Caso clínico
Acta Pediatr Mex 2026; 47: e3414.

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3414

Talla baja asociada a microcefalia osteodisplásica primordial, tipo II: Reporte de caso

Short stature associated with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism, type II: A case report.

Gennys Gutiérrez Ramírez,[1,2] Julia María Jiménez Arriola,[3] Víctor Andrés Rodríguez Balseca,[3] Mónica Holguín Barrera,[3] Mauricio Guerrero Román,[4] Roberto García Bermejo[5]

Resumen

INTRODUCCIÓN: La talla baja asociada a microcefalia osteodisplásica primordial tipo II (MOPD II) es una entidad genética autosómica recesiva extremadamente infrecuente, caracterizada por microcefalia marcada, restricción severa del crecimiento pre y posnatal, alteraciones esqueléticas y facies dismórfica. Se asocia a variantes en el gen *PCNT*, que codifica la proteína pericentrina, esencial en la organización centrosómica y regulación del ciclo celular.
REPORTE DEL CASO: Se describe el caso de una paciente femenina de 2 años 4 meses con antecedente de restricción del crecimiento intrauterino estadio I, nacida pretérmino tardía con peso, talla y perímetro cefálico por debajo de −4 DE. Presentó dismorfias faciales, micrognatia, braquidactilia, pulgar incluido bilateral, hipotonía espástica leve y retraso global del neurodesarrollo. Los estudios de imagen confirmaron microcefalia sin otras alteraciones estructurales. El cariotipo fue 46, XX. El análisis molecular identificó una variante patogénica probable en PCNT (c.2175del; p. Asp726Thrfs*6), confirmando el diagnóstico.
CONCLUSIONES: El MOPD II representa un reto diagnóstico por su baja frecuencia y heterogeneidad clínica. El diagnóstico molecular permite confirmación etiológica, asesoramiento genético y seguimiento dirigido a complicaciones neurovasculares y endocrinológicas.

PALABRAS CLAVE: Talla baja, Microcefalia, Retardo del crecimiento fetal, Niño, Crecimiento y desarrollo, *PCNT*, Pericentrina.

Abstract

INTRODUCTION: Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism Type II (MOPD II) is an extremely rare autosomal recessive genetic disorder characterized by severe microcephaly, profound pre- and postnatal growth restriction, skeletal abnormalities, and distinctive facial features. It is associated with variant in the PCNT gene, which encodes the protein pericentrin, essential for centrosomal organization and cell cycle regulation.
CASE REPORT: We describe a 2-year-4-month-old female with a history of stage I intrauterine growth restriction, born late preterm with weight, length, and head circumference below −4 SD. She presented facial dysmorphisms, micrognathia, brachydactyly, bilateral thumb-in-palm deformity, mild spastic hypotonia, and global neurodevelopmental delay. Imaging studies confirmed isolated microcephaly without additional structural abnormalities. Karyotype was 46,XX. Molecular analysis identified a likely pathogenic variant in PCNT (c.2175del; p. Asp726Thrfs*6), confirming the diagnosis.

[1] Pediatra, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena, Colombia.
[2] Pediatra, Centro Hospitalario Serena del Mar, Cartagena, Colombia.
[3] Pediatra, Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, Colombia.
[4] Pediatra, docente, Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena; Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena, Colombia.
[5] Endocrinólogo pediatra, docente, Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, y Universidad de Cartagena; Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena, Colombia.

Recibido: 12 de marzo 2026
Aceptado: 01 de septiembre 2026

Correspondencia
Gennys Maria Gutierrez Ramírez
Gemagura.1@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Ramírez G, Jiménez-Arriola JM, Rodríguez-Balseca VA, Holguín-Barrera M, Guerrero-Román M, García-Bermejo R. Acta Pediatr Méx 2026: 47: e3414. https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3414

CONCLUSIONS: MOPD II represents a diagnostic challenge due to its rarity and clinical heterogeneity. Molecular confirmation enables etiological diagnosis, genetic counseling, and targeted follow-up for neurovascular and endocrine complications.

KEYWORDS: Short stature, Microcephaly, Fetal Growth Retardation, Child, Growth and Development, *PCNT*, Pericentrin.

