

Un caso de displasia tanatofórica tipo 1

(Thanatophoric dysplasia type 1. A case report)

Luis Paulino Islas-Domínguez,* Lino E Cardiel-Marmolejo,* Mario Pineda-Ochoa,* Noé Hernández-Romero,* Viridiana Guillén-Montelongo**

RESUMEN

La displasia tanatofórica es una enfermedad poco frecuente, que se caracteriza por macrocefalia, prominencia frontal, depresión del puente nasal, tórax estrecho en forma de campana, hipoplasia pulmonar, acortamiento rizomélico de las extremidades. Es un defecto de tipo autosómico dominante, por alteración del factor regulador del crecimiento de los fibroblastos. El diagnóstico puede hacerse en la etapa prenatal, mediante ultrasonido. Estos niños evolucionan hacia la muerte, debido a la estrechez del tórax y existen dos tipos. Se informa el caso de un recién nacido, en él se hizo el diagnóstico prenatal y el estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de displasia tanatofórica tipo 1.

Palabras clave: Enfermedades genéticas, displasia tanatofórica, hipoplasia pulmonar.

SUMMARY

The thanatophoric dysplasia is a rare disease, hence the importance of this report, which is characterized by macrocephaly, frontal prominence, depressed nasal bridge, narrow chest bell-shaped, pulmonary hypoplasia, rhizomelic shortening of the limbs. In autosomal dominant type, due to disruption of regulatory factor in the growth of fibroblasts. The diagnosis is through prenatal ultrasound. For the chest tightness evolves toward death. There are two types, here reported the case of a newborn with prenatal diagnosis by ultrasound, corroborated by a pathological thanatophoric dysplasia type 1.

Key words: Newborn, thanatophoric dysplasia, pulmonary hypoplasia.

La displasia tanatofórica (DT), descrita por Maroteaux y Lamy en 1967 es una enfermedad congénita con una incidencia estimada de un caso por cada 10,000 o 42,000 nacimientos. Se caracteriza por un acentuado hipocrecimiento fetal con acortamiento de las extremidades y un tórax estrecho. Se acompaña con frecuencia de hipoplasia pulmonar y broncomalacia; es causa frecuente de mortinatos. Se identifican dos tipos, el Tipo 1 se caracteriza por: huesos largos curvos con el fémur en "auricular de teléfono" y aplanamiento de los cuerpos vertebrales. El Tipo 2 se reconoce por huesos cortos pero rectos y cráneo en trébol.

CASO CLÍNICO

Producto de la primera gestación de una joven de 18 años, soltera, dedicada al hogar, con estudios de preparatoria completa, con carga genética para cáncer gástrico; Tabaquismo positivo (un cigarro diario), alcoholismo ocasional y negó haberlo hecho durante el embarazo. Inicio de vida sexual a los 16 años y en su vida sexual ha tenido dos parejas, sin control prenatal.

A su ingreso al hospital se realiza ultrasonido obstétrico reportando producto único de sexo masculino, situación longitudinal, presentación pélvica, posición posterior izquierda, cráneo con morfología en "trébol" (por craneosinostosis), disminución de la osificación de los huesos membranosos de la bóveda craneana, discreta ventriculomegalia asimétrica; cara con desproporción frontonasal (por depresión a nivel de puente) y prominencia frontal. Escaso desarrollo de la mandíbula (micrognatia). Pabellón auricular con implantación baja. Columna vertebral con lordosis dorsal,

* Servicio de Neonatología.

** Servicio de Pediatría.

cifosis lumbar, desproporción toracoabdominal (a expensas de acentuado acortamiento de las costillas) que le confieren una deformidad con aspecto de campana. Corazón sin anomalías de las cámaras, pulmones hipoplásicos. Órganos abdominales con ecogenicidad normal. Extremidades con acortamiento generalizado y uniforme de huesos largos, en brazos y piernas, con braquidactilia. Las diáfisis de los huesos largos son cortas, con una acentuada curvatura que les dan un aspecto de "auricular" con los extremos aplanados; las falanges eran cortas. La placenta anterior en grado II de maduración, líquido de aspecto turbio, ILA de 39 cm. Se reporta con embarazo de 33.6 semanas de gestación y se reporta como "Datos compatibles con displasia ósea, probable tipo tanatofórica".

