

# DISPLASIA TANATOFÓRICA: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

## *THANATOPHORIC DISPLASIA: REGARDING A CLINIC CASE*

(Entregado 18/02/2015 – Revisado 05/10/2015)

### MARÍA FERNANDA MORALES CARRASCO

Médica General, Graduada en la Universidad Central del Ecuador 2007. Diplomado en Administración de los Servicios de Salud de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes 2008. Especialista en Ginecología y Obstetricia graduada en la Universidad Central del Ecuador 2012. Actualmente Médica Tratante Devengante de Beca del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Básico Shushufindi. Sucumbíos.

### ESTIWARD MAURICIO VELASCO JACOME

Doctor en Medicina y Cirugía en la Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas 2006. Diplomado Superior en Salud Familiar y Comunitaria, Universidad Central del Ecuador 2010. Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad Central del Ecuador, Instituto Superior de Postgrado 2012. Actualmente Médico Tratante del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Luis Gabriel Dávila Tulcán.

### KLEVER PATRICIO MORENO PONCE

Médico General por la Universidad Central del Ecuador, Quito año 2011. Coordinador de Hospitalización del Hospital Básico de San Gabriel año 2012 – 2013. Actualmente Médico Residente de Ginecología – Obstetricia y Colaborador del Departamento de Radiodiagnóstico e Imagen del Hospital Luis Gabriel Dávila. Tulcán.

### “Hospital Luis G. Dávila”

[mafer\\_moca@yahoo.es](mailto:mafer_moca@yahoo.es)

[tiwy\\_vj27@hotmail.com](mailto:tiwy_vj27@hotmail.com)

[patriciomoreno123@hotmail.com](mailto:patriciomoreno123@hotmail.com)

SALUD

## RESUMEN

*La displasia Tanatofónica es una displasia esquelética esporádica, letal en el período neonatal, ocurre en 1 por 10000 a 35000 nacidos vivos. El término se deriva de la palabra griega thanatophorus, que significa “traer la muerte”. Las características de ésta incluyen un acortamiento severo de las extremidades inferiores, una longitud de tronco normal, tórax estrecho, costillas cortas, pulmones subdesarrollados, macrocefalia con frente amplia y ojos prominentes.*

*Existen dos subtipos clínicamente definidos: el tipo I, caracterizado por una forma normal del cráneo y un fémur curvo que se asemeja a un auricular telefónico. El tipo II se asocia con cráneo en forma de trébol y fémur recto. Es una patología autosómica dominante, se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), que ha sido asignado al cromosoma 4p 16.3.*

*Se presenta el caso de en una paciente de 23 años, tercera gesta, dos abortos anteriores, con diagnóstico de embarazo de 29 semanas y un diagnóstico ecográfico de displasia tanatofónica que acude al Servicio de Patología Obstétrica del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora para recibir asesoría prenatal y definir una conducta terapéutica.*

**Palabras Clave:** *displasia tanatofónica, Factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3)*

## ABSTRACT

*Thanatophoric Dysplasia is a sporadic and lethal skeletal dysplasia, in the neonatal period, occurring in 1 per 10,000-35,000 live births. The term derives from the Greek word thanatophorus, which means “to bring death.” The features of this include a severe shortening of the lower limbs, normal trunk length, narrow thorax, short ribs, underdeveloped lungs, macrocephaly with prominent eyes and broad face.*

*There are two clinically defined subtypes: type I, characterized by normal-shaped skull and a femur that is curved like a telephone receiver. Type II is associated with a cloverleaf-shaped skull and straight femurs. It is an autosomal dominant disorder; is due to mutations in the gene encoding the receptor 3 fibroblast growth factor gene (FGFR3), which has been mapped to chromosome 4p16.3.*

*This clinical case is about a patient of 23 years old, with three pregnancies, two abortions prior; to diagnosis of 29 weeks of pregnancy and ultrasound diagnosis of Thanatophoric dysplasia, go to the Pathology Obstetric of “Isidro Ayora” Gynecologic-Obstetric Hospital for counseling prenatal and define a therapeutic.*