INTRODUCCIÓN

La talla baja asociada a microcefalia osteodisplásica primordial tipo II (MOPD II) es una entidad clínica poco frecuente que pertenece al grupo de las tallas bajas primordiales. Esta condición genética autosómica recesiva se caracteriza por microcefalia marcada, retraso en el crecimiento óseo y el neurodesarrollo, y anomalías esqueléticas y faciales distintivas. Aunque no se ha establecido su incidencia exacta, en la literatura científica se ha descrito como una de las formas más raras de talla baja primordial[1].

La base genética del MOPD II reside en variantes del gen *PCNT*, que codifica la proteína pericentrina, la cual desempeña un papel fundamental en la organización del citoesqueleto, la función de los centrosomas y la regulación del ciclo celular[1]. La alteración de la pericentrina provoca una interrupción en los procesos de proliferación celular, que se manifiesta con un desarrollo óseo y somático inadecuado desde las primeras etapas de la vida[2]. La presentación clínica de la MOPD II tiene expresividad variable e incluye características fenotípicas únicas, como microcefalia, cara triangular, extremidades cortas y rasgos esqueléticos particulares. Además, pueden presentar complicaciones respiratorias, cardíacas, neurológicas, renales y endocrinológicas, lo que complica el manejo de esta enfermedad[3,4].

Se presenta un caso clínico de MOPD II, destacando la odisea diagnostica, las implicaciones genéticas y las opciones de manejo terapéutico a través de la comprensión de esta rara condición y proporcionando perspectivas clínicas que puedan promover la investigación futura y mejorar la atención de los pacientes afectados por MOPD II.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 2 años y 4 meses de edad, producto de la primera gestación materna, natural y procedente de Cartagena de Indias, Colombia; sin ascendencia étnica específica. No se documentó antecedentes heredofamiliares de enfermedades genéticas, patologías congénitas parentales, consanguinidad ni endogamia entre los progenitores.

Embarazo controlado, con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) estadio I, feto con crecimiento en percentil 3 con signos de redistribución, arteria umbilical (IP mayor a 95) y arteria cerebral media patológica (IP menor a P5) detectada por ecografía a las 34 semanas, sin hallazgos de dimorfismos, con perfil infeccioso STORCH negativo (sarampión, toxoplasma, rubéola, VIH y sífilis), sin antecedentes maternos y/o paternos de patologías congénitas. Nació por cesárea a las 34,6 sema-

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3414

nas de gestación, con APGAR 8 al minuto y 9 a los cinco minutos, sin requerir maniobras de reanimación. Ingresó a la unidad de cuidados neonatales por prematuridad y el peso extremadamente bajo al nacer de 990 gramos (<-3,66 Desviación estándar [DE]), talla al nacer: 34 cm (<-4,23 DE), circunferencia occipitofrontal: 25 cm (<-4,29 DE), peso/talla: <-3,22 DE. Requirió estancia hospitalaria prolongada por la necesidad de alcanzar una ganancia ponderal adecuada y sostenida antes del egreso, para garantizar la estabilidad térmica, tolerancia alimentaria completa por vía oral y curva de peso ascendente, por lo cual, se da de alta en la unidad cuidados neonatales a los 2 meses y 12 días de edad (edad gestacional corregida) con un peso de 1990 gramos (-4,45 DE), una talla de 42,5 cm (-6,07 DE), una circunferencia occipitofrontal de 29 cm (-12,97 DE).

En seguimiento ambulatorio, a los 2 años y 4 meses, el peso es de 3200 gramos (-7 DE), una altura de 54 cm (-9,5 DE) y un perímetro cefálico de 34 cm (-8,3 DE), un peso/altura de -3,5 DE, una relación altura/edad de -9,5 DE, Segmento superior 28 centímetros, segmento inferior 26 centímetros, relación segmento superior/inferior 1,07. Se evidenció talla extremadamente baja con acortamiento predominante de extremidades. La exploración física demostró rasgos dismórficos, microcefalia, micrognatia, nariz prominente, braquidactilia, pulgar bilateral incluido, hipotrofia, hipotonía espástica de las extremidades (Ashworth 1+) e inquietud motora constante **(Figura 1)**. Presentó retraso global del neurodesarrollo. En la esfera de la motricidad gruesa, logró la rotación a los 6 meses, el control cefálico a los 12 meses y la sedestación a los 16 meses. En la esfera del lenguaje, alcanzó la emisión de bisílabos a los 16 meses. No se evidenciaron alteraciones como escoliosis, cifosis, anomalías cutáneas, alteraciones oftalmológicas, malformaciones cardíacas ni hallazgos hematológicos patológicos al momento de la evaluación clínica inicial.

