



Recibido: 29 de septiembre de 2009
Aceptado: 11 de febrero de 2010

Displasia tanatofórica en un embarazo gemelar: Hallazgos prenatales y revisión de la literatura

Daniel Campos-Acevedo,* Araceli Martínez-Mendoza,† Roberto Ambriz-López,‡ Laura Martínez-Villarreal,* Georgina Arteaga-Alcaraz,* Carmen Esmer-Sánchez*

* Departamento de Genética.

† Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

RESUMEN

La displasia tanatofórica es una forma letal de displasia esquelética con hallazgos ultrasonográficos típicos que se pueden identificar poco antes de la semana 20 de gestación. Se describen los hallazgos ultrasonográficos prenatales en un embarazo gemelar. Ambos presentaron macrocefalia, frente prominente, puente nasal plano, costillas cortas y gruesas, tórax estrecho e hipoplásico, micromelia extrema, vértebras planas, polihidramnios leve y movilidad fetal disminuida. Se sospechó displasia tanatofórica tipo I, se le explicó a la pareja el carácter letal del padecimiento y decidieron continuar con su embarazo. A las 34 semanas la madre presentó datos de preeclampsia severa, se decidió realizar cesárea obteniéndose dos recién nacidos masculinos con pobre esfuerzo respiratorio y cianosis generalizada, se omitieron maniobras de atención habitual al recién nacido y fallecieron a los pocos minutos de vida extrauterina. A la exploración física se observó macrocráneo, desproporción cráneo cara, frente amplia y prominente, hipoplasia medio facial, puente plano, protrusión lingual, cuello corto, tórax estrecho, abdomen prominente, micromelia de las cuatro extremidades, manos con signo de tridente. Se revisaron los criterios existentes para el diagnóstico antenatal basados en el uso de herramientas como el ultrasonido en tercera y cuarta dimensión, ya que la detección y diagnóstico temprano durante el embarazo mejora la asesoría a la pareja sobre el pronóstico del feto.

Palabras clave: Displasia tanatofórica, displasia esquelética letal, asesoramiento genético, diagnóstico prenatal, ultrasonografía.

ABSTRACT

Thanatophoric dysplasia is the most common lethal form of skeletal dysplasia with typical ultrasound findings that can be identified before the 20th week of gestation. We describe the prenatal ultrasound findings in a twin pregnancy. Both presented macrocephaly, prominent forehead, flat nasal bridge, short, thick ribs and hypoplastic narrow thorax, severe shortening limbs, flat vertebrae, mild polyhydramnios and decreased fetal mobility. Thanatophoric dysplasia type I was suspected. It was explained to the couple the lethal nature of the disorder but they decided to continue their pregnancy. At 34 weeks the mother presented data from severe preeclampsia and was decided to perform cesarean section obtaining two male infants with poor respiratory effort and generalized cyanosis. Usual maneuvers for newborn care were omitted and both died within minutes after birth. The physical examination shows macrocranium, disproportion skull/face, prominent forehead, midface hypoplasia, flat bridge, tongue protrusion, short neck, narrow thorax, prominent abdomen, micromelia and bilateral trident sign. We reviewed the existing criteria for antenatal diagnosis of skeletal dysplasias based on the use of tools such as ultrasound in third and fourth dimension, as the detection and early diagnosis improves pregnancy counseling the couple about the outcome of the fetus.

Key words: Thanatophoric dysplasia, lethal skeletal dysplasia, genetic counseling, prenatal diagnosis, ultrasonography.

INTRODUCCIÓN

Las displasias esqueléticas (DE) son un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la formación anormal de hueso y cartílago afectando en forma generalizada al esqueleto. En conjunto abarcan 372 desórdenes que varían en su historia natural, pronóstico, patrones de herencia y mecanismos etiopatogénicos.¹ Las variantes letales de las DE son raras; sin embargo, su detección temprana durante el embarazo aporta información valiosa para la asesoría a la pareja acerca del pronóstico del feto y la necesidad de tomar decisiones reproductivas.

