

Reclasificación de variante del gen *TRPV4* en un paciente con displasia esquelética: reporte de caso

Reclassification of *TRPV4* gene variant in a patient with skeletal dysplasia: case report

David Posada-Bernal¹ ; Lina Johanna Moreno-Giraldo² 

¹Médico. Residente III año. Especialización en Pediatría. Investigador auxiliar Grupo de Investigación en Pediatría (GRINPED). Universidad Libre Seccional Cali. Cali. Valle del Cauca. Colombia. Correo electrónico: david-posadab@unilivre.edu.co

²Pediatra. Magíster y doctorado en Genética Médica. Líder Línea de Investigación Neurogenética y Enfermedades Metabólicas (NEUROMET) de GRINPED. Universidad Libre Seccional Cali. Cali. Valle del Cauca. Colombia.

Fecha de recibido: 15 de diciembre de 2023 - Fecha de aceptado: 19 de marzo de 2024

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

Las displasias esqueléticas son alteraciones del crecimiento óseo y cartilaginoso con amplio espectro clínico y radiológico, cuya prevalencia es 2 a 5 casos por 10 000 recién nacidos. Se presenta el caso de un paciente masculino de 9 años con talla baja asimétrica, neurodesarrollo normal, sin deformidades osteomusculares y familiares con talla baja no estudiada. Se diagnosticó displasia esquelética, sin embargo, ante estudios paraclínicos normales, se indicó estudio molecular que reveló una nueva variante de significancia incierta en el gen *TRPV4*. Posteriormente, con el uso de bases de datos y de bioinformática, se reclasifica a probablemente patogénica. En valoraciones ulteriores se determinó que no cuenta con manejo dirigido y, ante la ausencia de complicaciones susceptibles de terapia, se indicó seguimiento clínico. Se resalta la importancia del reanálisis de estudios moleculares y del fortalecimiento bioinformático que facilite el diagnóstico oportuno, permitiendo la aplicación de estrategias de detección, seguimiento y tratamiento.

Palabras clave: Canales Catiónicos TRPV. Enfermedades del Desarrollo Óseo. Análisis de Secuencia de ADN.

¿Cómo citar este artículo? Posada-Bernal D, Moreno-Giraldo LJ. Reclasificación de variante del gen *TRPV4* en un paciente con displasia esquelética: reporte de caso. MED.UIS. 2024;37(1): 111-119. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v37n1-2024009>

Abstract

Skeletal dysplasias are alterations in bone and cartilage growth with a wide clinical and radiological spectrum, whose prevalence is 2 to 5 cases per 10 000 newborns. The case of a 9-year-old male patient with asymmetrical short stature, normal neurodevelopment, without musculoskeletal deformities and relatives with unexplored short stature is presented. Skeletal dysplasia was diagnosed; however, in the presence of normal paraclinical studies, a molecular study was indicated that revealed a new variant of uncertain significance in the TRPV4 gene. Subsequently, with the use of databases and bioinformatics, it was reclassified as likely pathogenic. In subsequent assessments, it was determined that there was no specific management and, given the absence of complications amenable to therapy, clinical follow-up was indicated. The importance of reanalysis of molecular studies and bioinformatic strengthening that facilitates timely diagnosis is highlighted, allowing the application of detection, monitoring and treatment strategies.

Keywords: TRPV Cation Channels. Bone Diseases, Developmental. Sequence Analysis, DNA.

Introducción

Las Displasias Esqueléticas (DE) son alteraciones en el crecimiento cartilaginoso y óseo que generan desproporción esquelética con un espectro clínico y radiológico y abarcan una amplia gama de manifestaciones, incluyendo diferentes niveles de gravedad y pronóstico. Si bien son enfermedades infrecuentes, de manera colectiva tiene una prevalencia de 2 a 5 por 10 000 recién nacidos a nivel mundial y de 3,2 por 10 000 nacimientos en América Latina^{1,2}. En Colombia, se han reportado 2,46 casos por cada 10 000 nacimientos, aunque se considera que puede deberse a un posible subregistro³.

