

---

## PRESENTACIÓN DE CASOS

---

### **Diagnóstico prenatal de Displasia Tanatofórica. Presentación de un caso.**

#### **A prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia: A case presentation.**

*Iris A. Rojas Betancourt,<sup>I</sup> Midalis Torres Milián,<sup>II</sup> Danay La Rosa Lorenzo,<sup>III</sup> Noel Pileta Matos,<sup>IV</sup> María Elena Díaz Martínez,<sup>V</sup> Guillermo Hernández Guillada.<sup>VI</sup>*

#### **Resumen**

Se presenta un caso de un feto con Displasia Tanatofórica tipo I, forma rara de Osteocondrodisplasia letal, que fue diagnosticado prenatalmente y la familia optó por el aborto selectivo. Constituye el primer reporte de la enfermedad en la Provincia de Mayabeque, en el cual fue decisivo el trabajo interdisciplinario para llegar al diagnóstico preciso, elemento indispensable en el proceso de Asesoramiento Genético.

**Palabras clave:** Osteocondrodisplasias letales, Enanismo Tanatofórico, Asesoramiento Genético, Diagnóstico Prenatal.

#### **Abstract:**

A case of Type I thanatophoric dysplasia, a rare form of lethal osteochondrodysplasia that was prenatally diagnosed in a 26-week old fetus, and selectively aborted is presented. This is the first report of this osteochondrodysplasia in the eastern region of Mayabeque Province. In this case, the interdisciplinary work of several specialists was a decisive factor for the precise diagnosis and genetic counseling.

**Keywords:** Lethal osteochondrodysplasias, thanatophoric dysplasia, genetic counselling, prenatal diagnosis.

---

<sup>I</sup> Máster en Ciencias en Bioética. Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. [iris@infomed.sld.cu](mailto:iris@infomed.sld.cu)

<sup>II</sup> Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Licenciada en Enfermería. Centro Municipal de Desarrollo de la Genética de San Nicolás de Bari. Provincia Mayabeque. Cuba.

<sup>III</sup> Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Municipal de Desarrollo de la Genética de San Nicolás de Bari. Provincia Mayabeque. Cuba.

<sup>IV</sup> Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Radiología. Hospital Ginecoobstétrico Docente "Manuel Piti Fajardo". Municipio Güines. Provincia Mayabeque. Cuba.

<sup>V</sup> Doctora en Medicina. Especialista de Primer grado en Anatomía Patológica. Hospital Ginecoobstétrico Docente "Manuel Piti Fajardo". Municipio Güines. Provincia Mayabeque. Cuba.

<sup>VI</sup> Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia. Hospital Ginecoobstétrico Docente "Manuel Piti Fajardo". Municipio Güines. Provincia Mayabeque. Cuba.

---

## **Introducción**

El Enanismo Tanatofórico 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 colaboradores. La frecuencia estimada es de 0,122 por cada 10.000 nacimientos, con predominio en varones (2:1). Se caracteriza por macrocefalia, acortamiento de extremidades de predominio rizomélico, con tórax hipoplásico e imágenes radiológicas típicas.<sup>1,2</sup>

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, radiológicos, ecográficos y necrópsicos. En el 14% de los casos se observa una deformidad craneal en forma de trébol como consecuencia del cierre precoz de las suturas coronal, lambdoidea y escamosa. Esta característica permite clasificar la entidad en dos tipos: el Tipo I, con el fémur acortado y con deformidad en "receptor de teléfono", sin deformidad craneal; y el Tipo II, con cráneo en trébol y huesos largos no curvados, aunque muy acortados en su longitud.<sup>3, 4</sup>

El Enanismo Tanatofórico muestra una herencia autosómica dominante, producida por una mutación a nivel del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos. Se ha relacionado también con otras mutaciones y translocaciones.<sup>2,5-8</sup>

En estudios histopatológicos del hueso se ha observado una desorganización de la osificación endocondral, y se han descrito otras anomalías asociadas, como son la hidrocefalia, anomalías cardíacas septales, *ductus* permeable, riñón en herradura, hidronefrosis y ano imperforado.<sup>9-14</sup>

Por técnicas ecográficas está bien definido el diagnóstico prenatal antes de la semana 22 de gestación. El diagnóstico diferencial intraútero con la Fibrocondrogénesis y la Atelosteogénesis, puede ser difícil.<sup>3,15-17</sup>

Se presenta el caso de un feto de 26 semanas diagnosticado prenatalmente como Enanismo Tanatofórico Tipo I, que fue abortado selectivamente por decisión de la pareja. En el diagnóstico preciso de este caso, requisito indispensable para el adecuado asesoramiento genético a la familia, resultó decisivo el trabajo conjunto de varias especialidades médicas: Genética Clínica, Patología, Radiología, Ginecoobstetricia, y la participación del Asesor Genético.