La displasia tanatofórica (DT) (del griego *thanatos* = portador de la muerte) es la DE letal más frecuente; fue descrita por primera vez por Maroteaux en 1967, y se caracteriza por tórax estrecho con platispondilia y extremidades cortas, por lo que el diagnóstico prenatal puede realizarse desde poco antes de la semana 20 de gestación en la gran mayoría de los casos.² Se han descrito dos variantes de DT; la DT tipo I es la más común y clínicamente se caracteriza por macrocráneo, hipoplasia medio facial y puente nasal plano que dan la típica apariencia de “cara de boxeador”; también muestran huesos curvos y acortamiento de los huesos largos en forma de auricular de teléfono, particularmente en el fémur, la tibia y el peroné. La platispondilia ocasiona cifosis leve y estrechez del tórax al combinarse con acortamiento de las costillas. La DT tipo II, además, presenta cráneo en trébol, con huesos cortos y rectos. En el curso del embarazo ambas DT pueden desarrollar polihidramnios grave en el último trimestre.³⁻⁷

Se describen los hallazgos ultrasonográficos prenatales en un embarazo con gemelos monocigotos afectados con displasia tanatofórica tipo I, se revisan los criterios para el diagnóstico antenatal basados en el uso de herramientas como el ultrasonido en tercera y cuarta dimensión, que si bien no son elementales sirven para confirmar los hallazgos del ultrasonido bidimensional.

REPORTE DE CASO

Se trata de paciente femenino de 27 años de edad y pareja de 37 años con antecedente de dos partos previos con recién nacidos sanos a término. Acude

con embarazo gemelar espontáneo con evolución normal hasta las 32 semanas, referida para evaluación perinatal por el hallazgo ultrasonográfico de acortamiento en las extremidades; dos ultrasonidos externos realizados en la semana 10 y 18 no habían mostrado anormalidad. Se le realizó un nuevo ultrasonido, los hallazgos combinados de los modos 2D, 3D y 4D mostraron un embarazo gemelar monocoriónico y biamniótico; ambos gemelos con micromelia extrema, macrocefalia y braquicefalia (CC: 82.6 mm para 34 sem) sin ventriculomegalia, frente prominente, puente nasal plano, costillas cortas y gruesas, tórax estrecho e hipoplásico, abdomen de características normales con un perímetro abdominal de 250.4 mm para 31 semanas. Extremidades: húmeros y fémures cortos, engrosados y arqueados de 21 mm para 19 semanas curvos, al igual que el resto de las extremidades, tejidos blandos redundantes en todas las extremidades, dedos de manos y pies anchas y cortos; se observa signo de tridente bilateral en ambos gemelos (*Figura 1*). Las vértebras son planas (platispondilia) observando la columna corta, líquido amniótico con polihidramnios leve y movilidad fetal disminuida. Con estos hallazgos se sospechó el diagnóstico de displasia ósea tanatofórica tipo I, se le explicó a la pareja el carácter letal del padecimiento y decidieron continuar con su embarazo. A las 34 semanas la madre presentó datos de preeclampsia severa con presiones arteriales de 160/110 y proteinuria de 4 g, se decidió realizar cesárea obteniéndose productos masculinos con un peso de 2,000 y 1,600 g; ambos presentaron pobre esfuerzo respiratorio y cianosis generalizada. Se omitieron maniobras habituales de atención al recién nacido y fallecieron a los pocos minutos de vida extrauterina. A la exploración física se encontraron los hallazgos descritos en las ecografías prenatales: macrocráneo, desproporción cráneo cara, frente amplia y prominente, edema bipalpebral, hipoplasia medio facial, puente plano, distancia interalar amplia, protrusión lingual, cuello corto, tórax estrecho, abdomen prominente, micromelia de las cuatro extremidades, manos con signo de tridente (*Figura 2*), genitales masculinos, ano presente. Radiológicamente se observó macrocráneo, micromelia, tórax en campana estrecho con las costillas gruesas y cortas, platispondilia, los espacios intervertebrales grandes y apófisis vertebrales posteriores poco osificadas. El pubis y el isquión hipoplásicos y los huesos de las extremidades cortos, anchos con irregularidades

