

ARTÍCULO ORIGINAL

Displasia tanatofórica: reporte de caso

Thanatophoric dysplasia: case report

Mariagracia Martínez,^a Mariana Estrada,^a María Camila Casas,^a Lina Paola Castro,^a Daniela Polonia,^a Sandra Rodríguez,^a Valentina Cajiao,^a Isabel Fernández,^b Luis Gustavo Celis^{a,*}

Recibido: 15 de enero de 2020

Aceptado: 22 de abril de 2020

PALABRAS CLAVE:

Diagnóstico prenatal;
anormalidades
congénitas;
Diagnóstico;
genética.

RESUMEN

Introducción: La displasia tanatofórica es un tipo de displasia osteocondral con desenlaces mortales, con una herencia autosómica dominante, sin embargo, en la mayoría de casos sucede por mutación de novo. Actualmente existen varias formas de diagnosticar este trastorno por imágenes clínicas o técnicas moleculares. Se presenta los hallazgos clínicos de un feto de 22 semanas, la importancia del diagnóstico temprano dada la alta tasa de mortalidad y se realiza una revisión de la literatura.

Objetivo: Presentar un reporte de caso y una revisión de la literatura de un feto de 22 semanas con diagnóstico post mortem clínico y radiológico de displasia tanatofórica tipo I. **Materiales y métodos:** Se practicó un estudio post mortem con radiografía convencional de feto de 22 semanas con madre con fórmula obstétrica G4C0A2V1, sin antecedentes consanguíneos ni familiares de importancia y se realizó una revisión de la literatura entre la relación de los hallazgos radiológicos y fenotípicos, las distintas malformaciones congénitas osteomusculares y la importancia del diagnóstico prenatal.

Resultados: Se evidencian hallazgos macroscópicos de feto compatibles con displasia tanatofórica tipo 1 con frente prominente, cráneo sin alteraciones fenotípicas, acortamiento de miembros superiores e inferiores y piernas en auricular de teléfono, por lo cual se solicitaron radiografías de feto con evidencia de rizomelia, fémur arqueado, estrechamiento torácico y polo cefálico grande.

Conclusiones: La displasia tanatofórica es un tipo de displasia osteocondral mortal, es importante la ecografía prenatal para el diagnóstico oportuno; los hallazgos más comunes pueden no ser evidentes antes de las 20 semanas de gestación, haciendo difícil el diagnóstico, se sugiere el uso de métodos complementarios diagnósticos, como la genética molecular, sin embargo faltan estudios que respalden el mejor método diagnóstico prenatal.

^a Universidad de La Sabana, Colombia.

^b Policlínica Metropolitana, Venezuela.

*Autor para correspondencia: luis.celis@unisabana.edu.co

ABSTRACT

KEY WORDS:

Osteochondral dysplasia; prenatal diagnosis; congenital abnormalities; genetic; diagnosis.

Introduction: Thanatophoric dysplasia is a type of osteochondral dysplasia with fatal outcomes, with an autosomal dominant inheritance, however, in most cases it occurs due to de novo mutation. Currently there are several ways to diagnose this disorder by clinical images or molecular techniques. We present the clinical findings of a fetus of 22 weeks, the importance of early diagnosis given the high mortality rate and a review of the literature.

Objective: To present a case report and a review of the literature of a fetus of 22 weeks with a post-mortem clinical and radiological diagnosis of thanatophoric dysplasia type I

Materials and methods: A post-mortem study with conventional radiography of a 22-week-old fetus was carried out with a mother with an obstetric formula G4C0A2V1, with no relevant blood or family history and a review of the literature was made between the relationship of the radiological and phenotypic findings, the different congenital osteomuscular malformations and the importance of prenatal diagnosis

Results: Macroscopic findings of fetus compatible with thanatophoric dysplasia type 1 with prominent forehead, skull without phenotypic alterations, shortening of upper and lower limbs and legs in telephone handset were evidenced, for which X-rays of fetus were requested with evidence of rhizomelia, femur arched, thoracic narrowing and large head pole.

Conclusions: Thanatophoric dysplasia is a type of fatal osteochondral dysplasia, it is important prenatal ultrasound for timely diagnosis; the most common findings may not be evident before 20 weeks of gestation, making diagnosis difficult, it is suggested the use of complementary diagnostic methods, such as molecular genetics, however studies that support the best prenatal diagnostic method are lacking.