## **Presentación del caso:**

Para la presentación de este caso y la publicación de las imágenes, la familia dio su consentimiento y se cumple con todas las recomendaciones del Grupo de Vancouver para investigaciones biomédicas. El artículo fue sometido a revisión por el Comité de Ética de la Investigación del Centro Nacional de Genética Médica.

Se trata del producto de un embarazo diagnosticado y captado tardíamente a las 26 semanas de gestación, donde se refiere la ingestión de medicamentos en el primer trimestre y la exposición a radiaciones. Ambos padres son menores de 30 años, con una historia obstétrica de: Gestaciones- 2 ( $G_2$ ), partos -1 ( $P_1$ ), aborto - 0 ( $A_0$ ). El parto anterior (realizado por cesárea) ocurrió sólo 10 meses antes de los hechos que presentamos. Los antecedentes familiares no son relevantes, aunque se recoge la presencia de un defecto congénito renal en la madre.

De las acciones prenatales correspondientes al programa de genética médica, sólo fue posible realizar la ecografía fetal en el momento de la captación del embarazo. En el ultrasonido (US) de primer nivel, realizado en su área de salud se encontraron defectos por reducción de miembros, interpretados como focomelias. En el US de segundo nivel realizado en el hospital materno infantil territorial, se describió macrocefalia, acortamiento extremo de los miembros, con tórax estrecho e hipoplasia pulmonar.

A solicitud de la pareja se realizó la interrupción selectiva de la gestación, mediante microcesárea, dadas las características del producto y la historia obstétrica de la madre.

El examen clínico-genético *postmortem* y el estudio anatomo-patológico permitieron constatar a un feto del sexo femenino con macrocefalia, dehiscencia de suturas craneales, hidrocefalia, frente prominente con puente nasal aplanado, macroglosia y exoftalmos. Otras alteraciones fueron: tórax muy estrecho con longitud de tronco normal, hipoplasia pulmonar y abdomen globuloso. Se observó también acortamiento marcado de los miembros con rizomelia extrema, extremidades extendidas y separadas del tronco, los muslos en abducción y en rotación externa, pliegues cutáneos sobrantes y manos anchas con dedos cortos. Llamó la atención la ausencia de surco entre los glúteos, el ano atrésico y los genitales externos femeninos, algo ambiguos (Figuras 1 y 2)

**Figura 1:** Obsérvense características clínicas del feto con Enanismo Tanatofórico



**Figura 2:** Obsérvese dorso del feto con Enanismo Tanatofórico



Por técnicas radiológicas se observó un macrocráneo sin deformidad en hoja de trébol, el tórax estrecho y displásico, con costillas cortas y aplanamiento de los cuerpos vertebrales, espacio discal intervertebral relativamente ancho y estrechamiento caudal del conducto vertebral. Pelvis cuadrada con una pequeña escotadura ciática y el techo del acetábulo horizontalizado. Las extremidades globalmente acortadas, con predominio proximal (rizomelia) y deformidad del fémur en "receptor telefónico". (Figura 3)

**Figura 3:** Obsérvense características radiológicas del feto con Enanismo Tanatofórico



Con estos hallazgos y la revisión con la literatura disponible, se llegó a la conclusión diagnóstica de Enanismo Tanatofórico, previo diagnóstico diferencial con otras Osteocondrodisplasias letales como: Fibrocondrogénesis, Enanismos de Costillas Cortas con Polidactilia y Atelosteogénesis, entre otros.<sup>18</sup>

De acuerdo a la historia familiar, se considera un caso de una nueva mutación dominante, con un riesgo de recurrencia bajo, aunque no se descarta la posibilidad del mosaicismo gonadal.