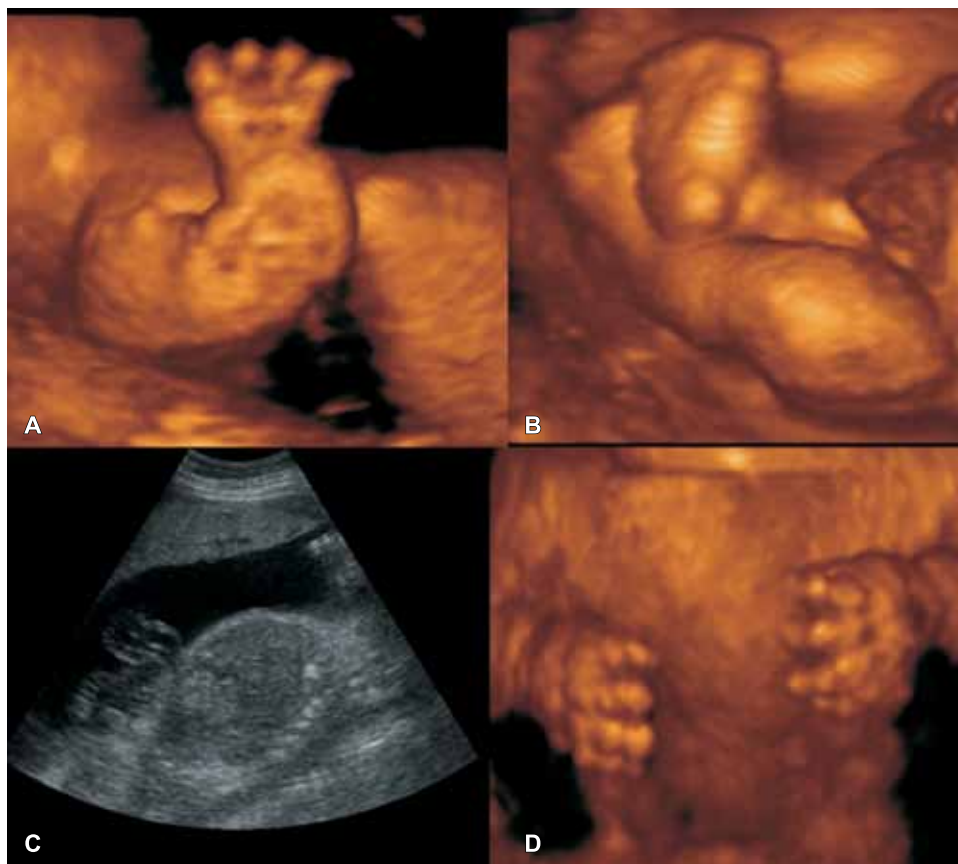


Figura 1A. Acortamiento e incurvamiento en la extremidad superior derecha con USG 3D. **1B.** Micromelia de extremidades inferiores con USG 3D. **1C.** Micromelia de las cuatro extremidades, cuerpos vertebrales planos y pequeños vista en ultrasonido 2D. **1D.** Ambas manos con signo del tridente en USG 3D.

metafisarias (*Figura 3*), metacarpos y metatarsos cortos y anchos. Además pliegues cutáneos excesivos. Los padres no aceptan realización de necropsia.

DISCUSIÓN

La displasia tanatofórica (DT) ocurre en uno de cada 20,000 nacimientos, muestra predominio del género masculino sobre el femenino en proporción de 2:1. En este caso se presentó displasia tanatofórica en un embarazo con gemelos monocigotos cuya frecuencia es de 4/10,000, así que la frecuencia esperada para tener los dos eventos sería de tres en un millón.^{8,9} Se estima que las anomalías esqueléticas letales asociadas con hipoplasia pulmonar son responsables del 0.9% de todas las muertes perinatales. La causa de la muerte en las DT habitualmente ocurre por falla cardiorrespiratoria secundaria a hipoplasia pulmonar condicionada por una caja torácica estrecha, lo cual

ocurrió en nuestros casos a los pocos minutos del nacimiento.

