

CASO CLÍNICO

Diagnóstico ecográfico prenatal de displasia tanatofórica: a propósito de un caso
Prenatal diagnosis ultrasonographic thanatophoric dysplasia: report of a case

Juan Alberto Filippi¹, Mamoru Oscar Atobe²

RESUMEN

La Displasia tanatofórica es probablemente la displasia letal más común. Ocurre en aproximadamente en 0,69 por cada 10.000 nacimientos. Su etiología es posiblemente autosómica dominante y resulta de mutaciones nuevas del factor de crecimiento del receptor de los fibroblastos. La patogenia es debida a desorganización del cartílago de crecimiento con persistencia de tejido símil parenquimatoso. Es una condrodysplasia congénita letal caracterizada por el acortamiento de los miembros, hipoplasia torácica, cráneo en hoja de trébol, pliegue simiesco, fémur acortado, estrechamiento torácico, frente prominente, polo cefálico con dimensiones aumentadas aún sin ventriculomegalia y redundancia de las partes blandas. Además está asociado a polihidramnios en un 70 %. Las anomalías asociadas son hidrocefalia, anomalías renales, defecto del tabique auricular, válvula tricúspide anómala, ano imperforado y sinostosis radio cubital. Se presenta la experiencia de un caso de displasia tanatofórica que se ha podido diagnosticar con la ecografía prenatal.

Palabras claves: displasia tanatofórica, malformación fetal, diagnóstico prenatal, ecografía

ABSTRACT

Thanatophoric dysplasia is probably the most common lethal dysplasia. It occurs in about 0.69 of 10,000 births. Its etiology is dominant and autosomal probably due to new mutations from growth factor receptor fibroblasts. The pathogenesis is due to disorganization of the growth cartilage with persistence of parenchymal like tissue. It's a lethal congenital chondrodysplasia characterized by short limbs, thoracic hypoplasia, skull cloverleaf, simian crease, shortened femur, thoracic narrowing, prominent forehead, cephalic pole with increased dimension seven without ventriculomegaly, redundancy of the soft tissues. Also polyhydramnios associated with in 70% of cases. The associated anomalies are hydrocephalus, kidney abnormalities, atrial septal defect, abnormal tricuspid valve, imperforate anus which radioulnar synostosis. The present a case with thanatophoric dysplasia which has been diagnosed with prenatal ultrasound.

Keywords: Thanatophoric dysplasia, fetal malformation, prenatal diagnosis, ultrasound