**KeyWords:** *Thanatophoric dysplasia, fibroblast growth factor (FGFR3)*

SALUD

## INTRODUCCIÓN

Los términos displasias esqueléticas, displasias óseas y osteocondrodisplasias se refieren a un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de trastornos del desarrollo y crecimiento esquelético. Se calcula una prevalencia de aproximadamente 1 de cada 4000 nacimientos. Se dividen en *osteodisplasias* representadas por la osteogénesis imperfecta y *condrodisplasias* (mutaciones en genes esenciales para el desarrollo y crecimiento esquelético). Las manifestaciones clínicas pueden limitarse al esqueleto, pero en la mayoría de los casos están afectados tejidos extraesqueléticos. El International Working Group on Bone Dysplasias (Grupo Internacional de trabajo sobre Displasias óseas) ha asignado un nombre y ha clasificado a los trastornos según la causa genética cuando se conoce o, si es desconocida, según las similitudes entre las manifestaciones clínicas y radiológicas, que a menudo implican una patogenia y una base genética común (tabla 1) (Behrman 2004; Clavelli 2003).

La displasia tanatofónica (DT) o enanismo tanatofórico, es la más común de las displasias esqueléticas letales, con una frecuencia muy variable que puede ir desde menos de 1 por 10.000 a 1 por 40.000 nacidos vivos, por ende el riesgo de recurrencia es de 0,2%. (Cavelli 2003; INCCDB 2008). Los afectados mueren por lo general poco después del nacimiento y la muerte es a menudo secundaria a la hipoplasia pulmonar causada por la pequeña cavidad torácica o estenosis del foramen magnum y la consiguiente falta de control respiratorio. Fue diagnosticada por primera vez por Maroteaux en 1967. Las características de ésta incluyen un acortamiento severo de las extremidades inferiores, una longitud de tronco normal, tórax estrecho, cuerpos vertebrales aplanados, costillas cortas, pulmones subdesarrollados, piel redundante, macrocefalia con frente amplia y ojos prominentes, hipertelorismo y el puente nasal deprimido (Carter 2007; Sahinoglu 2003; Carrera 2008).

Las radiografías del esqueleto permiten diferenciar dos formas ligeramente distintas denominadas DT I y DT II. En la forma más frecuente, DT I, las radiografías muestran un cráneo grande con una base craneal pequeña, un adelgazamiento y aplanamiento notable de los cuerpos vertebrales que se ve mejor en la proyección lateral, costillas muy cortas, hipoplasia grave de los huesos pélvicos y huesos tubulares muy cortos y arqueados con metáfisis ensanchadas. Los fémures son curvos y con forma de auricular de teléfono. La DT II difiere principalmente en el cráneo que tiene forma de un trébol “cloverleaf” (debido a cierre prematuro de las suturas coronal y lambdoidea, un defecto en el desarrollo de la base del cráneo con sinostosis secundaria o por un desorden primario del desarrollo del cerebro con deformidad secundaria del cráneo) y los fémures son más largos y rectos (Giraldo 2007; Behrman 2004; Carter 2007).

Es una patología autosómica dominante, se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), que ha sido asignado al cromosoma 4p 16.3. (Carter 2007; OMIM 2009, Centeno 2000). Los factores de crecimiento fibroblásticos son una

familia de factores de crecimiento polipéptidos involucrados en una gran variedad de actividades, entre ellas mitogénesis, la angiogénesis y la cicatrización de las heridas (OMIM 2009; Oman 2003).

Contienen un dominio extracelular 2 o 3 inmunoglobulina (Ig)-ligando, un dominio transmembrana y un dominio tirosin-quinasa citoplasmática (OMIM 2009). El gen FGFR3 induce la homodimerización, así como heterodimerización, que resulta en la activación de la tirosina cinasa y potencia la función muchos efectos sobre el crecimiento celular y diferenciación (Carter 2007; Mancilla 2003).

El FGFR3 es un regulador negativo del crecimiento óseo, las mutaciones envían señales dentro de las células del cartílago (condrocitos), lo que conduce a la desorganización generalizada de la osificación endocondral en la placa de crecimiento óseo (Liboi 2004).