Las herramientas de estudio prenatal actuales permiten diagnosticar las DE en diferentes momentos del embarazo. Si bien la ecografía permite medir los huesos largos desde la décima semana de gestación y el padecimiento se ha llegado a sospechar desde la semana 15 de la gestación, observar las porciones osificadas del esqueleto fetal y los incurvamientos de las extremidades, sólo es posible a fines del segundo trimestre,^{10,11} de tal manera que el diagnóstico de DE letal hasta en el 94-96% de los casos¹² es alrededor de la semana 24. Sin embargo, el diagnóstico exacto en cuanto al tipo específico de displasia es bastante menor, alcanzando sólo el 30-50% de los casos,¹³ aunque para DT se han reportado hasta el 88% de los casos.¹⁴ En este caso se realizó un diagnóstico tardío comparado con la literatura y desafortunadamente refleja la realidad sobre la falta de disponibilidad de ultrasonidos prenatales anatómicos con fines de iden-

tificar anomalías congénitas en algunos niveles de atención médica.

La identificación de huesos cortos durante el segundo trimestre del embarazo es el primer dato que debe hacer sospechar una anomalía músculo-esquelética fetal. Un acortamiento discreto del fémur o del húmero puede ser la expresión de una aberración cromosómica,^{15,16} de un retraso armónico en el crecimiento intrauterino o de una displasia esquelética. Debe tenerse presente que la longitud femoral (LF) está sujeta a la misma “variabilidad biológica” que otros marcadores biométricos. Dado que la longitud del pie fetal es aproximadamente igual a la LF durante todo el curso del embarazo, este parámetro puede ser de utilidad para la detección de una displasia fetal, la relación LF/longitud del pie debe ser 1. Si esta relación arroja un valor menor a 0.9, existe la posibilidad de displasia esquelética. Una relación que esté entre 0.9 y 1 puede indicar un feto constitucionalmente pequeño o una RCIU simétrica.¹⁷ Además de la detección del

acortamiento de las extremidades, se debe determinar la presencia de otras características que serán útiles para hacer el diagnóstico diferencial entre las diferentes displasias óseas. Cada entidad puede asociarse con un pronóstico postnatal diferente,¹⁸ de tal manera que el diagnóstico nosológico específico es fundamental. Afortunadamente, la introducción de nuevas técnicas de diagnóstico ultrasonográfico han mejorado la capacidad de hacerlo.

Las reconstrucciones en tercera y cuarta dimensión permiten obtener una imagen única de la cara y el cuerpo fetal desde el inicio del segundo trimestre. También facilita la observación del esqueleto fetal, principalmente la reconstrucción de la caja torácica para evaluar el volumen pulmonar que en ocasiones determina la sobrevida en las displasias cuya morbilidad está asociada a hipoplasia pulmonar.

En la última revisión a la nomenclatura de las displasias esqueléticas en el 2006, se delinearon 37 grupos con base en sus características moleculares, bioquímicas y criterios radiográficos. La displasia



Figura 2. Gemelos con fenotipo de displasia tanatofórica.



Figura 3. Radiografías en AP y lateral de gemelo 1, mostrando macrocráneo, hipoplasia medio facial, tórax estrecho, platispondilia, costillas cortas, hipoplasia de huesos pélvicos, fémur curvo y micromelia de las cuatro extremidades.

tanatofórica se encuentra dentro del grupo 1 con un patrón de herencia autosómico dominante. Este desorden se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (*FGFR3*) localizado en el brazo corto del cromosoma 4. El mismo gen se ha implicado en otras entidades como la acondroplasia, la hipocondroplasia y SADD-AN por sus siglas en inglés (severe achondroplasia with developmental delay and *Acanthosis nigricans*), las que sin embargo pueden ser fácilmente diferenciadas con base en sus características morfológicas, radiológicas e histopatológicas individuales. En general, el *FGFR3* es un regulador negativo de la proliferación y diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento de los huesos y las mutaciones en este gen activan la función del receptor.¹⁹

En el asesoramiento genético a la pareja se les explicó el carácter genético del padecimiento, probablemente debido a una mutación *de novo* (no heredada) en el gen *FGFR3* previa al proceso de gemelarización y se consideró un evento accidental con riesgo de recurrencia mínimo para los padres. La probabilidad de recurrencia en el padecimiento se ha documentado entre 2-12% tomando en cuenta los casos explicados por mosaicismo germinal en

