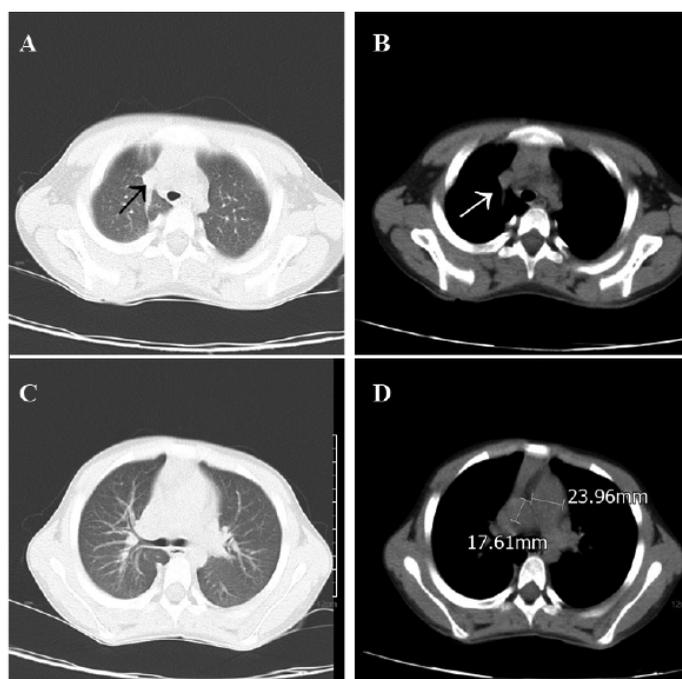
TABLA 1. Mutación de aminoácido en el gen MAP3K7

| Gen | Ubicación en el genoma | HGVS/ADNc | Proteína según la nomenclatura HGVS | Cigosis | Padre de origen | Interpretación de la variante |
|--------|-----------------------------|------------|-------------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------|
| MAP3K7 | Chr6:91228271 (GRCh37/hg19) | c.1535C>T/ | p.P512L | Heterocigótica | Nueva | Patógena |

FIGURAS 2.1–2.5. Inflamación pulmonar, lóbulo accesorio de la vena ácigos, leve curvatura del hueso metacarpiano, engrosamiento de la metafisis de las falanges bilaterales, fusión incompleta de las falanges parciales de ambos pulgares y anomalía de las falanges bilaterales, de las falanges parciales y de la tibia distal derecha



FIGURA 3. Imágenes tomográficas del paciente: se observa lóbulo accesorio de la vena ácigos a la derecha. Se observan pequeñas densidades en parches en ambos pulmones a lo largo del haz broncovascular. El diámetro de la arteria pulmonar principal medía 23,96 mm; el diámetro de la aorta ascendente medía 17,61 mm; $23,96/17,61 = 1,36 (> 1)$. El cociente se ajustaba a los criterios diagnósticos de hipertensión pulmonar.



montelukast para disminuir la hiperreactividad de las vías respiratorias y vitamina K1 para tratar el punto de sangrado en la cara. El paciente recibió el alta hospitalaria en estado estable. Durante el seguimiento ambulatorio, el paciente tuvo episodios repetidos de bronconeumonía. Tras un tratamiento oportuno y eficaz, no hubo complicaciones graves; el tratamiento fue bien tolerado.