Este es el primer caso documentado de diagnóstico prenatal de Displasia Tanatofórica en los 24 años de existencia del Servicio Territorial de Genética del Este de la Habana, en Güines, actualmente Provincia Mayabeque. La prevalencia estimada en Cuba para este síndrome es de 0,09 por cada 10.000 nacimientos,<sup>19</sup> por lo cual consideramos de valor la publicación de este caso.

### Referencias bibliográficas

1. Bermejo Sánchez E, Martínez Frías ML. Aspectos clínico - epidemiológicos. Boletín del ECEMC. Revista de Dismorfología y Epidemiología. 2002; Serie V(1):14-26.
2. Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Wilking JD, Lachman RS et al. Thanathophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. Nat Genet. 1995;9:321-328.
3. Corsello G, Maresi E, Rossi C, Giuffré L, Cittadini E. Thanatophoric dysplasia in monozygotic twins discordant for cloverleaf skull: prenatal diagnosis, clinical and pathological findings. Am J Med Genet. 1992;42: 122-126.

4. Rouse GA, Filly RA, Toomey F, Grube GL. Short-limb skeletal dysplasias: evaluation of the fetal spine with sonography and radiography. *Radiology*. 1990;174:177-180.
5. Legeai-Mallet L, Benoist-Lasselin C, Delezoide AL, Munnich A, Bonaventure J. Fibroblast growth factor receptor 3 mutations promote apoptosis but do not alter chondrocyte proliferation in thanatophoric dysplasia. *J Biol Chem*. 1998;273:13007-13014.
6. Hilbert M, Hilbert K, Spranger J, Wildhart G, Winterpacht A, Wuchner C et al. Hypochondroplasia, achondroplasia, and thanatophoric dysplasia caused by mutations of the fibroblast growth-factor-receptor-3-gene (FGFR3). *Monatsschr Kinderheilkd*. 1998;146:687-694.
7. Bonaventure J, Rousseau F, Legeai-Mallet L, Le Merrer M, Munnich A, Maroteaux P. Common mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR 3) gene account for achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dwarfism. *Am J Med Genet*. 1996;63:148-154.
8. Hersh JH, Yen FF, Peiper SC, Barch MJ, Yacoobs OA, Voss DH et al. De novo 1:10 balanced traslocation in an infant with thanatophoric dysplasia: a clue to the locus of the candidate gene. *Am J Med Genet*. 1995;32:293-295.
9. Brenner RE, Nerlich A, Terinde R, Bartmann P. In vitro studies on clonal growth of chondrocytes in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet*. 1996;63:401-405.
10. Nerlich AG, Freisinger P, Bonaventure J. Radiological and histological variants of thanatophoric dysplasia are associated with common mutations in FGFR-3. *Am J Med Genet*. 1996;63:155-160.
11. Coulter CL, Leech RW, Brumback RA, Schaefer GB. Cerebral abnormalities in thanatophoric dysplasia. *Child Nerv Syst*. 1991;7:21-26.
12. Escrivá Tomás P, Clemente Yago F, López Peña LF et al. Enanismos letales: tres entidades diferentes. *An Esp Pediatr*. 1991;34:305-309.
13. Fajardo Carmona AV, Pascual Castroviejo I. Cráneo en hoja de trébol. Presentación de cuatro casos. *An Esp Pediatr*. 1976;9:105-110.
14. Ureta Huertos A, Gómez Castillo E, Alonso Martín JA, Jiménez Gutiérrez M, Fernández Espino R. Enanismo tanatóforo. Presentación de un caso. *An Esp Pediatr*. 1977;10:215-222.
15. Gun WS, Hsu TT, Chang SY, Chang JC, Huang CC. Second trimester diagnosis of thanatophoric dysplasia. *Chang Keng I Hsueh*. 1996;19: 258-263.
16. Todros T, Sciarrone A, Voglino G, Botta G, Camera G. Prenatal diagnosis of thanathoforic dysplasia at the 20 th week of pregnancy using ultrasonography. *Pathologica*. 1995;87:723-725.
17. Thanatophoric dwarfism in twin pregnancy. *An Esp Pediatr*. 2000;52: 191-194.
18. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
19. Pérez MT. Datos del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC). Centro Nacional de Genética Médica. Comunicación Personal