

CARTA CIENTÍFICA

Alteraciones en el gen *MORC2* y síndrome DIGFAN: una causa infrecuente de talla baja

Alterations in *MORC2* gene and DIGFAN syndrome: a rare cause of short stature



La asociación de talla baja, alteraciones del desarrollo psicomotor, dismorfias faciales y neuropatía axonal se ha caracterizado como el síndrome DIGFAN (*developmental delay, impairment growth, dysmorphic facies, axonal neuropathy*), que está causado por mutaciones en heterocigosis del gen *MORC2* del cromosoma 22q12. Esta alteración constituye una causa infrecuente de talla baja, lo que puede conllevar un retraso diagnóstico si no existe un alto índice de sospecha. Se presenta el caso de una paciente remitida por talla baja, inicio puberal y manifestaciones neurológicas asociadas.

Niña de 8 años y 11 meses con telarquía y pubarquia desde los 8 años y medio. En curvas de crecimiento presenta talla inferior al percentil 3 de forma mantenida desde el primer año de vida con velocidad de crecimiento conservada. Previamente había sido diagnosticada de retraso global del desarrollo con hipotonía, torpeza en la psicomotricidad fina, temblor intencional y trastorno paroxístico no epiléptico asociado a mioclonías en extremidades con hipoplasia del vermis cerebeloso en la neuroimagen. Además, estaba en seguimiento por Oftalmología por hipermetropía y astigmatismo. Como antecedentes familiares, cabía reseñar en el padre una talla de 155 cm con hipoacusia neurosensorial asociada y una hermana por la rama paterna en seguimiento por talla baja y retraso psicomotor.

En la exploración física inicial presenta una talla de $-2,85$ desviaciones estándar según valores de referencia de los Estudios Españoles de Crecimiento de 2010 sin desproporción entre segmentos corporales. Se aprecia un déficit cognitivo leve sin focalidad neurológica y en la inspección facial destaca un enoftalmos simétrico y una raíz nasal ancha. En el desarrollo puberal muestra un estadio de Tanner 2 con telarquía bilateral y pubarquia, sin otras alteraciones.

En estudios analíticos iniciales presenta hemograma, bioquímica, función tiroidea y andrógenos basales normales, anticuerpos anti-transglutaminasa negativos, LH basal mayor de 5 mUI/ml con relación LH/FSH basales superior a 0,6, IGF-1 e IGF-BP3 dentro de la normalidad para su edad,

cariotipo 46XX y estudio del gen *SHOX-PAR1* sin alteraciones. La edad ósea en la primera visita era de 10 años según atlas de Greulich y Pyle con pronóstico de talla de $141,3 \pm 5$ cm según método de Bayley-Pinneau. Ante la talla baja con pubertad adelantada y mal pronóstico de talla adulta respecto a la talla diana (156,5 cm), se inició tratamiento con gonadorelina 3,75 mg cada 28 días por vía parenteral para frenar el desarrollo puberal.

Con estos hallazgos, se replantea el diagnóstico etiológico de la paciente solicitándose un exoma, donde se encuentra la variante c.1271>A;p(Thr424Lys) en heterocigosis en el gen *MORC2* que se asocia al síndrome DIGFAN.

Durante su seguimiento no mostraba progresión de los caracteres sexuales secundarios manteniendo una velocidad de crecimiento superior al percentil 25 para su edad. Al año y medio de haber iniciado el tratamiento se decidió suspenderlo al presentar una edad ósea de 13 años según atlas de Greulich y Pyle. Desde ese momento se observó progresión del desarrollo puberal presentando la menarquia a los 12 años. Posteriormente, se objetivó un enlentecimiento progresivo del crecimiento hasta alcanzar una talla adulta de 130,5 cm.

Los primeros casos de alteraciones neurológicas en relación con mutaciones en el gen *MORC2* fueron descritos en la literatura científica en 2016, fundamentalmente en pacientes diagnosticados de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth^{1,2}. En series de pacientes con mutaciones del gen *MORC2* se ha observado en cuanto a su presentación una gran variabilidad clínica³⁻⁶: la mayoría presentan una neuropatía axonal con afectación motora y/o sensitiva, otros casos muestran un cuadro similar a la atrofia muscular espinal y, por último, en un grupo de pacientes se objetivan signos de neuropatía periférica, discapacidad intelectual, retraso del crecimiento y rasgos dismórficos faciales⁷; lo que se ha denominado síndrome DIGFAN, del que se han publicado muy pocos casos^{3,7,8}. La niña recogida en este artículo muestra datos sugerentes de neuropatía periférica, como la hipotonía y la torpeza motora, con un retraso cognitivo y del crecimiento, lo que unido a sus características faciales permitiría encuadrarla dentro del espectro clínico atribuido a las mutaciones del gen *MORC2*.