alguno de los padres, es decir, que la mutación estuviera presente sólo en las células que dan origen a los óvulos o los espermatozoides. Este argumento, es decir, la posibilidad de un mosaico germinal, es el que justifica recomendar el estudio molecular del gen *FGFR3* de manera prenatal en futuros embarazos para disminuir la ansiedad y angustia de los padres. A la fecha sólo se ha documentado una mutación para la DT tipo II (c.1948A>G o p.Lys650Glu) y en la DT tipo I se han documentado mutaciones de pérdida de sentido (*missense*) y sin sentido (*nonsense*);²⁰ esto facilita el estudio de la mutación en forma prenatal. El estudio molecular permite tener la confirmación diagnóstica desde etapas tan tempranas como la semana 10 al obtener células para análisis de ácido desoxirribonucleico (ADN) por biopsia de vellosidades coriales. Además del diagnóstico oportuno, el prenatal permite un mejor asesoramiento genético e iniciar así las intervenciones multidisciplinarias necesarias en estos casos.

REFERENCIAS

1. Superti-Furga A, Unger S, and the Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet Part A* 2007; 143A: 1-18.
2. Sahinoglu Z, Uludogan M, Gurbuz A. Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia in the second trimester: ultrasonography and other diagnostic modalities. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269: 57-61.
3. Benacerraf BR. Thanatophoric dysplasia. In: Benacerraf BR, ed. *Ultrasound of Fetal Syndromes*. New York, Edinburgh, London, Philadelphia, San Francisco: Churchill Livingstone, 1998: 193-9.
4. Goncalves L, Jeanty P. Fetal biometry of skeletal dysplasias: a multicentric study. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 767-75.
5. Pretorius DH, Rumack CM, Manco-Johnson M. Specific skeletal dysplasias *in utero*: sonographic diagnosis. *Radiology* 1986; 159: 237-40.
6. Dyson RL, Pretorius DH, Budorick NE, Johnson DD, Sklansky MS, Cantrell CJ, Lai S, Nelson TR. Three-dimensional ultrasound in the evaluation of fetal anomalies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2000; 16 (4): 321-8.
7. Pretorius DH, Nelson TR. Three-dimensional ultrasound in gynecology and obstetrics. A review. *Ultrasound Q* 1998; 14: 218-33.
8. Buyse ML. *Birth defects encyclopedia*. Cambridge, Wiley-Blackwell Scientific Medical Publications 1990: 1661-2.
9. Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC. *Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies*. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut 1988: 335-9.
10. Mahony BS, Filly RA. High-resolution sonographic assessment of the fetal extremities. *J ultrasound Med* 1984; 3: 489-98.

11. Zorzoli A, Kusternman A, Carvelli E, Corso FE, Fogliani R, Aimi G, Nicolini U. Measurements of fetal limb bones in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 29-33.
12. Merz E, Grubner A, Kern F. Mathematical modeling of fetal limb growth. *J Clin Ultrasound* 1989; 17: 179-85.
13. Zilanti M, Fernandez S, Azuaga A, Jorgez J, Severi FM, Colosi E. Ultrasound evaluation of the distal femoral epiphyseal ossification center as a screening test for intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 361-4.
14. Schramm T, Gloning K, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, Tutschek B. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 34: 160-70.
15. Manchado LE, Bonilla-Musoles F, Osborne N. Fetal limb abnormalities: ultrasound diagnosis. *Ultrasound Quarterly* 2000; 16: 203-19.
16. Benacerraf BR, Neuberger D, Frigoletto FD Jr. Humeral shortening in second-trimester fetuses with Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 223-7.
17. Tretter AE, Saunders RC, Meyers CM, Dungan JS, Grumbach K, Sun CJ, Campbell AB, Wulfsberg EA. Antenatal diagnosis of lethal skeletal dysplasias. *Am J Med Genet* 1998; 75: 518-22.
18. Loong EPL. The importance of early prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia with respect to obstetric management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 25: 145-52.
19. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* 1995; 95: 443-51.
20. Bellus GA, Spector EB, Speiser PW, Weaver CA, Garber AT, Bryke CR, Israel J, Rosengren SS, Webster MK, Donoghue DJ, Franco-mano CA. Distinct missense mutations of the FGFR3 lys650 codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1411-21.

Correspondencia:

Dra. Carmen Esmer-Sánchez
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio
González". Universidad Autónoma de Nuevo
León. Monterrey, Nuevo León
correo electrónico: cesmer_98@yahoo.com