Las mutaciones del fenotipo DT I planifican principalmente dos regiones en el dominio extracelular del receptor, donde sustituye los residuos cisteína por otros aminoácidos. Se cree que los residuos de cisteína libre forman puentes disulfuro que promueven la dimerización de las moléculas de los receptores, lo que conduce a la activación y transmisión de la señal. El fenotipo clínico DT II se asocia a mutaciones que planifican el codón 650 del FGFR3, lo que provoca la sustitución del ácido glutámico por lisina. Esto despierta la actividad de la cinasa de tirosina de un receptor que transmite señales a las vías intracelulares (Behrman 2004).

La DT I y la DT II representan nuevas mutaciones de padres normales. El riesgo de recidiva es bajo. Se ofrece diagnóstico prenatal a los padres para embarazos venideros por que los codones mutados en la DT son mutables por razones desconocidas y por el riesgo de mosaicismo de las células germinales (Behrman 2004).

En cuanto al diagnóstico prenatal, éste puede realizarse mediante ecografía en dos dimensiones, que revelará extremidades cortas y tórax pequeño (Chávez 2008). La ecografía prenatal en el segundo trimestre no sólo confirma el diagnóstico, sino también la diferencia del grupo no letal de displasias. El ultrasonido tridimensional es capaz de visualizar más claramente los pliegues de piel redundante, las anomalías físicas y craneofaciales (Verma 2007).

También es posible hacer un diagnóstico molecular en etapas tempranas del embarazo, el análisis se realiza con amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas, en donde se evidencian alteraciones del gen FGFR3 (Sahinoglu 2003), ( Padilla 2005). Con estos estudios se puede determinar el pronóstico y la conducta más apropiada a seguir.

Aunque el fémur con forma de auricular telefónico es característico de DT, a veces la ecografía no puede demostrar este hecho, debido a la postura del feto o el ángulo de posición. En este sentido, la Tomografía Computarizada (TAC) helicoidal en 3-D es un útil complemento en la captura de imágenes específicas de anomalías esqueléticas.

Actualmente se han publicado sólo tres informes en los que se hizo un diagnóstico prenatal con TAC 3-D. Aunque el riesgo de irradiación siempre debe ser balanceado frente a la información que provee este examen, dosis de 100 mGy no implican ningún riesgo para el feto (Tsutsumi 2008).

Existen criterios para el diagnóstico postnatal dentro de los cuales están los clínicos, morfológicos, radiológicos e histopatológicos (Chávez 2008).

Los criterios morfológicos que caracterizan a la DT incluyen cabeza grande con prominencia frontal, depresión nasal en puente, tronco relativamente normal, tórax estrecho en forma de campana, severo acortamiento rizomélico de las 4 extremidades y pulmones hipoplásicos, debido a la estrechez de la cavidad torácica.

Criterios histopatológicos consisten en un importante retardo en la maduración y desorganización de la zona de crecimiento de los huesos largos, que por sí solos son hallazgos inespecíficos que pueden presentarse también en otros tipos de osteocondrodisplasias (Chávez 2008).

Radiológicamente se puede observar aplanamiento de los cuerpos vertebrales, aumento de los espacios intervertebrales, acortamiento de los huesos largos de las extremidades. Si se logra supervivencia a corto plazo se pueden realizar estudios neurológicos que evidencian ventriculomegalia, hipoplasia de la fosa posterior, malformación del hipocampo, heteropatías neuronales (Sahinoglu 2003; Verma 2007).

El diagnóstico diferencial de la DT se debe realizar con acondrogénesis, acondroplasia, distrofia torácica asfixiante (Síndrome de Jeune), hipofosfatemia congénita, osteogénesis imperfecta, síndrome de costillas cortas y polidactilia letal (Carter 2007; Benacerraf, 2007).

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 23 años, cursando su tercera gesta, como antecedentes gineco-obstétricos presenta dos abortos anteriores, el primero a las 8 semanas y el segundo a las 14 semanas, aparentemente no hubo malformaciones fenotípicas en estos productos, pero no se realizó estudios histopatológicos ni genéticos. Acude con un diagnóstico de embarazo de 29 semanas por fecha de última menstruación, se realiza una ecografía en el Servicio de Ultrasonografía del Hospital Gineco Obstétrico “Isidro Ayora” y reporta la presencia de un feto único con miembros cortos, xifoescoliosis, edema nucal que se relaciona con displasia tanatofónica.

