



Displasia tanatofórica tipo I: Reporte de un caso

Karina Cortés-Ponce de León,* Dante Alejandro Fuentes-Mallozzi

RESUMEN

Introducción. La displasia tanatofórica (DT) es la más frecuente de las condrodisplasias incompatibles con la vida en fetos y neonatos. La DT es autosómica dominante, es producida por una mutación a nivel del receptor 3 del factor regulador de crecimiento de fibroblastos; se localiza en el cromosoma 4p16.3., produciendo una incompleta calcificación de los osteocitos. La mayoría de los casos con muerte en las primeras horas por insuficiencia respiratoria. **Caso clínico.** Recién nacido femenino pretérmino, realizándose el diagnóstico nosológico *in útero*, corroborándose clínicamente y ratificándose por autopsia, que fenotípicamente presenta macrocefalia, prominencia frontal, hemangioma plano frontal, puente nasal deprimido, orificios nasales antevertidos, pabellones auriculares con implantación baja, cuello corto, tórax estrecho y corto, abdomen abombado, acortamiento de extremidades en abducción y rotación externa, manos anchas y dedos cortos. Radiológicamente cuerpos vertebrales aplanados, con clavículas en manubrio de bicicleta, y extremidades inferiores en auricular telefónico. Anatomopatológicamente se corrobora el diagnóstico clínico. **Conclusiones.** Siendo una entidad poco frecuente, exponemos las características clínicas, radiológicas y anatomopatológicas de esta entidad, correlacionándolas entre ellas.

Palabras clave: Condrodisplasia.

ABSTRACT

Introduction. The tanathophoric dysplasia (TD) is the most frequently of the skeletal dysplasias unsuitable with the life of the fetuses and newborns. The TD is autosomal dominant disease and is produced by a mutation of the fibroblastic growth factor receptor located at chromosome 4p 16.3. producing incomplete calcification of the osteocytes. Mostly patients die by respiratory insufficiency. **Case report.** Female preterm product, giving the diagnosis in uterus, with clinical correlate and confirm with autopsy. Clinical features: small face, macrocephalus, frontal bossing, flattened nasal bridge, low set ears, hypoplastic limbs, narrow thorax, with small ribs, protuberant abdomen, micromelic limbs, with brachydactyly. Full body radiograph shows the short limb bones, telephone receiver-shaped femurs, flattened vertebral bodies with wide intervertebral spacing, short ribs with flared ends and an enlarged skull. All this with anatomopathological correlation. **Conclusions.** Being an uncommon disorder, we expose the clinic characteristics, radiological and anatomopathological findings, with a review of the literature and emphasize in the final genetic council.

Key words: Skeletal dysplasia.

INTRODUCCIÓN

La displasia tanatofórica (DT) es la más frecuente de las condrodisplasias incompatibles con la vida en fetos y neonatos; fue descrita por vez primera en 1967 por Maroteux y col.^{1,2} La frecuencia se reporta de un caso por 10,000-50,000 nacidos vivos en múltiples series, con predominio en varones (2:1). Langer la divide en dos tipos:

- Tipo I: El cual es el más común, consta de macrocefalia, tórax corto, huesos largos muy curvos, fémur en auricular de teléfono, aplanamiento de cuerpos vertebrales.

- Tipo II: El cual consta de un cráneo en trébol, tórax corto, hueso acortado, pero rectos.³

La DT es autosómica dominante, es producida por una mutación a nivel del receptor 3 del factor regulador de crecimiento de fibroblastos; se localiza en el cromosoma 4p16.3., produciendo una incompleta calcificación de los osteocitos, la mayoría de los casos con mutaciones de novo.⁴ El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, radiológicos, ecográficos y necrópsicos. Fallecen precozmente por insuficiencia respiratoria debido a la deformidad torácica, que crea un patrón restrictivo pulmonar.