La última clasificación de la Sociedad Internacional de Displasias Esqueléticas realizada en el 2019 incluye 461 enfermedades agrupadas en 42 categorías basadas en características clínicas, radiográficas o moleculares. Se han registrado variantes patogénicas que afectan a 437 genes distintos en 425 de estas enfermedades⁴.

En esta clasificación ubicamos en el grupo 8 a las DE asociadas con el gen TRPV4 (del inglés, Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V member 4, ID: 59341), ubicado en el cromosoma 12q24.11, con 50 312 bases y 18 exones^{5,6}. Codifica el canal catiónico no selectivo sensible al calcio TRPV4, el cual hace parte de la superfamilia de canales iónicos. El canal TRPV4 es una proteína tetramérica ubicada en la membrana plasmática, conformada por 4 subunidades ligados a seis segmentos transmembrana a través de dominios amino o carboxilo terminales^{5,7,8}. Por medio de estímulos hormonales, físicos y químicos interviene en la entrada de calcio intracelular en diferentes tejidos,

donde cumple múltiples funciones fisiológicas, entre ellas, condrogénesis, homeostasis ósea, osmorregulación, mecanosensación, nocicepción, entre otras^{7,9}.

La importancia de TRPV4 en la homeostasis ósea radica en regular la diferenciación de los osteocitos articulares, donde su desactivación genética desencadena el desarrollo de osteoartritis y disminuye la función osteoclástica^{10,11}. A su vez, su acción es importante durante la condrogénesis para la formación de cartílago articular, donde las variantes del gen comprometen la osificación endocondral alterando el desarrollo esquelético^{12,13}. A causa de la expresividad variable y la penetrancia reducida, es difícil pronosticar de manera precisa la edad de inicio, su gravedad y fenotipo específico^{9,12}, aunque las características clínicas tienden a ser similares entre familiares¹⁴.

La patogenia de los trastornos asociados a TRPV4 no se ha dilucidado plenamente; no obstante, la evidencia indica que las variantes patogénicas llevan a la alteración en los residuos de aminoácidos implicados en las interacciones entre subunidades o regiones críticas de activación, generando ganancia de función del canal que permite una mayor entrada de calcio intracelular con efectos deletéreos en el tejido; se postula que la gravedad del fenotipo dependerá de manera directa de la apertura del canal^{9,12,14}. Es por este motivo que enfermedades relacionadas son altamente heterogéneas, lo cual incluye no solo los trastornos esqueléticos, sino algunas neuropatías y en algunos casos cuadros de superposición con presencia de malformaciones esqueléticas en pacientes con polineuropatía, que a menudo no logran cumplir criterios diagnósticos para DE^{5,15}.

Las DE son de herencia autosómica dominante; en este grupo se encuentra la displasia metatrópica, la parastremática, la espondiloepifisiaria tipo Marotea, la espondilometafisiaria tipo Kozlowski, la braquiolmia y la artropatía digital familiar con braquidactilia. Todas presentan braquidactilia y las más graves talla baja de leve a severa acorde a la deformidad pélvica, de huesos largos y columna (platispondilia, escoliosis), que afecta la vida útil^{5,9}. Su diagnóstico se fundamenta en la presencia de talla baja desproporcionada por acortamiento en tronco y/o extremidades, en ocasiones acompañado de otras malformaciones a nivel craneofacial; seguido por exámenes radiológicos y laboratorios para categorizar las áreas de afectación y, finalmente, análisis genético molecular que corrobore la presencia de variantes patogénicas en dicho gen^{1,9}.

