

## Caso clínico

# Síndrome 3-M (Miller, McKusick, Malvaux): otra causa de talla baja genética

Sara Isabel Noreña Gómez <sup>1</sup>, Angélica María Calero Polanco <sup>1</sup>, Gina Marcela González Valencia <sup>1</sup>,  
Johana Botero Hernández <sup>1</sup>, Adriana Carolina Forero Torres <sup>1</sup>, Nora Alejandra Zuluaga Espinosa <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** Noreña Gómez SI, Calero Polanco AM, González Valencia GM, Botero Hernández J, Forero Torres AC, Zuluaga Espinosa NA. Síndrome 3-M (Miller, McKusick, Malvaux): otra causa de talla baja genética. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e900. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.900>

Recibido: 25/Junio/2024

Aceptado: 23/Septiembre/2024

Publicado: 30/Septiembre/2024

## Resumen

**Introducción:** el crecimiento lineal durante la infancia es un proceso dinámico, regulado por muchos factores, entre ellos factores prenatales, hormonales, genéticos, nutricionales, ambientales y psicosociales. La talla baja se ha definido universalmente como una puntuación de talla menor a dos desviaciones estándar para la edad, el sexo y la etnia; aunque cuando es de origen genético es una condición infrecuente, la cual debe sospecharse en pacientes con talla baja severa (definida como una talla por debajo de menos de tres desviaciones estándar por curvas de la Organización Mundial de la Salud) que presenten desproporciones de las medidas corporales o que tengan malformaciones asociadas. A continuación, se describe el caso de una escolar con hallazgos clínicos y estudios moleculares que permitieron llegar al diagnóstico del síndrome 3-M.

**Objetivo:** presentar una causa poco común de talla baja de origen genético en una paciente pediátrica.

**Presentación del caso:** paciente femenina de 9 años y 10 meses, con antecedentes perinatales de restricción de crecimiento intrauterino y con antropometría al nacer compatible con parámetros de pequeña para la edad gestacional. Al examen físico presentó talla baja severa (-4,98 DE curvas OMS), fenotipo con frente prominente, cara en forma triangular, orejas de implantación límite y rotadas, nariz bulbosa y labios gruesos, con mentón puntiagudo y tórax estrecho. Los estudios de coeficiente intelectual y cariotipo arrojaron resultados normales; adicionalmente, se le realizó una secuenciación de exoma completo individual, que reportó una variante patogénica en homocigosis en el gen *CUL7* c.2398-2A>G, confirmando el diagnóstico de síndrome 3M.

**Discusión y conclusión:** el diagnóstico etiológico de la talla baja genética es retador, y los datos clínicos y bioquímicos pueden no ser suficientes, requiriéndose el empleo de pruebas moleculares de nueva generación que permitan, en algunos casos, encontrar la etiología, guiar el tratamiento y conocer el pronóstico. En esta paciente, el estudio de exoma clínico permitió el diagnóstico de síndrome de 3-M y guiar la intervención, evitando gastos económicos, tratamientos prolongados y falsas expectativas sobre el uso de la hormona de crecimiento, que podría no tener una adecuada respuesta en esta condición.

## Destacados

- El síndrome 3-M (OMIM #273750) es una condición genética extremadamente rara que se caracteriza por un crecimiento deficiente antes y después del nacimiento, lo que resulta en talla baja, y siempre se debe tener en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales de talla baja de origen genético.
- Además de la talla baja, también pueden tener rasgos faciales distintivos, como frente prominente, puente nasal ancho, nariz y boca pequeñas con labio superior delgado, además de anomalías esqueléticas como escoliosis, cifosis, anomalías en las manos y los pies, entre otras.
- Es necesario el análisis molecular de los genes *CUL7*, *OBSL1* y *CCDC8* para confirmar el diagnóstico clínico en casos sospechosos y brindar el asesoramiento genético adecuado.