INTRODUCCIÓN

La Displasia Tanatofórica también llamada enfermedad de los huesos frágiles o quebradizos^{1,3} descrita por primera vez en 1967 por Maroteux,⁹ es una enfermedad autosómica dominante, con riesgo de 2 % de recurrencia en padres sanos con un hijo con displasia tanatofórica,^{4,5} la cual resulta de mutaciones nuevas del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), gen localizado en el cromosoma 4p16.3.^{2,3} Además, es considerada la displasia esquelética más común y letal, con una incidencia de 2 a 3 por cada 100.000 nacidos,^{1,6} con relación hombre y mujer de 2/1,⁴ y con prevalencia de 9,1/1,000 muertes perinatales a nivel mundial.^{12,13}

Se clasifica en tipo 1 y tipo 2; la primera de estas ligada a la mutación de los genes Arg248Cys, Tyr373Cys,³ se caracteriza clínicamente por presentar fémures curvos y la craneosinostosis es poco frecuente; la tipo 2 resalta la mutación de los genes Arg248Cys, Tyr373Cys y Lys650Glu siendo este último destacado por presentar fémures rectos y craneosinostosis.⁷⁻¹³

Puede diagnosticarse in útero a partir de hallazgos ecográficos en el segundo trimestre, como polihidramnios siendo el hallazgo más común^{4,10} y características morfológicas como: el acortamiento severo de las extremidades, macrocefalia con frente prominente, tórax estrecho y acortamiento de costillas.⁹ Con mal pronós-

tico a largo plazo dado la dificultad respiratoria grave que presentan al nacer.⁷⁻¹⁴

MATERIALES Y MÉTODOS

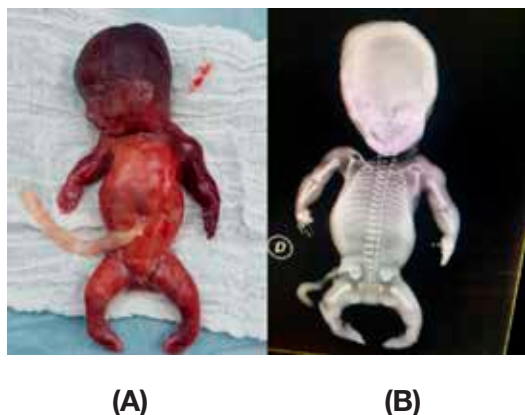
Abordaje inicial previa firma de consentimiento informado con posterior realización de historia clínica; se practicó un estudio post mortem de feto de 22 semanas con fórmula obstétrica G4C0A2V1, sin antecedentes consanguíneos ni familiares de importancia, para identificar distintas malformaciones congénitas en especial las relacionadas con el sistema osteo muscular, buscando un consenso genético con los padres en la búsqueda de factores de riesgo que predispusieron esta anomalía. Además se realizó revisión de la literatura en las bases de datos electrónicas de Pubmed, Google Scholar, Science Direct, Cochrane, Clinical Key y Scielo, se condujeron búsquedas manuales utilizando referencias cruzadas y operadores Booleanos. Las palabras claves para la búsqueda en idioma inglés y español fueron, respectivamente: "Thanatophoric dysplasia", "osteochondral dysplasia", "prenatal diagnosis", "mortality", "genetic". En español fueron: "displasia tanatofórica", "displasia osteocondral", "diagnóstico prenatal", "mortalidad", "genética".

Con los resultados obtenidos se realiza una discusión entre la relación de los hallazgos imagenológicos y fenotípicos y las distintas malformaciones congénitas osteomusculares y la importancia del diagnóstico prenatal.

RESULTADOS

Se evidencian hallazgos macroscópicos de feto compatibles con displasia tanatofórica tipo 1 con frente prominente, cráneo sin alteraciones fenotípicas, acortamiento de miembros superiores e inferiores y piernas en auricular de teléfono, por lo cual se solicitaron radiografías de feto con evidencia de rizomelia, fémur arqueado, estrechamiento torácico y polo cefálico grande (Ver figura N° 1a y 1b).

Figura 1. Fotografía de feto y radiografía de abdomen, pelvis, miembros superiores e miembros inferiores. a. Fotografía de feto con frente prominente, cráneo de forma normal, acortamiento de huesos largos, fémur arqueado. b. Radiografía con rizomelia, fémur arqueado, estrechamiento torácico, polo cefálico grande, frente prominente.