Las medidas terapéuticas van encaminadas al control del dolor, apoyo social y psicológico, prevención y tratamiento precoz de las complicaciones, manejo ortopédico/neuroquirúrgico de las deformidades con su respectiva rehabilitación, cuando hay inestabilidad de la columna, compromiso de la función pulmonar o mielopatía^{1,8}. Al ser el TRPV4 un objetivo clave en la transducción de señales a nivel articular y óseo, se muestra como una opción terapéutica promisoría, con algunas pruebas que han demostrado ser relativamente seguras y útiles, y que pueden disminuir la realización de procedimientos quirúrgicos adicionales, pero esto continúa en investigación^{11,16}.

La secuenciación del genoma, exoma y uso de herramientas asistidas por computadora para predecir asociaciones fenotipo-genotipo ha traído un progreso sin precedentes en el campo de las enfermedades genéticas raras, con un gran impacto en el entorno clínico, generando mayor precisión y prontitud en el diagnóstico y tratamiento¹⁷.

Las bases de datos de variantes se dividen en dos grupos en relación con su efecto patogénico o la frecuencia en poblaciones humana, siendo la primera la que brinda información acerca de la asociación con enfermedades y su relevancia clínica¹⁸. En este sentido, el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG), en búsqueda de la estandarización de la interpretación de las variantes, ha establecido pautas para su análisis, como la frecuencia alélica, datos funcionales *in*

silico, datos de predicción o datos de segregación y considerando que una variante sin criterio o evidencia para calificarse benigna o patogénica o con información contradictoria, sea asignada como “significado incierto”¹⁹. Las diferencias entre laboratorios al momento de categorizar las mismas variantes pueden deberse, entre otros aspectos, a que los datos disponibles provienen en su mayoría de población caucásica, lo cual dificulta su alcance en otros grupos étnicos o minorías²⁰.

Debido a que, de las múltiples variantes asociadas con una enfermedad, solo un porcentaje es realmente patogénico, es indispensable reanalizar los datos exómicos en las bases de datos, lo que lleva a la actualización en la relación genotipo-fenotipo, que genera un aumento de más del 10% de casos diagnosticados¹⁷.

El objetivo del presente artículo es describir el caso de un escolar de 9 años diagnosticado con displasia esquelética a partir del estudio molecular de panel de genes. Se resalta la importancia del uso de bases de datos y de bioinformática para la clasificación de variantes de un gen.

Reporte de caso

Paciente escolar de 9 años, género masculino, procedente de zona urbana, quien consulta a pediatría por talla baja diagnosticada desde los 7 años de edad, sin otra sintomatología relacionada. Se evidencia en controles por endocrinología pediátrica iniciados ese mismo año, que su estatura era acorde a su talla media parental, con velocidad de crecimiento adecuada, sin evidencia de problemas cognitivos, con buen rendimiento académico y comportamiento adecuado. Presenta como antecedente perinatal parto a término con peso al nacer de 2850 gramos y talla de 48 cm. Respecto a los antecedentes personales no se evidenciaron datos de importancia clínica para el caso; se destaca un neurodesarrollo normal para la edad. En cuanto a los antecedentes familiares, los padres son asintomáticos, con una talla paterna de 162 cm y talla materna de 152,6 cm, lo cual da como resultado una talla blanco familiar de 163,8 +/- 7 cm; sin historial conocido de enfermedad ósea de origen genético, pero con talla baja no estudiada en hermano mayor, quien recibió hormona de crecimiento sin conocerse duración, ni la respuesta al tratamiento.

En valoración por pediatría se documentó una antropometría acorde a las curvas de la OMS, un peso de 26 kg (-1 desviación estándar) acorde a la edad, talla baja de 122 cm (-2,3 desviación estándar) y un IMC adecuado a la edad de 17,5 (+0,5). Presenta segmento inferior (SI) de 56 cm, segmento superior (SS) de 62 cm, con una relación SS/SI en 1,1 que se encuentra alterada; una envergadura de 113 cm, con un índice de envergadura relativa de 92,6. Al examen físico se encontraba normocráneo, canto amplio, orejas normoimplantadas, genu-valgo y acortamientos de miembros inferiores sin signos