 **Correspondencia:** Sara Isabel Noreña Gómez, carrera 51D #62-29, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correo-e: [sara.norena1@udea.edu.co](mailto:sara.norena1@udea.edu.co)

Adicionalmente, el síndrome 3-M debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales de talla baja, especialmente cuando la talla baja es severa, de inicio prenatal y sin compromiso cognitivo. Es necesario el análisis molecular de los genes *CUL7*, *OBSL1* y *CCDC8* para confirmar el diagnóstico clínico en casos sospechosos, brindar asesoramiento genético y dar los tratamientos adecuados.

**Palabras clave:** síndrome 3-M, *CUL7*, hormona de crecimiento, talla baja, genética, Endocrinología.

## 3M syndrome (Miller, McKusick, Malvaux): another cause of genetic short stature

### Abstract

**Background:** Linear growth during childhood is a process regulated and affected by many factors involved, such as prenatal, nutritional, hormonal, environmental or genetic. Short stature has been universally defined as a child with a score of less than 2 standard deviations for his or her age and sex. On the other hand, genetic short stature is a rare condition, which should be suspected in patients with severe short stature (defined as a height below less than 3 standard deviations according to World Health Organization curves), who present disproportions in body measurements or who have associated malformations. We describe the case of a schoolgirl with clinical findings and molecular studies that led to the diagnosis of 3M Syndrome.

**Purpose:** To present a rare cause of short stature of genetic origin in a pediatric patient.

**Case presentation:** Female patient aged 9 years and 10 months, with a perinatal history of intrauterine growth restriction and with anthropometry at birth compatible with parameters of small for gestational age. On physical examination, she presented severe short stature (-4.98 SD WHO curves), phenotype with prominent forehead, triangular face, borderline and rotated ears, bulbous nose and thick lips, with a pointed chin and narrow thorax. Her IQ and karyotype were normal. An individual whole exome sequencing was performed which reported a homozygous pathogenic variant in the *CUL7* gene c.2398-2A>G, confirming the diagnosis of 3M Syndrome.

**Discussion and conclusion:** The etiological diagnosis of genetic short stature is challenging, and clinical and biochemical data may not be sufficient, requiring the use of new generation molecular tests that allow in some cases to find the etiology, guide the treatment and know the prognosis. In this patient, the clinical exome study allowed the diagnosis of 3M Syndrome and guided the intervention, avoiding economic expenses, prolonged treatments and false expectations about the use of growth hormone, which may not have an adequate response in this condition.

3M syndrome should be considered within the differential diagnosis of short stature, especially when the patient has normal cognitive performance. Molecular analysis of the *CUL7*, *OBSL1* and *CCDC8* genes is necessary to confirm the clinical diagnosis in suspected cases and to provide appropriate genetic counseling and treatment

**Keywords.** 3M syndrome, *CUL7*, Growth hormone, Short stature, Genetics, Endocrinology.

### Highlights

- 3-M syndrome (OMIM #273750) is an extremely rare genetic condition characterized by poor growth before and after birth, resulting in short stature and should always be considered within the differential diagnoses of short stature of genetic origin
- In addition to short stature, they may also have distinctive facial features, such as a prominent forehead, broad nasal bridge, small nose and small mouth with a thin upper lip, as well as skeletal abnormalities such as scoliosis, kyphosis, hand and foot abnormalities, among others
- Molecular analysis of the *CUL7*, *OBSL1* and *CCDC8* genes is necessary to confirm the clinical diagnosis in suspected cases and to provide appropriate genetic counseling.