DISCUSIÓN

Las Displasias Esqueléticas son un grupo de alteraciones en el crecimiento del cartílago y hueso como consecuencia de una inadecuada función osteoblástica y osteoclástica, asociado a mutaciones genéticas que conllevan a una formación anormal de las estructuras óseas.^{1,15,16} Su clasificación está dada por aproximadamente 372 malformaciones diferentes, las cuales se diferencian según criterios moleculares, bioquímicos y radiográficos.^{2,17,18} La displasia tanatofórica es considerada la osteocondrodisplasia letal más frecuente en fetos y neonatos. Se estima que la frecuencia en nuestro medio es de 0,144/10.000 nacimientos.^{1,2,17,18,34} Por lo tanto es importante conocer sus criterios diagnósticos,

ya que puede ser detectada antes del nacimiento a partir de hallazgos ecográficos.^{1,19}

Puede ser detectada con precisión mediante ecografía prenatal.¹³ Las alteraciones identificadas en los ultrasonidos en el segundo y tercer trimestres incluyen: polihidramnios, crecimiento deficiente en la longitud de las extremidades, cráneo en forma de hoja de trébol y/o macrocefalia, ventriculomegalia, encefalocele, cavidad torácica estrecha con costillas cortas, platispondilia y fémures curvos.⁴ Destacándose la presencia de polihidramnios en un 70% de los casos en el segundo trimestre.^{4,10} Se divide en dos tipos fundamentados en el diagnóstico molecular y manifestaciones clínicas. En el diagnóstico molecular, se resalta la mutación de los genes Arg248Cys, Tyr373Cys y Lys650Glu siendo este último destacado por presentar manifestaciones radiológicas dadas por fémures rectos y craneosinostosis "cráneo en forma de trébol" debido a un cierre prematuro de las fontanelas coronal y lambdoidea y un desarrollo anormal de la base del cráneo presentes en la displasia tanatofórica tipo 2. Por otra parte, la tipo 1 presenta fémures curvos conocidos como "receptor de teléfono" y craneosinostosis es poco frecuente; este tipo de displasia tanatofórica está ligado a la mutación de los genes Arg248Cys, Tyr373Cys.^{3,19,20,21,25}

En nuestro caso, los criterios radiológicos post-mortem presentes fueron: rizomelia, fémur arqueado, estrechamiento torácico, polo cefálico grande y frente prominente correspondientes a displasia tanatofórica tipo 1.

Sin embargo, algunos hallazgos pueden encontrarse de forma temprana, en el primer trimestre, como rizomelia, aumento de la translucencia nuchal, macrocefalia con frente prominente, tórax estrecho y acortamiento de costillas.^{10,19,22} No obstante, esta condición no se diagnostica a menudo por ser infrecuente y presentar una forma letal de enanismo.^{4,23,24} La muerte ocurre generalmente en el período perinatal al presentar dificultad respiratoria grave por el pequeño tamaño del tórax, generando mal pronóstico a futuro.^{10,11} El diagnóstico intrauterino tiene gran importancia puesto que permite un comportamiento más adecuado y a un adecuado apoyo psicológico a los padres durante el embarazo y prepararlos para el desenlace final, dada la alta tasa de mortalidad.^{10,28}

Estas displasias se pueden asociar con otras alteraciones como riñón en herradura, defecto septal atrial, ano imperforado, hidrocefalia, hidronefrosis, comunicación interauricular y sinostosis radiocubital, lo cual no se presenta en el caso, aunque generalmente estas asociaciones se relacionan con la edad avanzada de los progenitores y presentan un riesgo recurrente despreciable la cual no corresponde a las características de la gestante.¹² Las displasias tanatofóricas tienen muchas similitudes fenotípicas con la acondroplasia homocigótica, pueden resultar idénticas desde el pun-

to de vista ecográfico y se distinguen por los antecedentes familiares y las pruebas genéticas.¹² Al nacer, se observa hipotonía, macrocefalia, amplia fontanela anterior, abombamiento frontal, cara plana con ojos saltones, puente nasal bajo, costillas cortas, tórax estrecho, abdomen protuberante, marcado acortamiento de las extremidades con pliegues cutáneos redundantes, manos en tridente y fémures cortos.^{10,11,25,26,27}