de atrofia muscular, sin compromiso escapular, sin escoliosis clínica. Contó con un desarrollo cognitivo y examen neurológico normal. En los laboratorios realizados un año y medio después de la consulta inicial (ver [Tabla 1](#)), no se encuentran alteraciones que orienten a aminoacidopatía por error innato del metabolismo que afecte el crecimiento. Como parte del diagnóstico diferencial de las DE, se realiza a la edad de 9 años cariotipo bandeado G, además de estudios imagenológicos en columna, cráneo y extremidades, los cuales fueron reportados como normales (ver [Tabla 2](#)).

Tabla 1. Resultado de laboratorios.

Laboratorio		Resultado	Valor de referencia	Fecha del resultado
Fósforo (mg/dL)		5,7	3-5,4	16-11-2021
Calcio total (mg/dL)		9,93	8,8-10,8	16-11-2021
Creatinina sérica (mg/dL)		0,56	0,4-0,6	16-11-2021
Fosfatasa alcalina (U/L)		147	156-369	16-11-2021
Hormona estimulante de tiroides (μUI/mL)		4,77	0,6-4,84	16-11-2021
Tiroxina libre (ng/dL)		1	0,89-1,27	16-11-2021
Somatomedina C (ng/dL)		101	55-222	16-11-2021
Ácido láctico (mg/dL)		18,2	4,5-19,8	28-12-2021
Gases venosos	pH	7,36	7,35-7,45	28-12-2021
	HCO ₃	21,3	20-25	
	Déficit de base	-4	4-(-4)	
Aminoácidos en sangre (μmol/L)	Ácido aspártico	6	4-20	04-12-2021
	Ácido glutámico	45	23-250	
	Asparaginasa	32	18-99	
	Serina	78	79-206	
	Glutamina	397	420-730	
	Histidina + Glicina	279	178-360	
	Treonina	124	25-182	
	Citrulina	32	16-32	
	Arginina	63	23-150	
	Alanina	247	137-665	
	Taurina	170	35-270	
	Tirosina	70	31-141	
	Valina	109	116-373	
	Metionina	34	0-39	
	Isoleucina	32	25-120	
	Triptófano + Fenilalanina	85	47-173	
Leucina	46	56-222		
Ornitina	78	21-107		
Lisina	184	71-181		
Amonio (μmol/L)		<9	9-20	28-12-2021
Cuerpos cetónicos		0	0	28-12-2021

Fuente. Elaboración propia.

Tabla 2. Resultado de ayudas diagnósticas.

Ayuda diagnóstica	Resultado	Fecha del resultado
Carpograma	Carpograma comparativo con atlas de Greulich y Pyle extrapolando a una edad ósea de 7 años. Edad biológica 8 años 11 meses.	25-10-2021
Cariotipo bandeó G	46, XY. 25 metafases analizadas.	11-11-2021
Radiografía huesos largos	No hay fracturas, ni lesiones óseas patológicas en los huesos largos. Relaciones articulares visibles están conservadas.	20-12-2021
Radiografía cráneo anteroposterior	No hay fracturas, ni lesiones óseas patológicas.	20-12-2021

Fuente. Elaboración propia.

Ante el fenotipo descrito, caracterizado por talla asimétrica por acortamiento de extremidades inferiores, sin otra sintomatología descrita ni evidencia clínica de compromiso en el neurodesarrollo y estudios no concluyentes, cuya historia familiar relacionada no había sido estudiada hasta la fecha y siendo un caso relevante ante la amplia gama de diagnósticos diferenciales y con datos clínicos y paraclínicos inespecíficos, un año y medio después de la consulta inicial se consideró, a fin de establecer un diagnóstico preciso, instaurar un tratamiento dirigido, pautas de seguimiento, pronóstico y asesoramiento genético (incluyendo riesgo de heredabilidad y recurrencia), realizar un estudio molecular de secuenciación de panel de genes asociados para DE y ciliopatías esqueléticas bajo la metodología NGS (del inglés, *Next Generation Sequencing*), aislándose de sangre periférica ADN genómico que se enriqueció para regiones objetivo usando un protocolo basado en hibridación, y se secuenciaron usando la tecnología Illumina.