Con este antecedente se da asesoramiento prenatal a la pareja, quienes luego de ello deciden la interrupción terapéutica del embarazo. Se produce el parto de un feto masculino con displasia tanatofónica, que fallece al minuto del nacimiento debido a su patología. Se toman muestras de sangre fetal para el estudio del cariotipo y se realiza la autopsia del producto.

El cariotipo muestra un producto masculino 46 XY, debido a la falta de recursos económicos no se pueden realizar otros exámenes genéticos. En la autopsia se evidencia

un acortamiento severo de las extremidades inferiores, una longitud de tronco normal con cifoescoliosis (figura 1), tórax estrecho, costillas cortas, pulmones subdesarrollados, pterigium colli (cuello alado), frente amplia, hipertelorismo y el puente nasal deprimido (figura 2 ), que sugiere el diagnóstico de DT.

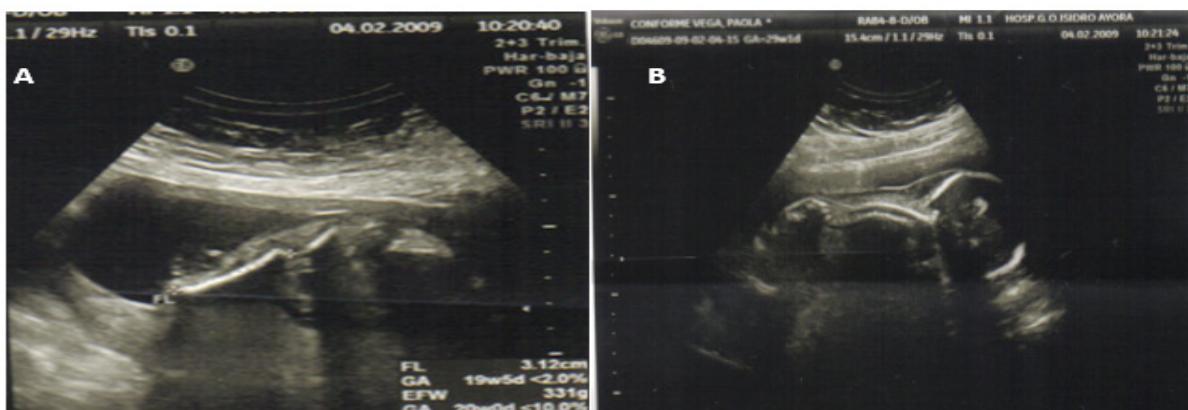


Figura 1 .Se observa fémur severamente acortado (A), columna vertebral presenta cifoescoliosis (B).