Ante el fenotipo compatible con talla baja primordial de tipo microcefálico microcefalia severa y progresiva, restricción del crecimiento pre y posnatal, facies dismórfica y braquidactilia con pulgar incluido se planteó como principal sospecha diagnóstica una entidad del grupo de las tallas bajas primordiales, por lo que se inició un abordaje diagnóstico integral. En este contexto, la evaluación por endocrinología pediátrica descartó alteraciones hormonales primarias: IGF-1 92,3 ng/mL (valor de referencia para la edad: 51–303 ng/mL), TSH 2,4 mUI/mL (valor de referencia: 0,7–5,97 mUI/mL) y T4 libre 1,08 ng/dL (valor de referencia: 0,8–1,9 ng/dL), todos dentro de límites normales. Asimismo, el estudio citogenético, realizado mediante técnica de bandeo GTG con análisis de 25 metafases, mostró un cariotipo 46, XX sin alteraciones numéricas, descartando una cromosomopatía como causa del cuadro.

Al no identificarse una causa endocrina ni cromosómica que explicara el fenotipo, y ante la sospecha clínica de una talla baja primordial osteodisplásica de tipo microcefálico, se solicitó secuenciación de exoma dirigida a un panel de 39 genes asociados a talla baja primordial microcefálica, síndrome de Seckel y trastornos relacionados (*ATR, ATRIP, CDC45, CDC6, CDK5, RAP2A, CDT1, CENPJ, CEP135, CEP152, CEP63, CEP97, CRIPT, DNA2, DNMT3A, DONSON, GMNN, LARP7, LIG4, MCM5, MCPH1, NIN, NSMCE2, ORC1, ORC4, ORC6, PCNT, PLK4, POC1A, RBBP8, RNU4ATAC, RTTN, SRCAP, TRAIP, TUBGCP4, TUBGCP6, UBE3B, WDR4 y SERPINA2*), mediante la prueba CentoXome® Solo del laboratorio CENTOGENE GmbH (Rostock, Alemania). Los productos de la reacción se secuenciaron en ambas direcciones (sentido y antisentido) sobre ADN genómico, utilizando como secuencia de referencia el transcrito NM_006031.5. Se identificó, en estado homocigoto, la variante NM_006031.5:c.2175del, p.(Asp726Thrfs*6) en el gen PCNT **(cuadro 1)**, la cual genera un



Figura 1. Características clínicas: **A)** Características craneofaciales, incluyen microcefalia, cabello escaso, puente y raíz nasales anchos, mentón puntiagudo / micrognatia, punta nasal prominente **B)** Pabellones auriculares proporcionalmente pequeñas, espasticidad predominantemente en la extremidad inferior izquierda. **C)** Braquidactilia, pulgar bilateral incluido. Las imágenes fueron publicadas bajo consentimiento informado escrito otorgado por la madre representante legal de la paciente.

Cuadro 1. Secuencia del exoma. La variante del gen *PCNT*, c2175del p. (Asp726Thrfs*6), provoca un cambio en el marco de lectura que comienza en el codón 726 y da lugar a un nuevo marco de lectura que termina en un codón de terminación 5 posiciones más adelante

Gen	Coordenadas de la variante	Cambio de aminoácidos	Identificador SNP	Cigosidad	Parámetros in silico	Frecuencias alélicas	Tipo y clasificación
PCNT	NM_006031.5: c.2175del	p. (Asp726Thrfs*6)	N/A	Homocigoto	PolyPhen: - Align-GVGD: N/A SIFT: N/A MutationTaster: N/A Conservation_nt: N/A Conservation_aa: N/A	Gnomad: - ENG: - 1000G: - CentoMD: -	Alteración del marco de lectura Probablemente patogénica

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3414

corrimiento del marco de lectura a partir del codón 726 y un codón de terminación prematuro 5 posiciones más adelante; el informe de CENTOGENE no especificó el nucleótido puntual eliminado, dado que la notación HGVS de posición única (c.2175del) es válida cuando la posición no resulta ambigua, y esta variante como se señala la discusión, la cual no está reportada en ClinVar ni en la literatura, por lo que no existe una fuente externa que permita precisarlo. Se alcanzó una cobertura global del 99,52 % (>20x) de la región codificante evaluada, incluyendo ±10 pb de regiones intrónicas flanqueantes, sin identificarse otras variantes clínicamente relevantes para el fenotipo ni hallazgos secundarios. La variante fue clasificada como probablemente patogénica (clase 2) conforme a las recomendaciones de CENTOGENE y del Colegio Americano de Genética y Genómica (ACMG), estableciendo el diagnóstico molecular de MOPD II.