EVOLUCIÓN PRENATAL

Se programa a la paciente para interrupción del embarazo. Las membranas se encontraron íntegras, con placenta normal en grado II de maduración; el volumen de líquido amniótico fue de tres litros (polihidramnios). Se recibió el producto con una frecuencia cardíaca menor de 100 por minuto, Apgar de 1-2-2-1; Capurro de 41.1. Peso 2,200 g, talla 35 cm, perímetro cefálico 39 cm, braquial 10 cm, torácico 24 cm, abdominal 29 cm, segmento superior 24 cm, pie 6.5 cm, longitud de extremidad superior 8 cm, segmento inferior 11 cm. A la exploración física se encontró paciente con desproporción cefálica, con fontanela anterior de 7 x 5 cm (plena no a tensión), pabellones auriculares con implantación baja, distancia bipalpebral de 2 cm, narinas permeables, puente ancho. Paladar ojival, esófago permeable, cuello cilíndrico. Tórax en campana, campos pulmonares hipoventilados, ruidos cardíacos disminuidos en frecuencia, sin agregados. Abdomen globoso, no hepatomegalia ni bazo palpable. Cordón umbilical con dos arterias y una vena. Criptorquidia bilateral; ano permeable y extremidades cortas y curvas.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Aspecto exterior: La longitud cabeza-cóccix midió: 29 cm y cabeza-talón 38 cm. La circunferencia occipitofrontal 38 cm (*Figura 1a*) y la del tórax 25.5 cm, el abdomen 28.9 cm. Orejas con implantación baja y la nariz con puente nasal deprimido. Los genitales externos con criptorquidia bilateral. Resto normal.

Cabeza y cuello: Fontanela anterior de 9 cm. Las suturas se encontraron separadas unas de otras, fácilmente desprendibles con tijeras. La duramadre era de aspecto normal. Hoz del cerebro sin alteraciones. Los órganos del cuello sin alteraciones macroscópicas. A la apertura de la cavidad se encuentra el cráneo amplio, con gran

cantidad de líquido transparente entre el encéfalo y las paredes craneales (400 mL).

Tórax: Cavidad en forma de campana, estrechamiento en la parte superior y ensanchamiento en la parte inferior (*Figuras 1a y 2*). Corazón sin alteraciones superficiales, al corte se observa vía de salida del ventrículo derecho pulmonar en continuación con conducto arterioso y a su vez en continuación con la aorta descendente; en lo que corresponde al conducto se observa la emergencia de las dos arterias pulmonares; en la vía de salida del ventrículo izquierdo se observa la salida de la aorta, la cual se continúa con la aorta ascendente y ésta termina en la formación del tronco braquicefalia arterial del lado derecho, la carótida primitiva izquierda y la subclavia izquierda (interrupción del arco aórtico después de la subclavia izquierda tipo A). Los pulmones sin alteraciones macroscópicas. Se observa persistencia de la arteria pulmonar marginal izquierda. Resto normal.

Abdomen y pelvis: Ganglios mesentéricos ausentes. Criptorquidia bilateral, testículo derecho dentro de cavidad abdominal e izquierdo en canal inguinal. Resto normal.

Sistema musculoesquelético: Disminución importante de la longitud de los miembros superiores e inferiores (rizomelia). El manubrio esternal contenía centros de osificación. La radiografía del esqueleto (*Figuras 1b y 2*) mostró espacios intercostales amplios, con tórax en campana; la columna vertebral con espacios intervertebrales amplios y los huesos largos de los miembros inferiores con forma de auricular ya descrita.

Descripción microscópica: Pulmones sin alteraciones histológicas. En el corazón se aprecian cortes longitudinales y transversales de miocardiocitos, con presencia de una forma bifurcada con núcleo central y con cromatina granular. En el esófago y el estómago se observa el epitelio plano estratificado con paso a un epitelio cilíndrico simple, con escasas glándulas corpofúndicas. El intestino delgado se observó con escaso epitelio glandular, aumento de células caliciformes, con vellosidades intestinales en formación y abundante tejido linfoide en la lámina propia. En el colon se observa epitelio de tipo glandular que forma criptas, lámina propia, submucosa, muscular propia y serosa, sin alteraciones. El bazo e hígado: sin alteraciones histológicas, en la pulpa roja se observa dilatación de los capilares sinusoidales con abundantes eritrocitos en su interior y se observan pequeñas zonas de hematopoyesis; las estructuras lobulares son pobremente definidas y se observa hematopoyesis extramedular entre los espacios sinusoidales. El páncreas sin alteraciones. Timo: la corteza con intensa basofilia por la presencia de abundantes linfocitos T en maduración. Testículos sin alteraciones histológicas. Riñones sin alteraciones. En las suprarrenales se observa la corteza con zonas glomerular, fascicular y reticular, así como escasa médula



Figura 1a. Se observa tórax en forma de campana y miembros superiores con longitud disminuida. **1b.** Se observa criptorquidia y miembros inferiores con rizomelia.

la con datos de autólisis. En el cordón umbilical se aprecia la presencia de dos arterias musculares y una vena con adventicia prominente, normal.