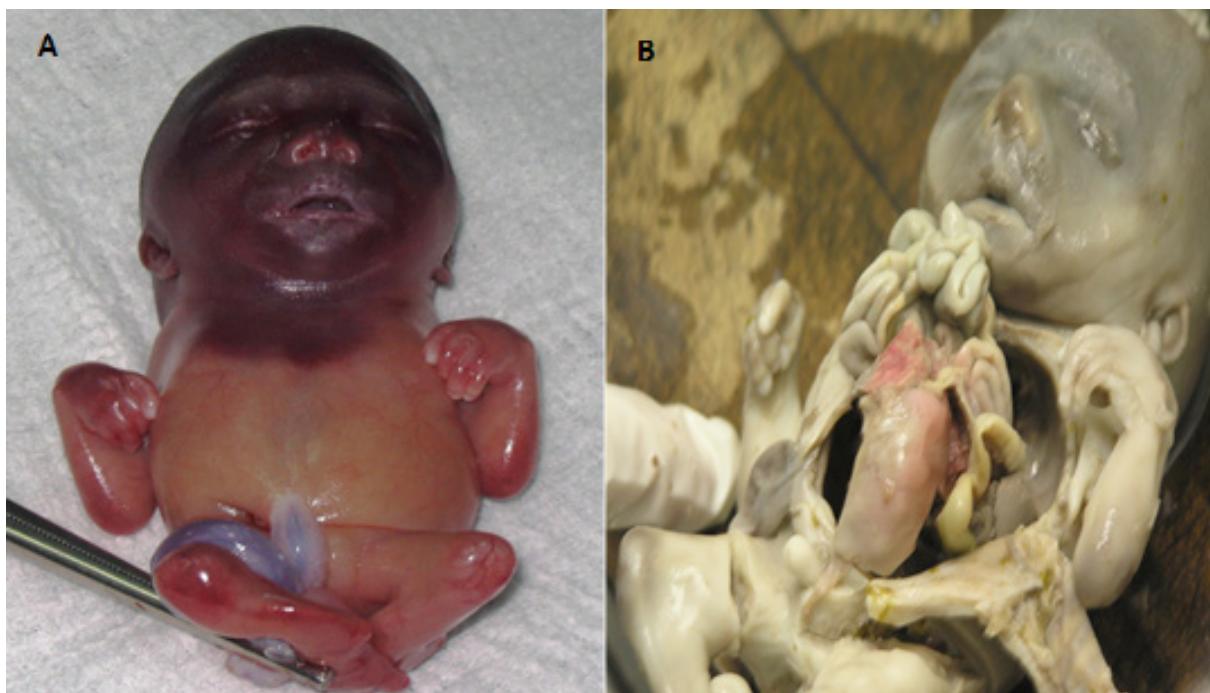


Figura 2. Obsérvese el acortamiento severo de las extremidades inferiores, una longitud de tronco normal, tórax estrecho, cuello alado (A), frente amplia, hipertelorismo y el puente nasal deprimido (B).

## DISCUSIÓN

Al realizar una ecografía obstétrica, existe la posibilidad de enfrentarnos a una displasia esquelética y por esta razón la evaluación detallada de la anatomía fetal es una parte integrante del examen. Una recomendación importante es confirmar la edad gestacional antes de realizar el barrido ecográfico, dado que si la amenorrea no es confiable, se debe establecer de acuerdo a la ecografía del primer trimestre y de allí en adelante no cambiarla (Machado, Bonilla, Raga, Bonilla, Machado, Osborne 2001). Cuando ya existe la sospecha de que el feto presenta esta patología es conveniente realizar un estudio de morfología fetal, con una ecografía en la semana 22, así sea normal, no descarta su presencia posterior, pues recordemos que el acortamiento de los huesos largos sólo ocurren en esta última entidad, después de las 24 semanas de gestación. Es posible también hacer estudios dirigidos para confirmar esta patología como un ultrasonido tridimensional, el cual proporciona una mayor información en estos desórdenes y así determinar la conducta más apropiada a seguir (Byrne 2005) .

El diagnóstico de DT se establece en base a la suma de los criterios clínicos, morfológicos, radiológicos e histopatológicos. Y los análisis genéticos moleculares se pueden utilizar para determinar la existencia de mutaciones en FGFR3 y diagnosticar de forma definitiva la DT (INCCDB 2008).

El pronóstico es malo, la muerte se produce in utero o al poco de nacer prácticamente en todos los casos. Se han registrado unos pocos casos de pacientes que han sobrevivido durante la infancia gracias a una intervención médica considerable. La muerte se debe probablemente a una insuficiencia respiratoria, a la compresión de la médula espinal o el tronco encefálico

## CONCLUSIÓN

Debido al curso letal que tiene la Displasia Tanatofórica, es primordial realizar un diagnóstico en forma precoz por medio de una adecuada valoración ultrasonográfica, siendo recomendable para quien realice ecografías obstétricas, dejar constancia de que algunas alteraciones pueden aparecer tardíamente en el embarazo o sólo pueden ser diagnosticadas con el transcurso de la gestación, y que incluso la evaluación ecográfica exhaustiva durante el segundo trimestre no permite detectar todas las malformaciones estructurales, sino hasta el tercer trimestre, cuando el grado de distorsión anatómica es suficiente para poder detectarlo mediante ecografía (Clavelli 2003).

Al detectar un feto con DT asociado a un defecto mayor o múltiples defectos que comprometan no sólo la función sino también la vida del feto, el Médico de Ginecología y Obstetricia tiene una importante responsabilidad de explicar el evento, su etiología, manejo y pronóstico fetal a los padres, para que estos tomen la decisión de continuar o caso contrario interrumpir el embarazo.