Debido a la identificación de la variante en estado homocigoto en una paciente sin consanguinidad ni endogamia conocidas entre sus progenitores, se recomendó estudio molecular parental mediante secuenciación de exoma en ambos progenitores para determinar su estado de portador. Sin embargo, por limitaciones administrativas y barreras de acceso al sistema de salud, este estudio no ha podido realizarse hasta el momento, por lo que no se ha determinado si alguno de los progenitores es portador heterocigoto de la variante. La consulta de la variante en la base de datos poblacional gnomAD (https://gnomad.broadinstitute.org/) no arrojó registros de frecuencia alélica ni de portadores en población general, consistente con su carácter novedoso y no descrito previamente.

Como parte del abordaje de las complicaciones asociadas a MOPD II, se enviaron estudios de imagen complementarios: resonancia magnética cerebral contrastada, que descartó alteraciones estructurales encefálicas más allá de la microcefalia **(Figura 2)**; ecografía transfontanelar, reportada como normal; y ecocardiograma Doppler color, sin hallazgos patológicos. Dado el elevado riesgo de complicaciones neurovasculares descrito en pacientes con MOPD II, se realizó adicionalmente angiografía por resonancia magnética (ARM), reportada como normal según historia clínica externa, sin evidencia de aneurismas intracraneales ni hallazgos sugestivos de enfermedad de Moyamoya al momento de la evaluación. Se indicó seguimiento neurovascular periódico por neuropediatría y genética clínica.

Se obtuvo consentimiento informado escrito por parte de la madre responsable de la paciente para la publicación de datos clínicos e imágenes fotográficas, garantizando la confidencialidad y el cumplimiento de los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

DISCUSIÓN

La talla baja primordial microcefálico osteodisplásico tipo II (MOPD II) es una enfermedad extremadamente rara y no se ha documentado una epidemiología precisa; se han reportado aproximadamente 150 casos en todo el mundo[3]. Se describe como una enfermedad genética autosómica recesiva, en la que ambos progenitores deben ser portadores de una copia del gen mutado para que un hijo herede la condición. Dado que en este caso la variante se identificó en estado homocigoto sin consanguinidad conocida entre los progenitores y sin haberse realizado estudio de segregación parental, la disomía uniparental constituye un mecanismo alternativo que debe considerarse y descartarse. Esta hipótesis únicamente cobraría relevancia diagnóstica si, tras confirmarse la parentalidad biológica de ambos progenitores mediante estudio molecular, alguno de ellos no resultara portador de la variante identificada en la paciente; en dicho escenario estaría indicado un estudio dirigido de disomía uniparental para el cromosoma 21, donde se localiza *PCNT* (21q22.3).