Todas las regiones objetivo se secuenciaron con $\geq 50\times$ de profundidad o se complementaron con análisis adicionales. Las lecturas se alinearon con una secuencia de referencia (GRCh37), y los cambios de secuencia se identificaron e interpretaron en el contexto de un único transcrito clínicamente relevante. El enriquecimiento y análisis se centró en la secuencia codificante de los transcritos indicados, 10 pares de bases (pb) de la secuencia intrónica flanqueante, y otras regiones genómicas específicas que han demostrado ser causantes de la enfermedad en el momento del diseño del ensayo.

Los promotores, las regiones sin traducir y otras regiones no codificantes no fueron evaluadas. Las deleciones y duplicaciones exónicas se identificaron utilizando un algoritmo interno que determinó el número de copias en cada blanco comparando la

profundidad de lectura para cada uno en la secuencia de probandos con la lectura media y la profundidad de lectura obtenidas de un conjunto de muestras clínicas. Todas las observaciones clínicamente significativas fueron confirmadas por tecnologías ortogonales, excepto las variantes validadas individualmente y las variantes previamente confirmadas en un familiar de primer grado. Las tecnologías de confirmación incluyeron cualquiera de las siguientes: secuenciación Sanger, secuenciación *Pacific Biosciences SMRT* (del inglés, *Single Molecule Real Time Sequencing*), MLPA (del inglés, *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), MLPA-seq, Array CGH (del inglés, *Comparative Genomic Hybridization*).

Este ensayo alcanzó una sensibilidad y especificidad $>99\%$ para las variantes de un solo nucleótido y las inserciones y deleciones <15 pb en longitud, al igual que detectó inserciones y deleciones mayores de 15 pb, pero menores que un exón completo, pero la sensibilidad en estos casos puede reducirse marginalmente.

Con lo anterior se logra identificar, cuatro meses después de consulta con genética, una nueva variante heterocigota sin sentido c.1971C>A (p.Tyr657*) en el exón 13 del gen TRPV4 que genera un cambio de secuencia que crea una señal de parada prematura que da como resultado un producto proteico ausente o alterado. Esta variante inicialmente no estaba presente en las bases de datos poblacionales, ni había sido reportada en la literatura en personas con condiciones relacionadas a TRPV4, siendo clasificada como VUS (del inglés, *Variant of Uncertain Significance*). Con este reporte, fue enviado a valoración por neurología para evaluar compromiso neuromuscular en relación a condiciones asociadas al gen TRPV4. Esta valoración fue realizada dos meses después del reporte del estudio genético y no se encontró alteración en el examen neurológico

completo, por lo que se continuó bajo vigilancia clínica, sin ningún tipo de intervención. Ante ausencia de complicaciones a nivel osteomuscular susceptibles de terapia se indicó continuar bajo seguimiento clínico.

Un año después se realizó acorde a las recomendaciones del ACMG y la Asociación de Patología Molecular (APM) el reanálisis de la variante encontrada, la secuencia y estructura del gen identificado, su anotación funcional, las características, las redes de regulación génica, las interacciones proteína-proteína mediante el uso de bases de datos ExAC, VarSome, 1000 Genomes, OMIM (del inglés, *Online Mendelian Inheritance in Man*), Orphanet y software de predicción de exones como: Provean, SIFT (del inglés, *Sorting Intolerant From Tolerant*), Polyphen, Mutation Taster, UMD-Predictor, Exome Variant Server, LOVD (del inglés, *Leiden Open Variation Database*), Fathmm, y se reclasificó con significancia clínica probablemente patogénica.