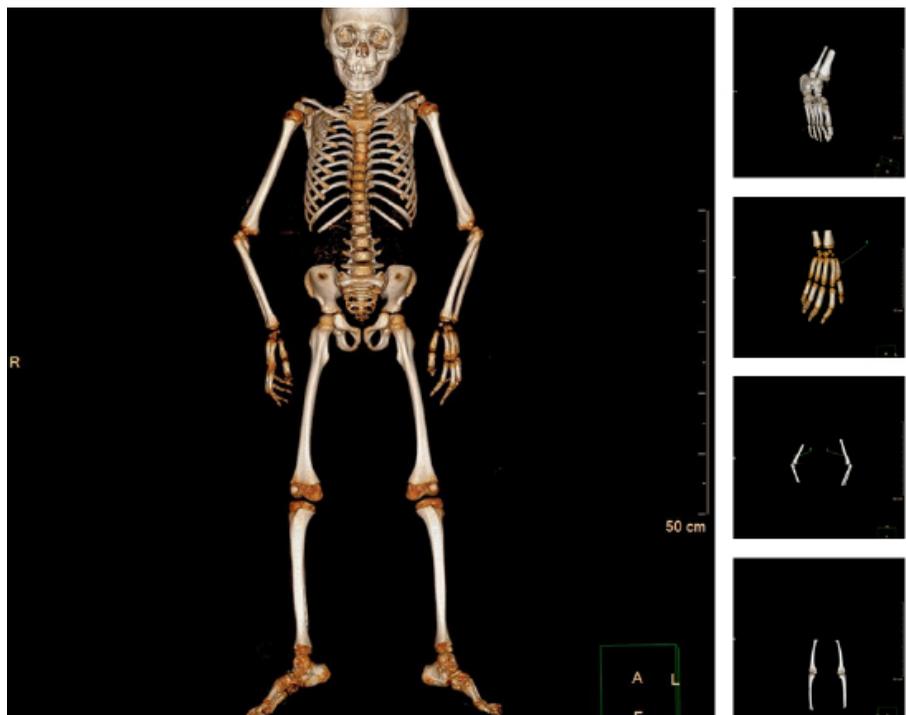
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este artículo, presentamos un caso de DFM2 causada por una mutación en el gen *MAP3K7*. Se hizo un análisis exhaustivo de las publicaciones relevantes, incluido este caso. La DFM es una enfermedad progresiva de los huesos y del tejido conjuntivo.¹ Gorlin RJ y cols. informaron sobre esta enfermedad por primera vez en 1969.⁴ Existen dos tipos de DFM:² DFM1 y DFM2. La DFM1 está causada por mutaciones en el gen *FLNA*, mientras que la DFM2 está causada por mutaciones en el gen *MAP3K7*. En 2006, se notificó por primera vez un caso de DFM sin mutación en el *FLNA*.⁵ Besse A. y cols. demostraron que la mutación de aminoácido en el *MAP3K7* podría causar la

DFM2.⁶ Wade y cols. nombraron oficialmente a la DFM causada por la mutación en *MAP3K7* "DFM2 en 2016".² El fenotipo clínico de la DFM2 es similar al de la DFM1. En 2017, Emma M. Wade y cols. hicieron una descripción exhaustiva de la diferencia entre la DFM1 y la DFM2.¹ Basart H y cols. confirmaron que existe un mecanismo patológico entre las mutaciones del gen *MAP3K7* y del gen *FLNA*, que provoca la DFM,⁷ lo que amplía el espectro mutacional del gen *MAP3K7*.⁷ En 2017, se informó sobre una niña con una variante heterocigótica nueva c.737-7A>G en el gen *MAP3K7*.⁸ Se describieron retraso del crecimiento y espina bífida oculta como nuevas características, lo que amplía el espectro clínico de la DFM2.⁸ Asuka Hori y cols. informaron una mutación de aminoácido nueva en el gen *TAB2* asociada con la DFM.⁹ En 2021, se notificó sobre un paciente con implante coclear.¹⁰

Nuestro paciente presentaba las manifestaciones típicas de la DFM2. Sin embargo, también se observaron algunas características novedosas, como el lóbulo accesorio de la vena ácigos, la deformidad torácica y la hipertensión arterial pulmonar. Estos hallazgos amplían

FIGURA 4. Imagen de RV del paciente: en la imagen de RV, se observa claramente todo el esqueleto del paciente. Se notan deformidad torácica y escoliosis. El esternón del paciente protruye, lo que coincide con tórax en quilla. Las imágenes de RV muestran desviación cubital de las manos y ligera curvatura de algunas falanges y huesos metatarsianos. La articulación del codo presentaba una deformidad en codo valgo, que era más grave en el lado derecho que en el izquierdo. Se observa claramente una deformidad de la articulación de la rodilla



el fenotipo clínico de la DFM2 y tienen un importante valor clínico. El lóbulo accesorio de la vena ácigos es un cambio general, que puede ser solo una coincidencia en nuestro paciente. La deformidad torácica es el mismo tipo de lesión del sistema óseo que la informada en la DFM2. Por lo tanto, concluimos que la deformidad torácica es la característica de la DFM2. Masurel-Paulet A. y cols. informaron el fenotipo clínico de los pacientes con DFM1 con enfermedad pulmonar congénita grave en 2011, incluida la hipertensión arterial pulmonar.¹¹ Nuestro caso es el primer informe de hipertensión arterial pulmonar como fenotipo clínico de la DFM2. El informe amplía el espectro clínico de la DFM2.

En la actualidad, el diagnóstico de DFM2 sigue siendo difícil, y la prueba genética corporal total suele ser el estándar de diagnóstico. La eficacia diagnóstica del examen radiológico para detectar DFM2 está mejorando al revisar más casos de DFM2. El diagnóstico genético también tiene limitaciones en la DFM2. En comparación con la TC, el diagnóstico genético es más caro y problemático. Hasta donde sabemos, este caso es el primero que se somete a una TC corporal total y a imágenes de RV. Se describieron en detalle las manifestaciones imagenológicas de la DFM2 para mejorar su diagnóstico.