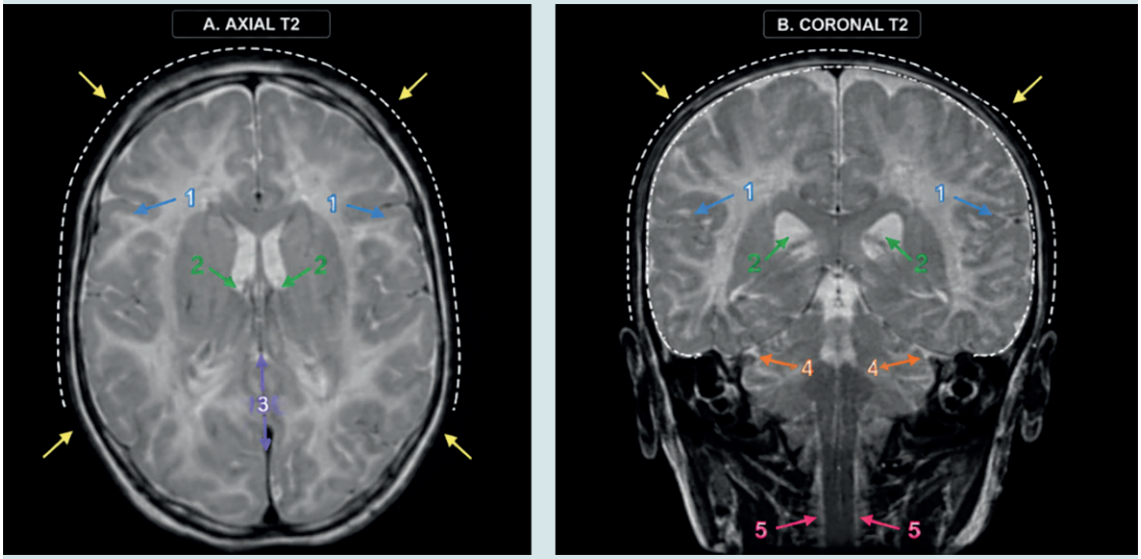


Figura 2. Resonancia magnética cerebral. Se evidencia microcefalia global (flechas amarillas) sin alteraciones estructurales encefálicas asociadas. No se identifican trastornos de migración neuronal, displasia cortical ni anomalías de la fosa posterior.
1: Diferenciación adecuada de sustancia blanca (corteza cerebral), 2: Sistema Ventricular de tamaño normal y en línea media, 3: Sin masas, colecciones ni desplazamiento de la línea media, 4: Fosa posterior sin anormalidades estructurales, 5: Unión craneocervical normal. Flechas amarillas: Microcefalia global, reducción del tamaño craneal con respecto a la edad.

Se asocia con variantes en el gen *PCNT*, ubicado en 21q22.3, que codifica la pericentrina, la cual desempeña un papel crucial en la función de los centrosomas celulares y en la regulación del ciclo celular [4,5]. Este tipo de variantes truncantes son las más frecuentemente descritas en MOPD II y respaldan el mecanismo fisiopatológico de haploinsuficiencia bialélica asociada a husos mitóticos desorganizados y una segregación cromosómica deficiente que interrumpe la división celular, causando una disminución de la producción celular y un aumento de la muerte celular, lo que contribuye a un retraso del crecimiento[2,6,7].

Las manifestaciones clínicas pueden variar entre los individuos afectados y la gravedad puede diferir significativamente[5,8,9]. El compromiso del crecimiento comienza in útero y suele manifestarse como RCIU simétrico que persiste tras el nacimiento. La paciente del caso presenta un diagnóstico prenatal de RCIU estadio I con redistribución hemodinámica (IP de arteria umbilical > P95 y arteria cerebral media < P5), lo que inicialmente podría sugerir una etiología placentaria. Sin embargo, la gravedad, la proporcionalidad del compromiso antropométrico al nacimiento (peso, talla y perímetro cefálico < –3 DE) y su progresión posterior hacia desviaciones extremas (–9,5 DE) a los 2 años, apoyan un trastorno primordial más que una RCIU secundaria aislada[10,11].

El diagnóstico diferencial del MOPD II incluye otras formas de talla baja primordial microcefálico, en particular el síndrome de Seckel y los tipos

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3414

I y III de MOPD. El síndrome de Seckel comparte hallazgos como microcefalia severa y restricción del crecimiento intrauterino; sin embargo, suele asociarse con menor compromiso esquelético, ausencia de alteraciones vasculares características y facies tipo "pico de ave". Por otra parte, los tipos I y III de MOPD presentan compromiso neurológico más severo, mayor mortalidad temprana y anomalías estructurales cerebrales más prominentes[3,10-12]. En la paciente presentada, la combinación de restricción extrema del crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia severa progresiva, facies característica, braquidactilia, pulgares incluidos y ausencia de malformaciones estructurales encefálicas mayores orientaba clínicamente hacia MOPD II incluso antes de la confirmación molecular mediante exoma.

El MOPD II se caracteriza por la presencia de las siguientes manifestaciones fenotípicas como microcefalia, facies distintiva, frente estrecha, mentón puntiagudo, hipertelorismo, nariz prominente, maloclusión dental, dientes pequeños, ausencia de dientes, escoliosis, cifosis, cambios dermatológicos, retraso generalizado del crecimiento (aumento de peso esperado de 2 gramos por día)[13], estatura extremadamente baja y retraso en el lenguaje y el neurodesarrollo motor[6,12,14]. Algunas de estas características se evidencian en la paciente descrita, tal como se detalla en el **cuadro 2**.