DISCUSIÓN

La displasia tanatofórica, como desorden de enanismo rizomélico, como hipocondroplasia y acondroplasia, sus componentes son a su vez parte del diagnóstico diferencial, pero la DT se distingue porque los cambios son más graves e invariablemente mortales.¹ La DT es la forma más frecuente de osteocondrodistrofia de curso letal; pertenece al grupo de defectos de huesos tubulares, tronco de tamaño normal y con platispondilia² y ocurre, aproximadamente, en uno de 20,000 a uno de 50 mil nacimientos;³ en países de Asia se estima una frecuencia de uno de cada 20 mil nacimientos.⁴

Tiene un índice alto de mutaciones relacionada con locus génico 4p16.3 y con alteración del factor regulador del crecimiento de los fibroblastos y es de carácter autosómico dominante. En estudios realizados hechos en familias con síndromes autosómicos dominantes con problemas óseos, se han identificado mutaciones puntuales en los genes que codifican para los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos: los genes FGFR1 y FGFR2. Estos dos genes afectan el crecimiento del hueso intramembranoso, mientras que el FGFR3 afecta generalmente el hueso endocondral, una de las más severas formas de DT.^{5,6} También se ha reportado que la sustitución de la K650E en el receptor 3 (FGFR3) es por alteraciones en la actividad de la tirosin-cinasa, asociada a la displasia tanatofórica tipo II.⁶

Aunque la herencia de esta enfermedad es autosómica dominante, cabe tener en cuenta la posibilidad de mutaciones de novo: lo que se debe considerar en el imprescindible consejo genético y asesoramiento de los padres de estos pacientes desde el momento del diagnóstico.⁷ En el caso motivo de este informe no se contó con consejo genético, ya que el diagnóstico se hizo una semana antes de su nacimiento.



Figura 2. Imagen radiográfica, donde se observa fémur en forma de auricular de teléfono.

to. En cuanto la causa de la DT, se debe a mutaciones del gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico que se localiza en el brazo corto de los cromosomas 3 y 4; aunque se han descrito variantes, como la DT de San Diego y la Torrance-Luton.^{5,8-11} El riesgo de recurrencia de este defecto es bajo.³

Los criterios morfológicos que caracterizan la DT incluyen: macrocefalia con prominencia frontal, depresión nasal del puente, tronco relativamente normal, tórax estrecho en forma de campana, severo acortamiento rizomélico de las cuatro extremidades, que se cree debido a reducción de la actividad mitótica en las células cartilaginosas de la zona de

proliferación del crecimiento endocondral de los huesos largos y de los pulmones hipoplásicos, debido a la estrechez de la cavidad torácica.¹² Todas estas características estuvieron presentes en el caso que se comenta.

El diagnóstico se establece cuando los niños reúnen el conjunto de los criterios clínicos, morfológicos, radiológicos e histopatológicos, ya mencionados. Debido al curso letal que tienen estos niños, es imperativo hacer el diagnóstico precoz de este padecimiento, mediante estudio por ultrasonido durante la gestación.² La valoración ultrasonográfica que de rutina se hace en el embarazo permite conocer diversos aspectos de la vida embrio-fetal.¹¹ El diagnóstico también se puede hacer en base a características clínicas y rasgos específicos mediante radiografías,² pero el diagnóstico definitivo se hace por ultrasonido y se confirma mediante el análisis molecular de los amniocitos.³ Así, la medida de la longitud del fémur por ultrasonido, cuando se correlaciona con diámetro biparietal, es un método para identificar formas de displasia ósea;¹² las displasias que se diagnostican antes de la semana 22 de la gestación incluyen la D. acondrogénica, la D. condroectodérmica, la D. diastrófica y otras formas severas, sin embargo se informa que la displasia tanatofórica puede diagnosticarse durante este periodo, aunque no ha sido sólidamente confirmado en la literatura.¹² En este caso el diagnóstico se hizo por ultrasonido, una semana antes de nacer.