* División de Patología, Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

** División de Pediatría Médica, Hospital Infantil de Tamaulipas, SSA.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Producto femenino de madre de 27 años, G II CI con control prenatal desde primer mes. Durante el primer trimestre: amenaza de aborto, manejado con reposo; segundo trimestre: infección de vías urinarias tratado con ampicilina; tercer trimestre: infección de vías urinarias (IVU) y vulvovaginitis (VV), tratado con ampicilina. En este trimestre y consecuente con la IVU y VV desencadena amenaza de parto pretérmino que ameritó internamiento por tres días. Se realiza ultrasonido obstétrico durante el internamiento a las 33.3 SDG por FUM, detectándose displasia ósea, iniciando con pródromos de trabajo de parto, por lo que se realiza registro cardiotocográfico reportándose baja reserva fetal, se interrumpe embarazo vía abdominal bajo bloqueo peridural, amniorexis transcesárea, polihidramnios con líquido amniótico claro, cantidad aproximada de tres litros. Se obtuvo producto único vivo, dismórfico que no llora ni respira al nacer, con cianosis generalizada, amerita presión positiva por con bolsa y máscara, sin mejoría se intuba y se continúa ventilación con bolsa, con mejoría de cianosis y frecuencia cardíaca. Apgar 3-6, 1,800 g de peso, talla 32 cm, PC 34 cm, PT 2 x 5 cm, PA 27 cm, segmento superior 31cm; longitud céfalo-podálica 38 cm, brazo 11.5 cm, pierna 13 cm y pie 5 cm, Capurro 35 SDG. Con y múltiples malformaciones externas caracterizadas por macrocefalia (índice de Miller 1.11), facies pequeña respecto al cráneo, hemangima plano frontal, puente nasal deprimido, orificios nasales antevertidos, pabellones auriculares con implantación baja, cuello corto, tórax hipoplásico, glándulas mamarias hipoplásicas, abdomen globoso, acortamiento de extremidades e incurvadas, braquidactilia, con surcos cutáneos profundos y pliegues cutáneos gruesos, manos anchas y dedos cortos (Figs. 1 y 2). Se ingresa a UCIN donde se mantiene en fase III de ventilación con parámetros PPI 30 PEEP 4 CPM 60 FiO₂ 100% Flujo 8; a la auscultación con campos pulmonares hipoventilados, soplo sistólico grado III-VI plurifocal. Presenta bradicardia y desaturación a las cuatro horas de vida, cae en paro cardiorrespiratorio (PCR), se realizan maniobras de reanimación, sin revertir PCR, fallece. Horas de vida: 5.

Rayos X

Tórax. Clavículas en posición elevada (imagen en manubrio de bicicleta). Arcos costales cortos con ensanchamiento metafisiario. Escápulas pequeñas y esternón pobremente osificado. Cuerpos vertebrales platiespondílicos.

Pelvis. Hipoplásica con escotadura ciática estrecha.

Extremidades. Los huesos largos están acortados, las diáfisis están incurvadas y la metáfisis deformada que se prolonga en forma de cono en la parte proximal de húmero y fémur; el aspecto global de éste es el de un “auricular telefónico”. Los huesos de las manos y de los pies son anchos y cortos, de aspecto rectangular, sobre todo el primer metacarpiano y metatarsiano, las falanges parcialmente osificadas con límites irregulares (Fig. 3).

Reporte histopatológico

Cavidad craneana. Las estructuras en disposición anatómica normal. El encéfalo de 280 g deleznable, circunvoluciones anchas y surcos poco profundos. En los cortes coronales seriados no se diferencia la sustancia gris de blanca. El cuerpo calloso representado por una fina membrana entre los dos hemisferios cerebrales. Microscópicamente se aprecia la zona germinal muy aparente aún.

Cavidad torácica: Las estructuras en disposición anatómica normal. Los pulmones se retraen fácilmente; cada uno de 11 g de peso microscópicamente sin alteraciones aparentes en cuanto a su diferenciación, el parén-



Figura 1. Obsérvense las características fenotípicas de la displasia tanatofórica tipo I.



Figura 2. Vista posterior del neonato. Apréciase la desproporción cefalotorácica.

quima se encuentra conservado, aereado, se aprecian las luces de los bronquios y bronquiolos intrapulmonares.