1. Servicio de Ecografía. Instituto de Previsión Social de Villarrica (Villarrica del Espíritu Santo, Paraguay)

2. Centro de Estudios Especializados Ultrasonográficos (Asunción, Paraguay)

Correo electrónico: drjafilippi@hotmail.com

Artículo recibido: 18 de diciembre de 2015. Artículo aprobado: 03 marzo de 2016

INTRODUCCIÓN

El término displasia tanatofórica tiene su etimología derivada de las palabras displasia (Anomalía en el desarrollo de un tejido, de un órgano o de una parte anatómica del organismo) tanatofórica (Del griego tanhatos; que porta la muerte, vinculado con letalidad). Su Sinonimia es:enanismo tanatofórico. La Displasia Tanatofórica fue descrita por Maroteaux, Lamy y Robert en 1967¹⁻³. Es una condrodisplasia congénita letal caracterizada por el acortamiento de los miembros. Puede ser dividida en dos subtipos: Tipo I: presenta Rizomelia extrema, encorvamiento de huesos largos, fémur arqueado (enauricular de teléfono), estrechamiento torácico, polo cefálico grande pero de forma normal, frente prominente, columna con platispondilia, manos y pies normales con acortamiento de los dedos. El Tipo II: presenta típicamente huesos acortados y rectos. Cráneo en hoja de Trébol. (Resultado de la craneosinostosis que afecta a las suturas coronal y lambdoidea). Tiene una incidencia de 0,69 por cada 10.000 nacimientos^{2,3}. Con una relación masculino/femenino es de 2/1 y un riesgo de recurrencia empírica de 2%. Su etiología es posiblemente autosómica dominante y resulta de mutaciones nuevas del factor de crecimiento del receptor de los fibroblastos. La patogenia es debida a desorganización del cartílago de crecimiento con persistencia de tejido símil parenquimatoso¹⁻⁴. El diagnóstico ultrasonográfico se hace por la identificación de: acortamiento de los miembros, hipoplasia torácica, cráneo en hoja de trébol, pliegue simiesco, fémur acortado, estrechamiento torácico, frente prominente, polo cefálico con dimensiones aumentadas aun sin ventriculomegalia, redundancia de las partes blandas^{2,3,4}. Además está asociado a polihidramnios en un 70 %^{2,3}. Los movimientos fetales no afectados al principio pero disminuyen en el tercer trimestre. Existe disminución de la flexibilidad de las manos y disrelación importante entre las medidas eco biométricas de LF y el DBP^{2,3}. Algunas anomalías asociadas son: riñones en herradura, hidronefrosis, defecto del septo atrial, defecto de la válvula tricúspide, imperforación anal, sinostosis radiolunar¹⁻⁴. Los diagnósticos diferenciales se hacen con: acondrogénesis (osificación anómala de cráneo y columna, micromelia más severa, frecuente hidrops), acondroplasia homocigota (antecedentes hereditarios), acondroplasia heterocigota (tórax normal), osteogénesis Imperfecta tipo II (osificación anómala del cráneo, múltiples fracturas), Síndrome de costillas cortas y polidactilia (polidactilia), Síndrome de kleeblattscha del carpenter y apert (craneosinostosis con miembros normales), síndrome de Ellis-van Cleveld (displasia condroectodérmica)². El pronóstico es uniformemente letal. El óbito ocurre rápidamente después del nacimiento. La causa de muerte generalmente es la insuficiencia respiratoria por hipoplasia pulmonar¹⁻⁴, se han dado relatos de supervivencia por algunos meses². Se presenta la experiencia de un caso de displasia tanatofórica que se ha podido diagnosticar con la ecografía prenatal.

Descripción del caso

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 16 años de edad, nuligesta, nulípara, que acude al Servicio de Ecografía del Hospital Regional de Villarrica del Instituto de Previsión Social por remisión facultativa debido a retraso menstrual de incierta fecha última de menstruación. Al realizarle el estudio rutinario obstétrico se constatan medidas eco biométricas fetales discordantes entre las diferentes partes fetales, arrojando medidas como: DBP: 62 mm (25,3 sem), CC: 215 mm (23,4 sem), 190 mm (23,6 sem), 25 mm (17,4 sem) (Fig. 1).