Actualmente, el paciente continúa con controles periódicos semestrales con el servicio de endocrinología, neurología y genética, sin documentarse nuevos hallazgos en su condición clínica.

Discusión

En el presente artículo se informa una nueva variante en un paciente con DE, la cual no se hallaba en las bases de datos poblacionales; se clasificó inicialmente de significado incierto, pero mediante el uso de tecnología *in silico* con uso de software de predicción de significancia clínica de variantes se reanalizaron las características del gen identificado y se reclasificó a probablemente patogénica

Las DE asociadas a TRVP4 configuran un espectro fenotípico con diferentes grados de severidad. Entre las de comportamiento leve a intermedio se encuentra la braquiolmia autosómica dominante, la cual se caracteriza por estatura baja, clinodactilia, escoliosis progresiva con o sin cifosis extremidades no afectadas, buena función física y características radiológicas de platispondilia y pedículos superpuestos.

El caso reportado cuenta con talla baja y ausencia de deformidad ósea o complicaciones neuromusculares,

por lo que se puede considerar entre el grupo de DE con comportamiento leve a intermedio cumpliendo algunos criterios para la condición previamente expuesta, aunque es posible que los otros síntomas o signos característicos se presenten en la adultez y por ende no se encuentran en el caso reportado, por lo cual es importante su búsqueda activa, realizando un diagnóstico precoz, ofreciendo un seguimiento más dirigido y una terapia tanto quirúrgica como de rehabilitación más temprana⁹.

Diferente al caso reportado, podemos observar que afecciones en igual gen pueden acarrear condiciones más severas como la reportada por Tchio *et al.*²¹ en una paciente femenina de 14 meses que fue diagnosticada con displasia esquelética metatrópica grave, manifestada por extremidades más cortas en comparación con su tronco, con habilidades de locomoción y comunicación aparentemente normales e historial de nacimiento sin alteración, con presencia a nivel radiológico en extremidades de placa metafisaria amplia e irregular con epífisis normal; la pelvis se encontraba ensanchada con acetábulo ligeramente aplanado, placas ilíacas y epifisarias marginalmente ensanchadas; radiografía vertebral con platispondilia. La variante encontrada fue de tipo heterocigótica sin sentido en el exón 15 (c.2396C>T).

De igual forma, se puede observar en el caso reportado por James *et al.*²² de una niña de 8 años con displasia esquelética metatrópica grave, quien presentó una VUS homocigótica sin sentido en el exón 15 c.2355G>T p.(Trp785Cys) que se manifestó por prominencia frontal, extremidades y tronco corto, cifosis toracolumbar, *pectus carinatum* que le generó restricción severa de la expansión torácica, cuello palmeado corto contracturas articulares múltiples. A nivel perinatal, sus padres eran consanguíneos y el parto fue vaginal sin complicaciones, pero con peso bajo (2 kg). Los hitos fueron normales a excepción de la locomoción, donde la marcha independiente se retrasó 2,5 años limitando sus actividades de la vida diaria debido a la dificultad para caminar afectando las actividades vocacionales y recreativas. Las radiografías revelaron hipoplasia odontoides severa, lordosis torácica superior, cifosis toracolumbar con platispondilia, tórax estrecho, costillas cortas y ensanchadas, las extremidades presentaban diáfisis cortas y gruesas con fisis fusionadas prematuramente, huesos largos en forma de mancuerna, huesos pélvicos con ilíacos

anchos, muescas ciáticas estrechas y acetábulos displásicos.

Es importante tener en cuenta que una misma variante podría generar diferente expresión clínica, como lo reportado por Jędrzejowska *et al.*²³ donde la presencia de p.Arg269His en dos grupos familiares se expresó de manera variable, desde una forma leve, con compromiso escapular hasta hipotonía severa con debilidad global, incapacidad para caminar, contracturas congénitas, escoliosis e insuficiencia respiratoria y afectación de los nervios craneales evidenciado por asimetría facial y estrabismo.