Desde el abordaje endocrinológico, es importante destacar que la talla severamente baja observada en pacientes con MOPD II no corresponde habitualmente a una deficiencia primaria de hormona del crecimiento, sino a un defecto intrínseco de la proliferación celular secundario a la alteración de la función centrosómica mediada por la pericentrina codificada por el gen *PCNT*. La disfunción del huso mitótico y la disminución de la capacidad proliferativa celular condicionan una reducción global del crecimiento somático desde etapas embrionarias tempranas, lo que explica la limitada respuesta al uso de hormona de crecimiento descrita en la literatura. En la paciente presentada se descartaron alteraciones endócrinas primarias mediante niveles séricos normales de IGF-1, TSH y T4 libre para la edad. Aunque algunos reportes han descrito mejoría parcial en parámetros antropométricos con terapia de hormona de crecimiento, actualmente esta no constituye el estándar terapéutico debido a la insuficiente evidencia sobre eficacia sostenida y seguridad a largo plazo en MOPD II [6,12,15,16].

Los pacientes con MOPD II presentan predisposición al desarrollo progresivo de complicaciones metabólicas y vasculares, entre ellas resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, alteraciones renales y enfermedad cerebrovascular. Estas manifestaciones suelen aparecer predominantemente durante la infancia tardía, adolescencia o adultez temprana, por lo que pueden no ser evidentes durante los primeros años de vida, como ocurre en la paciente presentada. Asimismo, se han descrito anomalías hematológicas como trombocitosis, leucocitosis y anemia[17-19]. La ausencia de estas alteraciones en etapas tempranas no excluye su aparición futura, motivo por el cual se recomienda seguimiento longitudinal multidisciplinario con vigilancia metabólica, renal y cardiovascular periódica.

Las imágenes radiológicas desempeñan un papel fundamental tanto en la caracterización fenotípica como en la vigilancia de complicaciones asociadas al MOPD II. La resonancia magnética cerebral permite evaluar la microcefalia y descartar alteraciones estructurales asociadas; sin embargo, dada la elevada frecuencia de anomalías neurovasculares en estos pacientes, especialmente aneurismas intracraneales y enfermedad de Moyamoya, se recomienda complementar el seguimiento mediante angiografía por resonancia magnética (ARM). En la paciente descrita, la ARM fue reportada como normal; sin embargo, este hallazgo no excluye el desarrollo

Cuadro 2. Comparación de los hallazgos clínicos, genéticos y paraclínicos descritos en la literatura para la talla baja primordial microcefálico osteodisplásico tipo II (MOPD II)

Hallazgos descritos en la literatura		Correlación con el caso reportado
Enfermedad autosómica recesiva asociada a variantes en el gen PCNT	(4,5,14)	✓
Variantes truncantes con pérdida de función (haploinsuficiencia bialélica)	(2,6,10)	✓
RCIU simétrica	(5,8,9)	✓
Persistencia del compromiso severo del crecimiento postnatal	(5,8,9)	✓
Microcefalia severa y progresiva (hallazgo cardinal)	(5,6,12,14)	✓
Estatura extremadamente baja	(6,12,14)	✓
Frente estrecha	(5,8,9)	×
Mentón puntiagudo / micrognatia	(5,8,9)	✓
Hipertelorismo	(5,8,9)	×
Nariz prominente	(5,8,9)	✓
Maloclusión dental / dientes pequeños / agenesia dental	(5,8,9)	×
Escoliosis / cifosis	(5,8,9)	×
Braquidactilia	(5)	✓
Retraso generalizado del crecimiento (Aproximadamente 2 g/día aumento ponderal)	(13)	✓
Retraso del lenguaje	(6,12,14)	✓
Retraso del neurodesarrollo motor	(6,12,14)	✓
Talla baja no atribuible a alteración endocrina primaria (déficit GH o hipotiroidismo)	(6,7)	✓
Resistencia a la insulina / complicaciones metabólicas	(17)	×
Retraso en maduración sexual	(17)	×
Anomalías vasculares SNC (Moya-Moya)	(5,6,19)	×
Complicaciones cardíacas	(5,20)	×
Complicaciones renales	(17)	×
Alteraciones hematológicas (trombocitosis, anemia, leucocitosis)	(18)	×
Alteraciones estructurales cerebrales en RM	(5,6,19)	×

✓ -Presente en el caso clínico; × Ausente en el caso clínico.

futuro de enfermedad cerebrovascular, debido al carácter progresivo de las alteraciones vasculares asociadas al MOPD II. Por ello, dentro del plan de manejo se incluyó seguimiento con neurología pediátrica para vigilancia con seguimiento clínico e imagenológico periódico.