Dentro de la talla baja, que esta paciente ya presentaba desde lactante y se mantuvo durante toda la edad pediátrica con una velocidad de crecimiento conservada, cabe destacar su severidad, con una talla adulta claramente inferior a su talla genética. Asimismo, se han descrito otras

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2024.10.004>

2530-0164/© 2024 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

alteraciones endocrinológicas asociadas a este síndrome, como el hipotiroidismo y la pubertad precoz, cuya frecuencia y evolución no se ha determinado hasta el momento por los pocos casos descritos. En nuestro caso la función tiroidea fue normal y el desarrollo puberal se inició hacia los 8 años y medio, lo que correspondería a una pubertad adelantada. Del mismo modo, conviene reseñar la asociación con oftalmopatías (la más severa la retinosis pigmentaria, hasta en un 83%), hipoacusia neurosensorial (hasta en un 58%), alteraciones en la neuroimagen (hasta en un 66%) y otras menos frecuentes: alteraciones de la deglución, reflujo gastroesofágico y cifoescoliosis³. Por todo ello, y dada la frecuencia documentada de todas estas alteraciones, incluidas las endocrinológicas^{3,7,8}, parece razonable realizar a estos pacientes un control clínico exhaustivo para su cribado.

Aunque la gran mayoría de las mutaciones del gen *MORC2* son *de novo* y se ha encontrado un espectro clínico muy amplio³⁻⁷, es muy posible que tanto el padre como la hermana presenten la misma mutación que nuestra paciente, ya que ambos muestran un fenotipo similar. Sin embargo, en estos familiares no fue posible realizar el estudio genético, por lo que esta posibilidad no pudo confirmarse.

En conclusión, este caso muestra una causa muy infrecuente de talla baja, que puede unirse a otras alteraciones endocrinológicas como el hipotiroidismo o la pubertad precoz, cuyo comportamiento clínico no es bien conocido en estos pacientes. Su asociación con retraso psicomotor y alteraciones faciales deben llevarnos a descartar el síndrome DIGFAN y a hacer un cribado de las distintas complicaciones descritas. Asimismo, la variabilidad fenotípica observada en las alteraciones del gen *MORC2* supone un desafío diagnóstico para el futuro⁴, lo que obligaría a caracterizar las distintas mutaciones en pacientes y familiares afectados, así como a correlacionarlas con su evolución clínica.

Bibliografía

1. Hyun YS, Hong YB, Choi BO, Chung KW. Clinico-genetics in Korean Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z with *MORC2* mutations. *Brain*. 2016;139:e40.

2. Sevilla T, Lupo V, Martínez-Rubio D, Sancho P, Sivera R, Chumillas MJ, et al. Mutations in the *MORC2* gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*. 2016;139:62–72.
3. Hanada K, Osaki Y, Miyamoto R, Muto K, Haji S, Nazere K, et al. Intermediate phenotype between CMT2Z and DIGFAN associated with a novel *MORC2* variant: a case report. *Hum Genome Var*. 2024;11:29.
4. Jacquier A, Ribault S, Mendes M, Lacoste N, Risson V, Carras J, et al. Expanding the phenotypic variability of *MORC2* gene mutations: From Charcot-Marie-Tooth disease to late-onset pure motor neuropathy. *Hum Mutat*. 2022;43:1898–908.
5. Ando M, Okamoto Y, Yoshimura A, Yuan JH, Hiramatsu Y, Higuchi Y, et al. Clinical and mutational spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z caused by *MORC2* variants in Japan. *Eur J Neurol*. 2017;24:1274–82.
6. Duan X, Liu X, Wang G, Gu W, Xu M, Hao Y, et al. Characterization of genotype-phenotype correlation with *MORC2* mutated Axonal Charcot-Marie-Tooth disease in a cohort of Chinese patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:244.
7. Guillen Sacoto MJ, Tchasovnikarova IA, Torti E, Forster C, Andrew EH, Anselm I, et al. De Novo Variants in the ATPase Module of *MORC2* Cause a Neurodevelopmental Disorder with Growth Retardation and Variable Craniofacial Dysmorphism. *Am J Hum Genet*. 2020;107:352–63.
8. Xie B, Fan X, Wei X, Gui B, Wei X, Ma Y, et al. Analysis of a child with DIGFAN syndrome due to variant of *MORC2* gene. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2024;41:234–8.

Enrique Palomo Atance^{a,*}, Prado Sánchez Ruiz^b,
Elena Reyzábal Ereño^a, Paola Sánchez Tudela^a
y Laura Acero García de la Santa^a

^a Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España
^b Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: palomo.enrique@gmail.com
(E. Palomo Atance).