Se pueden presentar variantes que afectan diferentes dominios del gen, pero presentan sintomatología similar como lo reportado por Lamandé *et al.*²⁴ quienes documentaron variantes en p.Gly270Val, p.Arg271Pro y p.Phe273Leu en 3 familias no relacionadas con artropatía digital familiar con braquidactilia. Ellos se caracterizaban por ausencia de signos clínicos al nacer, con presencia de cambios en las articulaciones interfalángicas distales de la mano durante la primera década; afectación de las articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas y metatarsofalángicas en la etapa de adultez, asociada a osteoartritis dolorosa y deformante. En estos pacientes el resto del esqueleto no se comprometía clínica ni radiológicamente.

Lo anteriormente expuesto nos corrobora la gran heterogeneidad de la expresión fenotípica de las variantes en este gen, lo cual se relaciona con el creciente número de enfermedades, con características superpuestas entre los síndromes, donde generalmente se afecta el sistema esquelético y nervioso periférico y cuya afectación puede expresarse de manera muy diversa incluso entre los miembros de una misma familia, e ir desde compromiso leve hasta afecciones severas.

Por último, cabe recordar que al ser de tipo retrospectivo puede presentar vacíos en la historia clínica e información consignada en ella, pero deja una enseñanza con respecto al uso de estudio moleculares como herramienta vital en el reconocimiento y búsqueda de enfermedades que no son usuales en la práctica clínica y al brindar un adecuado diagnóstico se aseguran más herramientas para el seguimiento y posibles tratamientos.

Conclusiones

El presente caso resalta la importancia del seguimiento de la clasificación de una variante genética ya que esta puede experimentar modificaciones a lo largo del tiempo debido a la emergencia de nuevas pautas de interpretación o la incorporación de información. De igual manera, este hallazgo amplía el espectro fenotípico y clínico de las enfermedades relacionadas con TRPV4. Se subraya además la relevancia de nuevos estudios que aumenten la información clínica y bioinformática para fortalecer las bases de datos; favorecer un diagnóstico más preciso y oportuno; ampliar y mejorar la correlación genotipo-fenotipo en este tipo de condiciones; permitir la aplicación de estrategias de detección oportuna y temprana, tratamiento dirigido, seguimiento; y modificar el pronóstico de la enfermedad a través de prevención de complicaciones y condiciones relacionadas.

Consideraciones éticas

El presente reporte de caso se desarrolló en el marco de los principios bioéticos de la Resolución 8430 de 1993 y las Pautas Éticas Internacionales para La Investigación Relacionada con la Salud con Seres Humanos CIOMS. No existe probabilidad de que el sujeto investigado sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio pues no se hará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participarán en el estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres del niño para reportar este caso.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Heath KE, Montané LS. Displasias esqueléticas en endocrinología pediátrica: perspectiva clínica y genética. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2022;13(2):96-106.
2. Cavalcanti DP, Fano V, Mellado C, Lacarrubba-Flores MDJ, Silveira C, Silveira KC, et al. Skeletal