Diversas series han documentado que las complicaciones cerebrovasculares representan la principal causa de morbimortalidad en pacientes con MOPD II, pudiendo manifestarse como accidentes cerebrovasculares isquémicos, hemorragias intracraneales o deterioro neurológico progresivo[19-21]. Por ello, múltiples autores recomiendan tamizaje neurovascular periódico desde edades tempranas y seguimiento cada 12 a 18 meses, incluso en pacientes asintomáticos, con el objetivo de detectar alteraciones vasculares susceptibles de intervención temprana mediante procedimientos de revascularización y así disminuir el riesgo de secuelas neurológicas permanentes [5,19,20].

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3414

El diagnóstico definitivo presentado en este caso se estableció mediante la identificación de un variante corrimiento del marco de lectura c.2175 p. (Asp726Thrfs*6) en el gen *PCNT*, generando un codón de terminación prematuro compatible con pérdida de función.

A medida que se reportan casos clínicos, se identifican nuevas variantes[4]. Estos conocimientos moleculares sobre las variantes de PCNT proporcionan una mejor comprensión de la base genética de MOPDII y sus manifestaciones clínicas asociadas[9].

Desde una perspectiva bioética y de salud pública, el acceso al diagnóstico molecular mediante secuenciación de exoma continúa siendo limitado en numerosos países de América Latina debido a barreras económicas, administrativas y desigualdades estructurales en los sistemas de salud. Esta situación retrasa la confirmación etiológica, dificulta el asesoramiento genético oportuno y limita el acceso a programas de vigilancia específica para complicaciones potencialmente mortales. En enfermedades raras como el MOPD II, la inequidad diagnóstica impacta negativamente en el pronóstico y en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, especialmente en poblaciones vulnerables y con recursos limitados[10,21,22].

En este contexto, el abordaje terapéutico y el seguimiento clínico requieren una estrategia multidisciplinaria integral orientada no solo al tratamiento sintomático, sino también a la prevención y detección temprana de complicaciones asociadas. El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad y la esperanza de vida con un enfoque multidisciplinario que incluye estimulación temprana, terapia de neurodesarrollo, monitoreo del crecimiento y neurodesarrollo, evaluación nutricional, cuidado dental, evaluaciones esqueléticas, detección temprana de alteraciones neurovasculares, renales y cardíacas, monitoreo rutinario de lípidos, función hepática, homeostasis de la glucosa y tratamiento de complicaciones como la resistencia a la insulina y la cirugía de revascularización para prevenir secuelas a largo plazo[6,7]. La hormona del crecimiento puede utilizarse para mejorar las mediciones antropométricas; sin embargo, no existe suficiente evidencia que respalde su uso[3].

El pronóstico de la MOPDII varía según la gravedad de las manifestaciones clínicas, la presencia de complicaciones, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno, con una esperanza de vida aproximada de 30 años en los casos reportados[5,14].

CONCLUSIÓN

La MOPDII es una entidad rara y compleja asociada a variantes genéticas que constituye un desafío debido a su heterogeneidad clínica y la falta de tratamiento. Conocer los factores genéticos específicos implicados ayuda a comprender mejor el espectro clínico y los mecanismos subyacentes que permiten implementar intervenciones terapéuticas tempranas, previniendo complicaciones y mejorando el pronóstico. El diagnóstico prenatal y el asesoramiento genético desempeñan un papel determinante en el enfoque integral para la toma de decisiones que contribuyen a resultados favorables para la salud y la calidad de vida de la persona. Asimismo, este caso resalta la importancia del acceso equitativo a herramientas diagnósticas moleculares en países de ingresos medios y bajos, donde las barreras estructurales pueden retrasar el diagnóstico y limitar las oportunidades de intervención temprana.

REFERENCIAS

1. Kerzendorfer C, O'Driscoll M. Human DNA damage response and repair deficiency syndromes: Linking genomic instability and cell cycle checkpoint proficiency. DNA Repair (Amst). 2009;8(9):1139–52.
2. Rauch A, Thiel CT, Schindler D, Wick U, Crow YJ, Ekici AB, et al. Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. Science. 2008;319(5864):816-9.