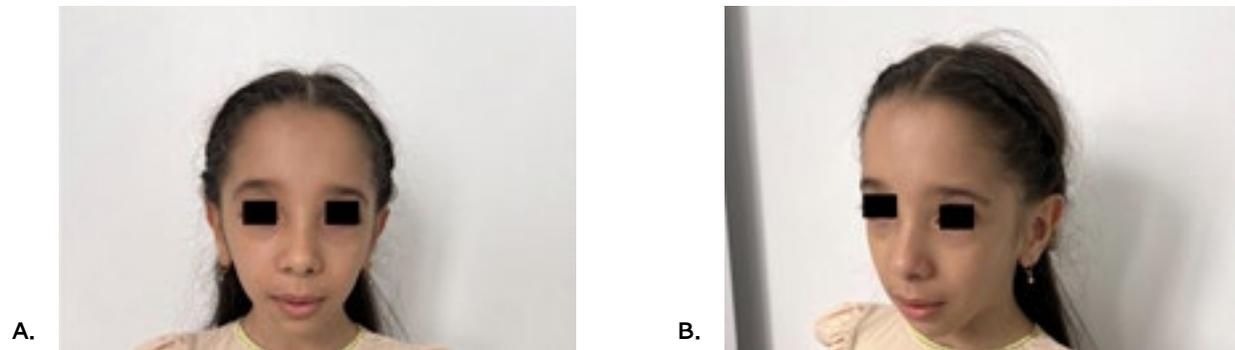
## Introducción

La talla baja es una presentación común de los trastornos genéticos y las condiciones endocrinológicas. La talla baja es definida por una talla menor a  $-2$  desviaciones estándar (DE) para la edad, el sexo y la población (1). La aproximación diagnóstica de la talla baja empieza con la evaluación de antecedentes perinatales, exclusión de causas orgánicas (enfermedades crónicas o infecciosas) y antecedentes familiares; seguida por la evaluación de hábitos de alimentación, hallazgos al examen físico con evaluación de parámetros antropométricos y patrones de crecimiento, dejando como diagnóstico de exclusión la talla baja idiopática (1); sin embargo, con el incremento de estudios moleculares ha sido posible el diagnóstico de enfermedades monogénicas previamente consideradas idiopáticas, especialmente en pacientes con talla baja severa (talla menor a  $-3$  DE), niños pequeños para la edad gestacional (PEG) que continúan con baja talla después de los cuatro años de edad, presencia de rasgos sindrómicos inespecíficos y sospecha de trastorno genético endocrino (deficiencia de hormona de crecimiento familiar o hipopituitarismo congénito) (2-3).

A continuación, se presenta el caso de una escolar con hallazgos clínicos y estudios moleculares que permitieron llegar al diagnóstico del síndrome 3-M (Miller, McKusick, Malvaux), una rara enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada por |retardo en el crecimiento prenatal y posnatal menor a  $-4$  DE, este caso estuvo asociado a rasgos sindrómicos (cara triangular, protuberancia frontal, mentón puntiagudo, nariz de punta carnosa y talones prominentes) y trastornos esqueléticos, pero con inteligencia y secreción hormonal normales (4-5). Se han reportado variantes genéticas en diferentes genes causantes de esta enfermedad (6) y el presente caso documenta una variante en homocigosis en el gen *CUL7*.

## Presentación del caso

Paciente femenina de 9 años y 10 meses de edad, remitida al servicio de Endocrinología Pediátrica por talla baja severa. Dentro de los antecedentes perinatales se encontró que este fue producto del primer embarazo de la madre, con controles prenatales adecuados y serología infecciosa materna negativa. Nació a término, por parto vértice espontáneo, a las 40 semanas y con adaptación neonatal espontánea. Su peso al nacer fue de 2200 gramos, clasificada por el score del proyecto Intergrowth 21st en  $-2,8$  DE, aunque se desconoce el dato de la talla al momento del nacimiento, sin embargo, los padres refirieron que fue pequeña para la edad gestacional por talla, que tuvo un neurodesarrollo sin complicaciones y buen rendimiento escolar. Entre los antecedentes familiares de consanguinidad, se documentó que los padres son primos hermanos, la talla materna fue de 160 cm y la talla paterna de 158 cm, con talla medio parental (TMP) de 152,5 cm  $\pm$  5 cm. Durante la consulta de Endocrinología se evidenció una paciente con peso de 17,2 kg en  $-4.09$  DE, talla de 106,8 cm en  $-4.98$  DE, índice de masa corporal (IMC) de 15,1 kg/m<sup>2</sup> por curvas de la OMS y envergadura de 107 cm (acorde para su talla y edad), clasificándose como talla baja proporcional. En otros exámenes se realizó una evaluación osteoarticular que mostró tórax estrecho y *pectus excavatum*, columna sin deformidad y el resto del examen físico normal. En las figuras 1A y 1B se evidencia el fenotipo facial de la paciente, donde se puede apreciar: cara de forma triangular, frente prominente, nariz con punta carnosa, boca y labios prominentes, y barbilla puntiaguda. Se realizaron paraclínicos que descartaron causas de talla baja orgánica con función tiroidea normal, niveles de somatomedina C en 133 ng/ml (normal para su edad), niveles de vitamina D y función renal también normales. En la tabla 1 se describen otros estudios adicionales realizados para estudios de baja talla patológica.