Microscópicamente los alvéolos con su pared engrosada por aumento de tejido mesenquimatoso; el revestimiento de la superficie alveolar prominente; la red capilar no completamente desarrollada; se aprecian zonas de anectasia. El corazón de 10 g de peso. La aorta presenta un estrechamiento preductal y posterior a las ramas del cayado. El conducto arterioso con luz de 0.6 cm. La columna vertebral con cuerpos pequeños en todas sus dimensiones, observándose al microscopio alteración de la osificación endocondral a expensas de la zona de cartílago joven.

Cavidad abdominal. Las estructuras en disposición anatómica normal, el intestino con rotación completa, el apéndice cecal localizado en la fosa iliaca derecha. El hígado de 75 g de peso únicamente muestra microscópicamente zonas de hematopoyesis extramedular. Riñones: el derecho de 7 g, el izquierdo de 6.5 g de peso, macroscópicamente muestra las lobulaciones fetales. Microscópicamente se identifica la zona nefrogénica aparente. El resto de los órganos sin alteraciones a comentar.

DISCUSIÓN

La displasia tanatofórica es considerada la osteocondrodysplasia letal más frecuente en fetos y neonatos. Descrita por primera vez por Maroteux, et al., en 1967. Los reportes se basan en literatura inglesa y española, así tenemos frecuencias de uno en 10,000 o hasta uno entre 50,000 nacidos vivos.^{1,5,6} En México, el primer reporte en la literatura médica se le debe a García y cols., quienes, en 1986, lo presentan a la comunidad pediátrica del país, desde entonces no se ha reportado ningún otro caso similar.⁷

Su herencia es autosómica dominante, producida por una mutación a nivel del receptor número 3 del factor de crecimiento de fibroblastos, localizado en el cromosoma 4p16 y llamado gen FGFR 3, este gen es miembro de la familia de los receptores de la tirocinasa, de manera tal que la estimulación de este gen induce la homodimerización que resulta con la activación de las tirocinasas y potencia los efectos de crecimiento celular y diferenciación ósea, algunos autores sugieren que las mutaciones en el FGFR 3 permiten la formación de residuos de cisteína que crean puentes disulfúricos que afectan la formación de los condrocitos. El riesgo de recurrencia en nuestra población es de 1.34 entre 10,000, el cual se triplica en



Figura 3. Nótese el fémur en forma de auricular de teléfono, tórax corto, platiespondilia y cuerpos vertebrales aplanados.

los casos de edad paterna superior a los 35 años. Se ha relacionado también con otras mutaciones y translocaciones. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, radiológicos, ecográficos y autópsicos.⁷⁻¹⁰

Clínicamente se caracterizan por macrocefalia, dehiscencia de suturas craneales, frente prominente con puente nasal aplanado y exoftalmos. El tórax es muy estrecho, con longitud de tronco normal y abdomen globuloso. Presenta rizomelia, con extremidades extendidas y separadas del tronco, los muslos en abducción y en rotación externa, pliegues cutáneos sobrantes, las manos son anchas con dedos cortos. Fallecen precozmente por insuficiencia respiratoria debido a la deformidad torácica.^{6,11,12}

Radiológicamente existe un macrocráneo, presentándose en 14% de los casos deformidad craneal en forma de trébol como consecuencia del cierre precoz de las suturas coronal, lambdoidea y escamosa. Ésta permite clasificar la entidad en dos tipos: el tipo 1, con el fémur acortado y con deformidad en forma de "auricular de teléfono", sin deformidad craneal, con el que se corresponde el caso que aquí se presenta; y el tipo 2, con cráneo en trébol y huesos largos no incurvados, aunque muy acortados en su longitud.^{9,13,14}

También aparece prominencia frontal y foramen magno pequeño, con estenosis del mismo y del canal medular, que puede contribuir a la insuficiencia respiratoria que causa la muerte en estos pacientes. El tórax es estrecho y displásico, con aplanamiento de los cuerpos vertebrales, espacio discal intervertebral relativamente ancho y estrechamiento caudal del conducto vertebral. La pelvis tiene una pequeña escotadura ciática y el techo del acetábulo está horizontalizado, prolongándose con un pequeño espolón interno y externo. Extremidades globalmente acortadas, con predominio proximal (rizomelia) y, como ya hemos comentado, puede haber deformidad o no del fémur en "auricular telefónico".^{4,5,13,14}