3. Bober MB, Jackson AP. Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism, Type II: A Clinical Review. Curr Osteoporos Rep. 2017;15(2):61–9.
4. Weiss K, Ekhilevitch N, Cohen L, Bratman-Morag S, Bello R, Martinez AF, et al. Identification of a novel PCNT founder pathogenic variant in the Israeli Druze population. Eur J Med Genet. 2020;63(2):103643. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.03.007
5. Eslava A, Garcia-Puig M, Corripio R. A 10-year-old boy with short stature and microcephaly, diagnosed with moyamoya syndrome and microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type ii (Mopd ii). Am J Case Rep. 2021;22: e931131.
6. Andrews A, Maharaj A, Cottrell E, Chatterjee S, Shah P, Denvir L, et al. Genetic Characterization of Short Stature Patients with Overlapping Features of Growth Hormone Insensitivity Syndromes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(11):e4716–33.
7. Liu H, Tao N, Wang Y, Yang Y, He X, Zhang Y, et al. A novel homozygous mutation of the PCNT gene in a Chinese patient with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II. Mol Genet Genomic Med. 2021;9(9): e1763.
8. Alrajhi H, Alallah J, Shawli A, Alghamdi K, Hakami F. Majewski dwarfism type II: An atypical neuroradiological presentation with a novel variant in the PCNT gene. BMJ Case Rep. 2019;12(5): e229043.
9. Ruiz-Botero F, Pachajoa H. Multiple vascular malformations in a patient with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II. Neurología. 2017;32(2):127–9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.04.003
10. Jurca AD, Petchesi CD, Jurca S, Severin E, Jurca AA, Jurca CM. Clinical Challenges in Diagnosing Primordial Dwarfism: Insights from a MOPD II Case Study. Medicina (Kaunas). 2024;60(11): 1906.https://doi.org/10.3390/medicina60111906
11. Hall JG, Flora C, Scott CI Jr, Pauli RM, Tanaka KI. Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): natural history and clinical findings. Am J Med Genet A. 2004;130A(1):55-72.
12. Khetarpal P, Das S, Panigrahi I, Munshi A. Primordial dwarfism: overview of clinical and genetic aspects. Mol Genet Genomics. 2016;291(1):1–15.
13. Nguyen TH, Nguyen NL, Vu CD, Ngoc CTB, Nguyen NK, Nguyen HH. Identification of three novel mutations in PCNT in Vietnamese patients with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II. Genes Genomics. 2021;43(2):115–21. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s13258-020-01032-5
14. Karatas AF, Bober MB, Rogers K, Duker AL, Ditro CP, Mackenzie WG. Hip pathology in Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II. J Pediatr Orthop. 2014;34(6):585–90.
15. Bober MB, Khan N, Kaplan J, et al. Endocrine and metabolic manifestations in microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II. Horm Res Paediatr. 2021;94(5-6):245-254 .
16. Carrasco M, Halliday BJ, Heath KE. Growth hormone therapy in primordial dwarfism: current evidence and clinical limitations. Clin Endocrinol (Oxf). 2022;96(3):321-329.
17. Meng L, Tu C, Lu G, Lin G, Tan Y. Novel biallelic PCNT deletion causing microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II with congenital heart defect. Sci China Life Sci. 2019;62(1):144–7.
18. Li FF, Wang XD, Zhu MW, Lou ZH, Zhang Q, Zhu CY, et al. Identification of two novel critical mutations in PCNT gene resulting in microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II associated with multiple intracranial aneurysms. Metab Brain Dis. 2015;30(6):1387–94.
19. Petraroli M, Percesepe A, Piane M, Ormitti F, Castellone E, Gnocchi M, et al. Case Report: short stature, kidney anomalies, and cerebral aneurysms in a novel homozygous mutation in the PCNT gene associated with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14:1186257.
20. Waldron JS, Hetts SW, Armstrong-Wells J, Dowd CF, Fullerton HJ, Gupta N, et al. Multiple intracranial aneurysms and moyamoya disease associated with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II: Surgical considerations - Report of 3 cases. J Neurosurg Pediatr. 2009;4(5):439–44.
21. Bober MB, Ranchet M, Jackson AP. Cerebrovascular disease in microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II: recommendations for surveillance and management. Am J Med Genet A. 2020;182(6):1405-1413.
22. Klingseisen A, Jackson AP. Mechanisms and pathways of growth failure in primordial dwarfism. Genes Dev. 2011;25(19):2011-2024. DOI: 10.1101/gad.169037

https://doi.org/10.18233/apm.v47i1.3414