**Figuras 1A y 1B.** Se observa el fenotipo facial con frente prominente, cara en forma triangular, orejas de implantación límite y rotadas, nariz bulbosa y labios gruesos, con mentón puntiagudo.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 1.** Paraclínicos adicionales realizados

| Radiografía de huesos largos | Cariotipo              | Ecocardiograma                               | Edad ósea   |
|------------------------------|------------------------|--|---|
| Sin alteraciones             | 46, XX en 25 metafases | Insuficiencia valvular aórtica trivial y FOP | 4 años de edad ósea para 5 años de edad cronológica |

**Nota:** FOP: foramen oval permeable.

**Fuente:** elaboración propia.

Por parte de Genética Médica se solicitó una secuenciación de exoma completo individual para estudio de talla baja de origen genético. El exoma evidenció una variante en homocigosis en el gen *CUL7* c.2398-2A>G, variante de significado clínico patogénico, confirmando el diagnóstico de síndrome 3-M (Miller, Mackusick, Malveux).

## Discusión

El crecimiento es un proceso dinámico que requiere de un balance entre factores genéticos, hormonales, nutricionales, ambientales y psicosociales, tanto antes como después del nacimiento (1). En el crecimiento humano intervienen un número importante de genes y

su alteración puede llevar a diversos trastornos clínicos que cursan con baja talla. Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han descrito más de 600 variantes comunes asociadas al crecimiento (con frecuencias alélicas superiores al 1%) y distribuidas en más de 400 regiones del genoma (7).

Se presentó el caso de una paciente con antecedente de haber nacido pequeña para la edad gestacional, en quien se hizo el diagnóstico del síndrome 3-M (OMIM# 273750), un trastorno autosómico recesivo que afecta principalmente el crecimiento y que está caracterizado por una severa restricción del crecimiento pre y posnatal (menor a -4 DE). Este fue descrito por primera vez por los investigadores Miller, McKusick y

Malvaux en el año 1975, designando el nombre de síndrome 3-M por las iniciales de sus autores (8-9).

Dentro de los rasgos faciales característicos se destaca la presencia de cara de forma triangular, protuberancia frontal, mitad de la cara hipoplásica, nariz con punta carnosa, boca y labios prominentes y barbilla puntiaguda, aunque también hay anomalías esqueléticas como huesos largos y delgados, cuello y tórax cortos, hiperlordosis, talones carnosos prominentes, hipermovilidad articular y mayor riesgo de luxación congénita de cadera, mientras que las habilidades intelectuales no están afectadas (8).

Se ha detectado la presencia de variantes patogénicas en el gen *CUL7*, ubicado en el cromosoma 6p21.1 y se han encontrado variantes en un 66-77,5% de los casos, además de la variante en el gen *Obscurin-like 1 (OBSL1)* en aproximadamente el 16,3-28% de los casos. Rara vez se han informado variantes del gen de la proteína 8 que contiene el dominio en espiral (CCDC8) (5-6). En un estudio, Simsek-Kiper *et al.* encontraron que pacientes con variantes en el gen *CUL7* tenían peso y altura al nacer más bajos que los casos con la variante *OBSL1* (10).