- dysplasias in Latin America. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184(4):986-995.
3. Rodríguez F, Rueda L, Zarante I. Descripción de 29 casos de displasias esqueléticas reportados en 6 hospitales de Bogotá, Cali y Manizales y factores de riesgo asociados. *Iatreia.* 2010;23(4-S):S-105.
 4. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A.* 2019;179(12):2393-2419.
 5. Taga A, Peyton MA, Goretzki B, Gallagher TQ, Ritter A, Harper A, et al. TRPV4 mutations causing mixed neuropathy and skeletal phenotypes result in severe gain of function. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(3):375-391.
 6. HumanCyc [Internet]. *Homo sapiens TRPV4.* [citado 26 de junio de 2023]. Disponible en: <https://humancyc.org/gene?orgid=HUMAN&id=HS03377>
 7. James D, Subramanian L, Selina A, Palocaren T, Madhuri V. Novel TRPV4 Pathogenic Variant in Severe Metatropic Skeletal Dysplasia: A Case Report. *Malays Orthop J.* 2022;16(2):145-149.
 8. NCBI. Gene [Internet]. TRPV4 transient receptor potential cation channel subfamily V member 4 [*Homo sapiens (human)*]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/59341>
 9. McCray BA, Schindler A, Hoover-Fong JE, Sumner CJ. Autosomal Dominant TRPV4 Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2020. 1993–2024.
 10. McNulty AL, Leddy HA, Liedtke W, Guilak F. TRPV4 as a therapeutic target for joint diseases. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2015;388(4):437-450.
 11. Khatib NS, Monsen J, Ahmed S, Huang Y, Hoey DA, Nowlan NC. Mechanoregulatory role of TRPV4 in prenatal skeletal development. *Sci Adv.* 2023;9(4):eade2155.
 12. Dicks AR, Makshev GI, Harissa Z, Savadipour A, Tang R, Steward N, et al. Skeletal dysplasia-causing TRPV4 mutations suppress the hypertrophic differentiation of human iPSC-derived chondrocytes. *Elife.* 2023;12:e71154.
 13. Willard VP, Leddy HA, Palmer D, Wu CL, Liedtke W, Guilak F. Transient receptor potential vanilloid 4 as a regulator of induced pluripotent stem cell chondrogenesis. *Stem Cells.* 2021;39(11):1447-1456.
 14. Faye E, Modaff P, Pauli R, Legare J. Combined Phenotypes of Spondylometaphyseal Dysplasia-Kozlowski Type and Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2C Secondary to a TRPV4 Pathogenic Variant. *Mol Syndromol.* 2019;10(3):154-160.
 15. Liu Y, Yan X, Chen Y, He Z, Ouyang Y. Novel TRPV4 mutation in a large Chinese family with congenital distal spinal muscular atrophy, skeletal dysplasia and scaly skin. *J Neurol Sci.* 2020;419:117153.
 16. Ragamin A, Gomes CC, Bindels-de Heus K, Sandoval R, Bassenden AV, Dib L, et al. De novo TRPV4 Leu619Pro variant causes a new channelopathy characterised by giant cell lesions of the jaws and skull, skeletal abnormalities and polyneuropathy. *J Med Genet.* 2022;59(3):305-312.
 17. Licata L, Via A, Turina P, Babbi G, Benevenuta S, Carta C, et al. Resources and tools for rare disease variant interpretation. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1169109.
 18. Diez O. Utilización de bases de datos genéticos en el ámbito clínico. *Ed. Cont. Lab. Clin.* 2017;37:59-68.
 19. Li MM, Datto M, Ducavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19(1):4-23.
 20. Santos Simarro F. Advances in clinical genetics and its current challenges. *An Pediatr.* 2022;97(4):281.e1-281.e5.
 21. Tchou T, Tchoumba MA, Bai Y, Jin R, Yu X, Male M. Metatropic Dysplasia of Nonlethal Variant in a Chinese Child – A Case Report. *Orthop Surg.* 2020;12(1):333-336.
 22. James D, Subramanian L, Selina A, Palocaren T, Madhuri V. Novel TRPV4 Pathogenic Variant in Severe Metatropic Skeletal Dysplasia: A Case Report. *Malays Orthop J.* 2022;16(2):145-149.
 23. Jędrzejowska M, Dębek E, Kowalczyk B,

Halat P, Kostera-Pruszczyk A, Ciara E, et al. The remarkable phenotypic variability of the p.Arg269His variant in the TRPV4 gene. *Muscle & Nerve*. 2018;59(1):129-133.

24. Lamandé SR, Yuan Y, Gresshoff IL, Rowley L, Belluoccio D, Kaluarachchi K, et al. Mutations in TRPV4 cause an inherited arthropathy of hands and feet. *Nat Genet*. 2011;43(11):1142-1146.