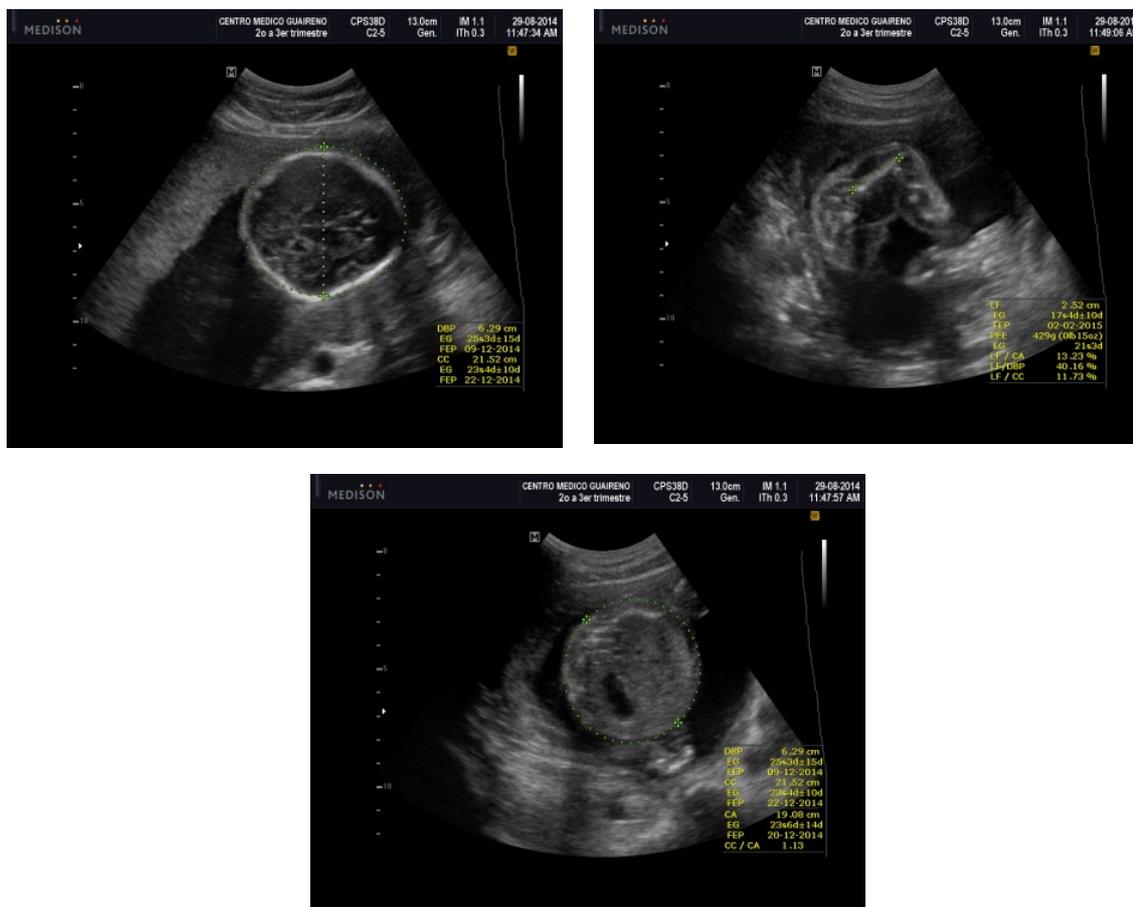


Fig. 1. Descripción ecográfica de la cabeza fetal y del fémur fetal. Nótese las ecobiometrías discordantes entre DBP, CC y CA con el LF francamente inferior a las demás medidas.

Otros hallazgos ecográficos fueron: frente prominente del feto, cráneo en forma de hoja de trébol, tórax estrecho, miembros cortos con huesos rectos, partes blandas redundantes, pliegue simiesco por lo que se llega a una sospecha de diagnóstico ecográfico de displasia esquelética (Figs. 2-7)



Fig. 2. Imagen ecográfica. Frente Prominente.



Fig. 3. Imagen ecográfica. Cráneo en hoja de trébol.



Fig. 4. Imagen ecográfica. Tórax estrecho



Fig. 5. Imagen ecográfica. Miembros acortados



Fig. 6. Imagen ecográfica. Humeros cortos rectos.



Fig. 7. Imagen ecográfica. Redundancia de partes blandas.

Evaluándose todos estos hallazgos se refuerza la sospecha ecográfica de diagnóstico ecográfico de displasia esquelética que por las características descritas corresponderían al tipo de la tanatofórica de Tipo II.

Se realizó la correspondiente comunicación de la sospecha del diagnóstico y sus implicancias a la paciente y sus familiares, brindándole un seguimiento personalizado de la evolución prenatal con el correspondiente apoyo psicológico muy necesario en estos casos.

La evolución del resto de la gestación fue relativamente buena, con la aparición de polihidramnios a partir de las 30 semanas, llegándose al término del embarazo. Se remitió a la paciente al Servicio de Obstetricia del Hospital Central del IPS en Asunción, Paraguay, previa comunicación del caso a los encargados de la Sala de Alto Riesgo, programándose el nacimiento por cesárea a las 39 semanas de evolución, con el nacimiento de un recién nacido vivo de sexo masculino, con 3.400 g. con evidente dificultad respiratoria y aspecto físico compatible con la sospecha ecográfica de displasia esquelética, que le ocasionó la muerte neonatal a los 5 minutos de producirse el nacimiento. Se logró tomar imágenes fotográficas y radiográficas del recién nacido confirmándose el acortamiento de los huesos de las costillas y sus miembros (Fig. 8-9).