El gen *CUL7* codifica para la principal proteína del componente estructural de complejo ubiquitina ligasa E3 SKP1-CUL7-FBXW8-ROC1 (SCF) e interactúa con p53, ciclina D1 y moléculas de señalización de factores de crecimiento IGF1/insulina IRS-1 (sustrato 1 del receptor de insulina). El proceso de ubiquitinación es importante para la regulación y destrucción celular, permitiendo el adecuado funcionamiento de los procesos biológicos celulares (progresión del ciclo celular, proliferación, señalización y apoptosis) (6).

Se han realizado diversos estudios para evaluar la respuesta al tratamiento con la hormona de crecimiento (*rhGH*, según sus siglas en inglés), entre ellos el de Clayton *et al.*, quienes evaluaron una cohorte de 16 niños con síndrome 3-M, donde se encontró una pobre respuesta a la terapia con *rhGH* en estos pacientes en comparación con otros niños PEG (6). Por su parte, Simsek-Kiper *et al.* encontraron que la respuesta de la hormona de crecimiento (GH, según sus siglas en inglés) a las pruebas de estimulación fue normal en la mayoría

de los pacientes evaluados y el único paciente con baja respuesta a las pruebas de estimulación de GH pertenecía al grupo de la variante *OBSL1*. Todos estos datos proporcionaron una evidencia adicional de que la baja talla severa en el síndrome de 3-M no era consecuencia de la deficiencia de GH, sino más bien de una resistencia a la misma (10). De manera más reciente, en un estudio realizado en Turquía (11) se encontró que hubo una buena velocidad de crecimiento durante las primeras etapas del tratamiento con *rhGH*, pero la respuesta a este tratamiento disminuyó en los años siguientes y no se consiguió mejoría en el carril de crecimiento ni tampoco mejoría en la talla final.

La resistencia a la GH se ha asociado con el deterioro del transporte de proteínas y de la apoptosis mediada por p53 en la vía posreceptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*IGF1*, según sus siglas en inglés). La mayoría de los pacientes con síndrome 3-M tienen niveles de *IGF1* normales y presentan una respuesta de GH normal o casi normal en las pruebas de estimulación. Finalmente, se puede concluir que el tratamiento con *rhGH* parece ser parcialmente eficaz si se comienza a una edad más temprana y se administra durante un periodo prolongado, pero no hay datos a largo plazo sobre la respuesta a este tratamiento en esta condición (11).

En pacientes varones, a diferencia de las mujeres, se han descrito hipogonadismos e hipospadias. Aldhoon-Hainerova *et al.* (12) presentan el caso de un varón con una variante patogénica *CUL7* que se sometió a un ensayo infructuoso de tratamiento con *rhGH* y mostró una detención de la pubertad con evidencia de hipogonadismo hipergonadotrófico, por lo que es importante realizar seguimiento por endocrinología, no solo por el trastorno del crecimiento, sino también para vigilancia del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

También es importante mencionar el posible impacto psicológico de la baja talla, como el acoso escolar y la baja autoestima en individuos con esta condición. Se debe ofrecer una evaluación psicológica de rutina y ayudas adaptativas, además, estos pacientes pueden requerir asesoramiento nutricional, inicialmente

por retraso en el crecimiento y más tardíamente por el riesgo de sobrepeso y obesidad. Murray *et al.* (13) encontraron una regulación negativa de la leptina en pacientes con este síndrome, por lo que sugirieron esto como un mecanismo para aumentar la ingesta de energía y promover el crecimiento. Es por ello que se requieren estudios adicionales para evaluar la posibilidad de utilizar medicamentos para el control de peso en estos pacientes.