En primer lugar, observamos las características típicas de la DFM2: crestas supraorbitales prominentes, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipertelorismo y puente nasal ancho. Estas características son frecuentes en la DFM2. En segundo lugar, el paciente tenía deformidad torácica y escoliosis. En tercer lugar, observamos cambios en los metacarpianos bilaterales: la forma de los accidentes palmares bilaterales es anormal y ligeramente curvada, la epífisis de la diáfisis de los dedos bilaterales está engrosada, una parte de las falanges de ambos pulgares no está fusionada y se observa una anomalía morfológica en los metatarsianos bilaterales y en las falanges parciales. La articulación del codo presentaba una deformidad en codo valgo, que era más pronunciada en el lado derecho que en el izquierdo. Se observa claramente una deformidad de la articulación de la rodilla. El diámetro de la arteria pulmonar aumentó a 2 cm, lo que sugiere que el paciente tenía hipertensión pulmonar. Por último, en la TC se observó un lóbulo accesorio de la vena ácigos y una sombra de la médula

espinal cerca del mediastino del pulmón superior derecho. A través de las imágenes de TC y RV, se pudo observar todo el esqueleto del paciente. Al mismo tiempo, pudimos juzgar con precisión la gravedad de estos rasgos típicos y orientar nuestro tratamiento clínico. Estos hallazgos son de gran importancia para el diagnóstico auxiliar de la DFM2. Sin embargo, la realización de una TC completa en un niño tiene limitaciones relacionadas con la exposición a una enorme cantidad innecesaria de radiación. Este caso ofrece abundante información sobre las imágenes, que tiene un valor clínico fundamental.

A modo de conclusión, informamos de un caso con algunas características nuevas que amplían el fenotipo clínico de la DFM2. Este caso es una buena prueba de la utilidad de la TC y la RV en el diagnóstico auxiliar de la DFM2. Las características de la DFM 2 se observaron claramente mediante TC. ■

REFERENCIAS

1. Wade EM, Jenkins ZA, Daniel PB, Morgan T, et al. Autosomal dominant frontometaphyseal dysplasia: Delineation of the clinical phenotype. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(7):1739-46.
2. Wade EM, Daniel PB, Jenkins ZA, McInerney-Leo A, et al. Mutations in MAP3K7 that Alter the Activity of the TAK1 Signaling Complex Cause Frontometaphyseal Dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2016; 99(2):392-406.
3. Ye Q, Zhao J, Chang G, Wang Y, et al. Frontometaphyseal dysplasia 1 caused by variant of FLNA gene in a case. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2021; 38(4):355-8.
4. Gorlin RJ, Cohen JrMM. Frontometaphyseal dysplasia. A new syndrome. *Am J Dis Child*. 1969; 118(3):487-94.
5. Robertson SP, Jenkins ZA, Morgan T, Adès L, et al. Frontometaphyseal dysplasia: mutations in FLNA and phenotypic diversity. *Am J Med Genet A*. 2006; 140(16):1726-36.
6. Besse A, Lamothe B, Campos AD, Webster WK, et al. TAK1-dependent signaling requires functional interaction with TAB2/TAB3. *J Biol Chem*. 2007; 282(6):3918-28.
7. Costantini A, Wallgren-Pettersson C, Mäkitie O. Expansion of the clinical spectrum of frontometaphyseal dysplasia 2 caused by therecurrentmutationp.Pro485LeuinMAP3K7. *Eur J Med Genet*. 2018; 61(10):612-5.
8. Morlino S, Castori M, Dordoni C, Cinquina V, et al. A novel MAP3K7 splice mutation causes cardiospondylocarpofacial syndrome with features of hereditary connective tissue disorder. *Eur J Hum Genet*. 2018; 26(4):582-6.
9. Hori A, Migita O, Kawaguchi-Kawata R, Narumi-Kishimoto Y, et al. A novel TAB2 mutation detected in a putative case of frontometaphyseal dysplasia. *Hum Genome Var*. 2021; 8(1):40.
10. Zhang QJ, Fu Y, Hong MD, Yuan YY. Exploration of cochlear implant in frontometaphyseal dysplasia 2 patient with MAP3K7 gene mutation: a case report. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2021; 56(10):1098-101.
11. Masurel-Paulet A, Haan E, Thompson EM, Goizet C, et al. Lung disease associated with periventricular nodular heterotopia and an FLNA mutation. *Eur J Med Genet*. 2011; 54(1):25-8.