Fig. 8. Imagen fotográfica. Recién nacido con miembros acortados.



Fig. 9. Imagen radiográfica del recién nacido: costillas y huesos

DISCUSION

La displasia tanatofórica es una forma letal de enanismo, en la que la muerte ocurre generalmente en el período perinatal, debido a la insuficiencia respiratoria¹⁻⁷ al igual que el paciente descrito en este artículo. Es una enfermedad potencialmente diagnosticada durante el embarazo¹⁻⁷ y en este caso, las características determinadas en la exploración fetal permitieron el reconocimiento.

De acuerdo con la literatura, algunos de los resultados se pueden encontrar temprano, en el primer trimestre, como el acortamiento de un hueso largo y el aumento de la translucencia nucal (probablemente como resultado de la compresión del flujo vascular debido al pecho estrecho). Este último incluso puede ser la única anomalía encontrada en esta etapa del embarazo⁸. A su vez, las alteraciones identificadas en los ultrasonidos en el segundo y tercer trimestres del embarazo incluyen: polihidramnios, crecimiento deficiente en la longitud de las extremidades inferiores al percentil 5,

Cráneo en forma de hoja de trébol y/o macrocefalia, ventriculomegalia, encefalocele, cavidad torácica estrecha con costillas cortas, platispondilia y fémures curvos¹⁻⁶. Más recientemente, el uso de ultrasonidos en tres dimensiones ha ayudado a reconocer los hallazgos faciales de displasia tanatofórica⁹. En casos sospechosos o en caso de duda, todavía existe la posibilidad de hacer el diagnóstico molecular basado en material obtenido por amniocentesis o muestreo de sangre fetal⁹.

Al examinar al paciente al nacer, por lo general se observa hipotonía, macrocefalia, amplia fontanela anterior, abombamiento frontal, cara plana con ojos saltones y puente nasal bajo, tórax estrecho, con costillas cortas, abdomen protuberante, marcado acortamiento de las extremidades (micromelia) con pliegues cutáneos redundantes, manos en tridente (braquidáctil) y fémures cortos¹⁻⁷. Por otro lado, los rayos X por lo general muestran cráneo en formato de hoja de trébol, platispondilia, el acortamiento de miembros orhizomelia por irregularidad en la metafisis de los huesos largos sobre todo el fémur y anomalías del sistema nervioso central tales como malformación del lóbulo temporal, hidrocefalia, hipoplasia del tallo cerebral, trastornos de la migración neuronal y foramen magno pequeño con la consiguiente compresión del tronco cerebral¹⁻⁷.

Langer et al y Norman et al subdividen la displasia tanatofórica en los tipos I y II, con base en los hallazgos clínicos y radiológicos. En el tipo I, la micromelia con fémures cortos y curvos (con el aspecto característico del auricular del teléfono) es característica, es poco frecuente el formato de hoja de trébol cráneo. El tipo II, a su vez, presenta micromelia con fémures rectos y relativamente cortos, y el cráneo en forma de hoja de trébol está siempre presente^{1-7,10}. Por lo tanto, de acuerdo con los hallazgos de la ecografía fetal, así como las características clínicas y radiológicas de nuestro paciente, podemos confirmar el diagnóstico de displasia tanatofórica tipo II.