## Conclusiones

El síndrome 3-M debe tenerse presente dentro de la amplia gama de diagnósticos diferenciales de talla baja, especialmente cuando se acompaña de características fenotípicas típicas de este síndrome, asociado a un coeficiente intelectual normal. Es necesario el análisis molecular de los genes *CUL7*, *OBSL1* y *CCDC8* para confirmar el diagnóstico clínico en casos sospechosos, evitar tratamientos infructuosos y brindar un asesoramiento genético adecuado.

## Contribución de los autores

Sara Isabel Noreña Gómez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Angélica María Calero Polanco: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Gina Marcela González Valencia: conceptualización, análisis formal, supervisión, validación, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Johana Botero Hernández: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Adriana Carolina Forero Torres: escritura, revisión, edición y supervisión; Nora Alejandra Zuluaga Espinosa: supervisión, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

## Declaración de fuentes de financiación

Las autoras declaran que no se recibió ningún tipo de financiación para la elaboración de este manuscrito.

## Declaración de conflicto de interés

Las autoras declaran no tener conflictos de interés para la construcción de este manuscrito.

## Implicaciones éticas

Las autoras declaran que se cuenta con el consentimiento informado de los padres de la paciente para usar y publicar la información del actual caso con fines científicos y educativos. Además, se cuenta con aprobación del Comité de Investigación y de Ética Médica del Hospital Universitario San Vicente Fundación.

## Referencias

- [1] Yadav S, Dabas A. Approach to short stature. *Indian J Pediatr.* 2015;82(5):462–70. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1609-y>
- [2] Perchard R, Murray PG, Clayton PE. Approach to the patient with short stature: genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(4):1007–17. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac637>
- [3] Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: etiology and management from infancy to early adulthood. *Endocr Rev.* 2023;44(3):539–65. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad002>
- [4] Xu N, Liu K, Yang Y, Li X, Zhong Y. Chinese patients with 3M syndrome: clinical manifestations and two novel pathogenic variants. *Front Genet.* 2023;14:1164936. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1164936>
- [5] Isik E, Arican D, Atik T, Ooi JE, Darcan S, Ozen S, et al. A rare cause of syndromic short stature: 3M syndrome in three families. *Am J Med Genet A.* 2021;185(2):461–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61989>
- [6] Clayton PE, Hanson D, Magee L, Murray PG, Saunders E, Abu-Amero SN, et al. Exploring the spectrum of 3-M syndrome, <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- a primordial short stature disorder of disrupted ubiquitination. *Clin Endocrinol.* 2012;77(3):335–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04428.x>
- [7] Vasques GA, Andrade NLM, Jorge AAL. Genetic causes of isolated short stature. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(1):70–8. <https://doi.org/10.20945/2359-399700000105>
- [8] Khachnaoui-Zafrane K, Ouertani I, Zanati A, Kandara H, Maazoul F, Mrad R. 3M syndrome: a Tunisian seven-cases series. *Eur J Med Genet.* 2022;65(3):104448. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104448>
- [9] Huber C, Munnich A, Cormier-Daire V. The 3M syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):143–51. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.015>
- [10] Simsek-Kiper PO, Taskiran E, Kosukcu C, Arslan UE, Cormier-Daire V, Gonc N, et al. Further expanding the mutational spectrum and investigation of genotype-phenotype correlation in 3M syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019;179(7):1157–72. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61154>
- [11] Karacan Küçükali G, Keskin M, Aycan Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S. 3M syndrome: evaluating the clinical and laboratory features and the response of the growth hormone treatment: single center experience. *Eur J Med Genet.* 2023;66(10):104828. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104828>
- [12] Aldhoon-Hainerova I, Baranowski E, Kinning E, Dias RP. Gonadal failure in a male with 3-M Syndrome. *JCEM Case Rep.* 2024;2(6):luae084. <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae084>
- [13] Murray PG, Hanson D, Coulson T, Stevens A, Whatmore A, Poole RL, et al. 3-M syndrome: a growth disorder associated with IGF2 silencing. *Endocr Connect.* 2013;2(4):225–35. <https://doi.org/10.1530%2FEC-13-0065>