Ecográficamente está bien definido el diagnóstico prenatal antes de la semana 22 de gestación, su diagnóstico diferencial intraútero puede ser difícil con la fibrocondrogénesis y la atelosteogénesis, ocasionalmente se relacionan con polihidramnios. La detección *in utero* determinará la conducta a seguir, tanto obstétrica como pediátrica tras el nacimiento.^{3,9}

En los estudios histopatológicos del hueso se ha observado una desorganización de la osificación endocondral. Se han descrito otras anomalías asociadas, las cuales son observadas en nuestro caso como son la hidrocefalia, coartación preductal de la aorta, persistencia del conducto arterioso e hipoplasia de cuerpo calloso, estos últimos como hallazgos durante la autopsia.^{4,13}

Es importante reconocer clínicamente el aspecto de estos enanismos, pues en el caso de que nacieran vivos la reanimación sería inútil, ya que la muerte se producirá por la hipoplasia pulmonar. Una radiografía posterior del esqueleto será muy valiosa, facilitando el diagnóstico, al igual que la autopsia.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE, y al Hospital Infantil de Tamaulipas, SSA. Por ser nuestras *alma mater*.

REFERENCIAS

1. Maroteux P. Maladies osseuses constitutionnelles. In: Encycl. Méd. Chir. Pédiatrie. Paris: Editions Techniques; 1991, 4006 A10, p.12.
2. Bryan DH. Displasias esqueléticas hereditarias. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin MA (eds.). Nelson Tratado de Pediatría. México: McGraw-Hill; 1997, p. 2460.
3. Kölbl N, Sobetzko D, Ersch J, et al. Diagnosis of skeletal dysplasia by multidisciplinary assessment: a report of two cases of thanatophoric dysplasia. Ultrasound Obst Gynecol 2002; 19: 92-8.
4. Cruz M, Bosch J. Atlas de síndromes pediátricos. 2a. Ed. Barcelona: Espax; 1998, p. 320-1.
5. Noronhal LL, Monte SPL, Everton M, et al. Displasia tanatofórica: relato de dois casos com estudo neuropatológico. Arq Neuropsiquiatr 2002; 60: 133-7.
6. Jiménez-González R. Neonatología: procedimientos diagnósticos y terapéuticos. 1a. Ed. Barcelona: Espax; 1995, p. 247.
7. García L, et al. Displasia tanatofórica. Bol Med Hosp Infant Mex 1986; 43: 119-22.
8. Robles C, Pardo RM, Centeno MF, et al. Enanismo tanatofórico en embarazo gemelar. An Esp Pediatr 2000; 52: 191-4.
9. Zafra-De la Rosa G. Displasia tanatofórica. En: Guizar-Vázquez J, Zafra-De la Rosa G. Atlas diagnóstico de síndromes genéticos. 1a. Ed. México: Manual Moderno; 2000, p. 326-7.
10. Hyun-Lee S, Yeon CH, Jin SM, Jee-Yeon M, Byoung HH, Young HL, et al. Fetal musculoskeletal malformations with a poor outcome: ultrasonographic, pathologic and radiographic findings. Korean J Radiol 2002; 3: 113-24.
11. Kaplan P. Connective tissue disorders and skeletal dysplasias. In: Taesch HW, Ballard AR (eds.). Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998, p. 289-304.
12. Fanarof AA, Martín RJ, Mertaz IR. Enfermedades del feto y del recién nacido. 3a. Ed. Buenos Aires: Panamericana; 1985, p. 570.



13. Guzmán-Toledano R. Defectos congénitos del recién nacido. 1a. Ed. México: Trillas; 1986, p. 84-6.
14. Grover SB , Pati NK. Radiological Quiz: musculoskeletal. Ind J Radiol Imag 2002; 12: 289-90.

Solicitud de Sobretiros:

Dr. Dante Alejandro Fuentes Mallozzi

19 y Sierra Hermosa No. 342
Fraccionamiento Villa Real
Cd. Victoria, Tamaulipas.
C.P. 87027
Tel. Dom.: 01 (834) 106-5001
Tel. Hospital Infantil de Tamaulipas: 01 (834)
312-9300.
Correo electrónico: danteph@hotmail.com