La displasia tanatofórica tipo 1 es causada por un número finito de mutaciones que alteran el codón nativo de parada o introducen una cisteína libre en la región extracelular de la proteína FGFR3. La presencia de una cisteína libre en el dominio enlazador Ig2-Ig3 o en la región extracelular adyacente al dominio transmembrana permite que el receptor se dimerice de manera anormal, dando como resultado una actividad constitutiva del receptor. En última instancia, esto conduce a un aumento de la señalización biológica, la fosforilación de la tirosina y la actividad de la quinasa del receptor. Hasta la fecha, se ha encontrado que el 90% de los pacientes con displasia tanatofórica tipo I tienen una de estas mutaciones.³⁰⁻³³

En casos sospechosos o de duda, existe la posibilidad de hacer el diagnóstico molecular basado en amniocentesis o muestreo de sangre fetal, en nuestro caso no se realizaron pruebas moleculares para esta confirmación, sin embargo dada la clínica de la gestante, los hallazgos fenotípicos y radiológicos se realiza un diagnóstico clínico con desenlace letal, por lo cual dada su frecuencia, la mortalidad del caso y su frecuencia se requieren mas estudios que respalden la mejor forma para realizar un diagnóstico prenatal temprano y oportuno.²⁸⁻³⁴

CONCLUSIONES

- La displasia tanatofórica es probablemente la displasia letal más común.
- Es importante la ecografía fetal en la rutina prenatal para su diagnóstico temprano y oportuno.
- Los hallazgos más comunes pueden no ser evidentes antes de las 20 semanas de gestación, haciendo difícil el diagnóstico.
- Se sugiere el uso de métodos complementarios de diagnóstico, tales como las pruebas de genética molecular.

AGRADECIMIENTO

Los escritores de este reporte de caso quieren agradecer la valiosa e imprescindible colaboración prestada por la Universidad de la Sabana y a la Unidad de Genética Médica de la Policlínica Metropolitana.

Financiamiento:

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Rodríguez O (2009) Malformaciones del sistema músculo-esquelético. En: Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica (Parte I). Editorial Ciencias Médicas: La Habana; p. 195-219. Disponible en: <http://www.perinatal.sld.cu/es/libros.htm>. Actualizado diciembre del 2012. Consultado 17 de abril del 2019.
2. Zhao Q, Shi H, Wang D, Fang G, Zhang Y, Yang, J. (2017). Ultrasound diagnosis of fetal thanatophoric skeletal dysplasia: Three cases report and a brief review. *Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science*, 37(1), 148–152. <https://doi.org/10.1007/s11596-017-1708-x>.
3. Filippi, J. and Atobe, M. (2016). Prenatal diagnosis ultrasonographic thanatophoric dysplasia: report of a case. *DEL NACIONAL*, 8(1), pp.62-69.
4. Zankl, A., Briggs, M., & Bateman, J. F. (2017). Skeletal Dysplasias. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease: Second Edition*, 469–480. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804182-6.00027-7>
5. Chitty, L. S., Khalil, A., Barrett, A. N., Pajkrt, E., Griffin, D. R., & Cole, T. J. (2013). Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA. *Prenatal Diagnosis*, 33(5), 416–423.
6. Lindy, A. S., Basehore, M. J., Munisha, M., Williams, A. L., Friez, M. J., Writzl, K. (2016). Identification of a novel insertion mutation in FGFR3 that causes thanatophoric dysplasia type 1. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 170(6), 1573–1579. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37609>
7. Chitty, L. S., Mason, S., Barrett, A. N., McKay, F., Lench, N., Daley, R. (2015). Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric dysplasia: Next-generation sequencing allows for a safer, more accurate, and comprehensive approach. *Prenatal Diagnosis*, 35(7), 656–662. <https://doi.org/10.1002/pd.4583>
8. Kumar, M., Thakur, S., Haldar, A., Anand, R. (2016). Approach to the diagnosis of skeletal dysplasias: Experience at a center with limited resources. *Journal of Clinical Ultrasound*, 44(9), 529–539. <https://doi.org/10.1002/jcu.22371>
9. Andrade E, Yeo L, F Luis, Luewan S, et al (2018). Sistema musculoesquelético fetal. Callen. *Ecografía En Obstetricia y Ginecología*, 272–345.
10. Horton W, Hecht J. (2016) Trastornos que afectan a los receptores transmembrana, Nelson. *Tratado de pediatría*, Capítulo 696, 3507-3509
11. Tiller George, Bellus G. (2019) Displasias óseas y enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo. Avery. *Enfermedades del recién nacido*. 102, 1450-1467
12. Quintana J, Rubio R. Displasia tanatofórica presentación de un caso Thanatophoric presentation. (2017). 21(1), 130–134.
13. Wainwright, H. (2016). Thanatophoric dysplasia: A review. *South African Medical Journal*, 106(6), 50. <https://doi.org/10.7196/samj.2016.v106i6.10993>
14. Bondioni, M. P., Pazzaglia, U. E., Izzi, C., Di Gaetano, G., Laffranchi, F., Baldi, M., & Prefumo, F. (2017). Comparative X-ray morphometry of prenatal osteogenesis imperfecta type 2 and thanatophoric dysplasia: a contribution to prenatal differential diagnosis. *Radiologia Medica*, 122(11), 880–891. <https://doi.org/10.1007/s11547-017-0784-0>
15. Tan, A. P., & Priego, G. (2019). Thanatophoric dysplasia type 1 with tectal plate dysplasia and aqueductal stenosis. *Child's Nervous System*, 10–12. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-04035-6>
16. Congenital, K. (2015). Thanatophoric Dysplasia :A Case Report. 9(11), 10–12. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13201.6702>
17. Jung, M., & Park, S. H. (2017). Genetically confirmed thanatophoric dysplasia with fibroblast growth factor receptor 3 mutation. *Experimental and Molecular Pathology*, 102(2), 290–295. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.02.019>
18. Mayoral E, (2014). Thanatophoric dysplasia: case report of an autopsy complemented by postmortem computed tomographic study. *Autopsy and Case Reports*, 4(2), 35–41. <https://doi.org/10.4322/acr.2014.019>
19. Davanagiri, R., Shokeen, P., Bannur, H., & Patil, K. (2014). Thanatophoric dysplasia type I: A rare case report at fetal autopsy. *Journal of Laboratory Physicians*, 6(2), 121. doi:10.4103/0974-2727.141513
20. Miller E, Blaser S, Shannon P, Widjaja E. Brain and bone abnormalities of thanatophoric dwarfism. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Jan;192(1):48-51.
21. Naveen NS, Murlimanju BV, Kumar V, Pulakunta T, Jeeyar H. Thanatophoric Dysplasia: A Rare Entity. *Oman Med J* 2011 March; 26(3):196-197. Available from http://www.omjournal.org/fulltext_PDF.aspx?DetailsID=103&type=fulltext
22. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986 Aug;23(4):328-332.
23. Cohen MM Jr. Achondroplasia, hypochondroplasia and thanatophoric dysplasia: clinically related skeletal dysplasias that are also related at the molecular level. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998 Dec;27(6):451-455.
24. Fink IJ, Filly RA, Callen PW, Fiske CC. Sonographic diagnosis of thanatophoric dwarfism in utero. *J Ultrasound Med* 1982 Oct;1(8):337-339.
25. Lam AC, Lam YY, Tong TM, et al. Thanatophoric dysplasia type 1 (TD1) without “telephone receivers”. *HK J Paediatr* 2006;11:320-323.

26. 26. Langer LO Jr, Yang SS, Hall JG, Sommer A, Kottamasu SR, Golabi M, et al. Thanatophoric dysplasia and cloverleaf skull. *Am J Med Genet Suppl* 1987;3:167-179.
27. 27. Machado LE, Bonilla-Musoles F, Osborne NG. Thanatophoric dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Jul;18(1):85-86.
28. 28. Wong HS, Kidd A, Zuccollo J, Tuohy J, Strand L, Tait J, et al. A case of thanatophoric dysplasia: the early prenatal 2D and 3D sonographic findings and molecular confirmation of diagnosis. *Fetal Diagn Ther* 2008;24(1):71-73.
29. 29. Barkova E, Mohan U, Chitayat D, et al. Fetal skeletal dysplasias in a tertiary care center: radiology, pathology, and molecular analysis of 112 cases. *Clin Genet*, 2015, 87:330-337
30. 30. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet*, 2011,155(5):943-968
31. 31. Tabor A, Alfievic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 271:1-7.
32. 32. Chitty LS, Bianchi DW. Non-invasive prenatal testing: the paradigm is shifting rapidly. *Prenat Diagn* 2013; 33:511-3.
33. 33. Boon EM, Faas BH. Benefits and limitations of whole genome versus targeted approaches for non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013; 33:563-8.
34. 34. Sánchez E, Martínez Frías ML.(1998) Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. *Boletín del ECEMC. Revista de Dismorfología y Epidemiología* 3: 37-116.