Un minucioso estudio ortopédico es parte importante en la valoración clínica: se debe considerar la variación de lo normal del contorno, tamaño, proporción de las estructuras musculoesqueléticas y movimiento de las articulaciones, para así identificar las características que pueden atribuirse a problemas genéticos,¹³ sin dejar de lado el estudio macroscópico del patólogo y el reporte histopatológico, como se hizo en este caso. Otro aspecto importante es distinguir si la alteración es parte de algún síndrome ortopédico de origen genético como la acondroplasia, la displasia condroectodérmica (Ellis-van Creveld) y la disostosis epifisaria (enanismo distrófico) son las alteraciones esqueléticas frecuentes desde el nacimiento, asociadas con enanismo.³

Las medidas de reanimación y soporte en estos niños recién nacidos con múltiples dismorfias o malformaciones del sistema nervioso, precisan de reflexión para tomar decisiones bioéticas,^{6,14} lo que se consideró en este caso. En este niño con displasia tanatofórica se tuvo presente la condición letal de esta enfermedad, que, además, se relaciona con polihidramnios o macrocefalia fetal, por lo que se incrementa la morbilidad obstétrica.¹² La causa de la muerte fue en gran parte por la insuficiencia respiratoria originada por la hipoplasia pulmonar y la deformación ósea del tórax.¹¹ En todos los casos, la causa de muerte se atribuye a la insuficiencia respiratoria por la hipoplasia pulmonar pero en gran parte esto es consecuencia del estrechamiento de la caja torá-

ca.⁴ Finalmente, el control prenatal es de suma importancia ya que cuanto más temprano se haga el diagnóstico de esta enfermedad el pronóstico para la madre mejora, puede iniciarse el consejo genético y darle a los padres apoyo multidisciplinario.

Referencias

1. Trotter TL, Hall JG and Committee on Genetics. Health supervision for children with Achondroplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 771-83.
2. Padilla AL, Durán MA, Davies BR Displasia tanatofórica: Revisión de los criterios de diagnóstico en 5 casos de autopsia. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72: 126-32.
3. Lam ACF, Lang YY, Tong TMF et al. Thanatophoric dysplasia type I (TDI) without. Telephone Receivers. *HK J Paediatr (new series)* 2006; 11: 320-3.
4. Centre for Arab Genomic Studies. Thanatophoric Dysplasia. The Catalogue for Transmission Genetics in Arabs. A Division of Sheikh Hamdan Award for Medical Sciences 2005. <http://www.cags.org.ae/pdf/187600.pdf>
5. Benavides F, Guenet JL. Modelos murinos de enfermedades humanas. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 61: 215-31.
6. Lievens P, Liboi E. The thanatophoric dysplasia Type II mutation Hampers, complete maturation of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3), which activates signal transducer and activator of transcription I (STAT1) from the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2003; 278: 17344-9.
7. Regueras I, Álvaro R, Palau L, Ledesma BI, Álvaro RR, Palu-Benavides MT. Displasia tanatofórica Tipo I en primer gemelo. A propósito de un caso. *Bol Pediatr (Asturias)* 2005; 45: 290-93.
8. Nguyen HB, Estacion M, Gargus JJ. Mutations causing achondroplasia and thanatophoric dysplasia alter bFGF-induced calcium signals in human diploid fibroblasts. *Hum Molec Genetics* 1997; 6: 681-8.
9. Lam ACF, Tong TMF, Tang MHY, Lo S, Lee CP, Lan E et al. Thanatophoric Dysplasia Variant, San Diego Type in a Chinese Fetus, Caused by C746G Missense Mutation in FGFR3 Gene. Case Report. *HK J Paediatr (New Series)* 2006; 11: 331-34.
10. Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D et al. Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet* 1998; 78: 274-81.
11. García de YM, Cortéz A, Yegüez FA et al. Hydrops fetalis: Reporte de 8 casos. *Rev Fac Ciencias Salud. Univ Carabobo.* 2004; 8.
12. Burrows PE, Stannard MW, Pearrow J et al. Early antenatal sonographic recognition of thanatophoric dysplasia with cloverleaf skull deformity. *Am J Roetgenol* 1984; 143: 841-3.
13. Gómez M, Danglot-Banck C, Cancino I. Evaluación ortopédica del recién nacido. *Rev Mex Pediatr* 2003; 70: 197-208.
14. Postolow F, Laviorax D. Morir en un servicio de neonatología. *Arch Argent Pediatr* 2003; 101: 261.

Correspondencia:

Dr. Luis Paulino Islas Domínguez
Hospital General de México
Servicio de Neonatología
Dr. Balmis Núm. 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.
Correo electrónico: lu-islas@hotmail.com