Por lo cual es imperioso formar comités de bioética prenatal los cuales deben estar constituidos por representantes tanto del área médica, social, psicología y legal, quienes facilitarán la infor-

mación el apoyo y la toma de decisiones médico-familia, teniendo como base el pluralismo de enfoques y perspectivas de la racionalidad bioética, respetado la otredad y la dignidad humana del binomio madre-hijo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Behrman, R, Kliegman, R, Jenson, H; Nelson Tratado de Pediatría; Elsevier; 17<sup>a</sup> Edición; Madrid-España; 2004; Pg. 2320-2321, 2328
2. Benacerraf BR. Ultrasound of Fetal Syndromes. 2nd.Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007.
3. Byrne JLB. Thanatophoric Dysplasia. En: Woodward P, Kennedy A, Sohaey R. Diagnostic Imaging Obstetrics. Salt Lake City: Amirs; 2005. p. 10-26 - 10-29.
4. Carrera JM, Kurjak A. Ecografía en diagnóstico prenatal. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
5. Carter, S, Gross, S; Thanatophoric Dysplasia; eMedicine Specialties; Pediatrics: Genetics and Metabolic Disease Genetics; Updated: Sep 21, 2007
6. Centeno Robles MT, Pardo Romero M, Centeno Malfaz F, Ruiz Labarga C, Beltrán Pérez AI, Del Villar Galán R. Enanismo tanatofórico en embarazo gemelar. An Esp Pediatr 2000;52:191- 4.
7. Chávez, S, Cepeda, F, Andrade, K; Osteocondrodisplasias: Displasia Tanatofónica; Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia; Vol. 15, Núm 3. Septiembre-Dicembre 2008. Pg. 273-274
8. Clavelli W. Evaluación ultrasonográfica de las alteraciones esqueléticas. En: Cafici D, Mejides A, Sepúlveda W. Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico prenatal. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2003. p. 379-410
9. Giraldo, A; Displasia Tanatofónica. Reporte de un Caso y Revisión; Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología; Vol 59 Nº 4 (349-356); 2008
10. International Nosology and Classification of Constitutional Disorders of Bone (INCCDB). 2008. Disponible en: <http://www.csmc.edu/pdf/internationalNosologyandcla.pdf>
11. Liboi, E, Lievens, P; Thanatophoric dysplasia; P.M-J; Orphanet Encyclopedia; September 2004.
12. Machado, LE, Bonilla-Musoles F, Raga F, Bonilla F, Machado F, Osborne N. Thanatophoric dysplasia: ultrasound diagnosis. Ultrasound Q 2001;17:235-43.

13. Mancilla EE, Poggy H, Repetto G, García C, Foradori A, Cattani A. Mutaciones del gen del receptor 3 del Factor de Crecimiento de Fibroblasto (FGFR3) en pacientes chilenos con talla baja idiopática, hipocondroplasia y acondroplasia. Rev Méd Chile 2003;131:1405-10
14. Oman Simsek et al.; The Catalogue for Transmission Genetics in Arabs; Centre for Arab Genomic Studies; A Division of Sheikh Hamdan Award for Medical Sciences; 2003
15. OnLine Mendelian Inheritance in Man (OMIM), **Fibroblast Growth Factor Receptor 3; FGFR3** Gene map locus 4p16.3; NCBI; Copyright © 1966-2009 Johns Hopkins University.
16. Padilla, A, Durán, M, Davies B; Displasia Tanatofónica: Revisión de los criterios de diagnóstico en 5 casos de autopsia; Revista Mexicana de Pediatría; Vol. 72, Núm. 3. Mayo-Junio. 2005; Pg. 126-132
17. Sahinoglu Z, Uludogan, M, Gurbuz, A, Karateke, A; Prenatal Diagnosis of Thanatophoric dysplasia in the second trimester: ultrasonography and other diagnostic modalities. Case Report; Arch Gynecol Obstet (2003) 269:57–61
18. Tsutsumi,S, Sawai, H, Nishimura, G, Hayasaka, K, Kurachi, H; Prenatal Diagnosis of Thanatophoric Dysplasia by 3-D Helical Computed Tomography and Genetic Analysis; Fetal Diagnosis and Therapy24:420–424; 2008.
19. Verma, A, Mohan, S, Kumar, S; Thanatophoric Dysplasia: Case Report and Review of literature, Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2007 Aug; 1(4)308-310