Otras displasias o enfermedades que afectan el esqueleto pueden tener durante el período fetal, hallazgos ecográficos similares a los de la displasia tanatofórica. Sin embargo, algunos parámetros pueden ayudar en el diagnóstico diferencial, como la mineralización ósea, el número de dedos, el movimiento fetal, la longitud torácica y la presencia de fracturas, la curvatura ósea y las anomalías asociadas. Un hallazgo considerado característico de displasia tanatofórica es el acortamiento de los huesos largos, y la medida del fémur puede ayudar a diferenciar con otras osteocondrodisplasias. En los casos con displasia tanatofórica, el fémur tiene 40 a 70% del tamaño esperado para la edad gestacional. En la acondroplasia, el principal diagnóstico diferencial, el acortamiento del hueso no es tan evidente. La longitud del fémur por lo general se reduce a 80% de lo esperado para la edad gestacional^{6,7}. Además, la longitud fetal y el pecho pueden ser normales en el segundo trimestre del embarazo^{6,7}. La acondrogénesis, a su vez, es la displasia esquelética en la que la longitud del hueso está más gravemente afectada. En la mayoría de los casos, la longitud del fémur es menos de 40% esperado para la edad gestacional^{5,6,7}. Otra característica es que la calcificación de los huesos es deficiente en el cráneo, los cuerpos vertebrales y pelvis. Sin embargo, el tórax es estrecho y corto y con frecuencia hay polihidramnios como en la displasia tanatofórica^{9,10}. En hipofosfatasa, la desmineralización ósea y la ausencia de calcificación del cráneo son característicos mientras que los miembros se presentan acortados de manera leve a moderada. También puede haber presencia de fracturas. Otros síndromes que deben considerarse en el diagnóstico diferencial incluyen hipocondroplasia, la displasia campomélica, los cuatro tipos de osteogénesis imperfecta y los síndromes de las costillas y polidactilia^{11,12,13}.

La importancia del diagnóstico intrauterino de la displasia tanatofórica radica en el hecho de que permite un comportamiento más adecuado y ayuda en el diagnóstico diferencial, por ejemplo, con otras displasias óseas tales como la acondroplasia, que tiene un buen pronóstico. En países como Paraguay, donde no se legalizó el aborto, este diagnóstico determina una gestión perinatal más apropiada, ya que los bebés con displasia tanatofórica a menudo tienen insuficiencia respiratoria. También permite la declaración de apoyo psicológico a los padres durante el embarazo y prepararlos para el desenlace final, ya que la mortalidad es alta. En la literatura, hay reportes de niños que han sobrevivido un par de años, pero dependían de la ventilación mecánica, tenía un retraso significativo

de crecimiento y retraso en el desarrollo, y no alcanzaron la edad de reproducción^{14,15}. Estos son factores importantes que limitan la calidad de vida de los pacientes; por lo que hay cuestiones éticas relacionadas con el manejo clínico más adecuado para este tipo de situaciones. Ribeiro por ejemplo, describe un caso de displasia tanatofórica diagnosticada después del parto, en el que el equipo junto con la familia y el Consejo de Ética del hospital, decidieron no llevar a cabo la asistencia respiratoria debido al hecho de que el paciente era portador de enfermedad genética letal. El niño evolucionó de acuerdo con el curso natural de la enfermedad y murió después de 59 días de vida por insuficiencia respiratoria¹⁵.

Otro punto importante se refiere a la orientación genética, pues otras displasias óseas que son parte del diagnóstico diferencial de la displasia tanatofórica, como hipofosfatasa y acondrogénesis, tienen diferentes patrones de herencia y por lo tanto los riesgos de recurrencia pueden ser diferentes. La displasia tanatofórica es una enfermedad autosómica dominante. Sin embargo, la mayoría de los nuevos casos se producen por mutación (de nuevo), o los padres de la paciente no se ven afectados¹⁴. Hyland et al reportaron el caso de un paciente con displasia esquelética tanatofórica diferente asociado con hiperplasia epidérmica y displasia, y lleva la mutación R248C missense en FGFR3 en mosaico¹⁶. Los fenotipos atenuados para este paciente pueden deberse a diferentes niveles de mosaicismo a una mutación idéntica en FGFR3. Como resultado de mosaicismo presunta línea germinal de la madre, el hijo engendrado puede llevar a la mutación R248C en todas sus células y por lo tanto verse seriamente afectada, manifestando displasia tanatofórica tipo I. Sin embargo, estos casos son poco frecuentes. El riesgo de recurrencia durante un par de padres normales con un niño con displasia tanatofórica es alrededor del 2%¹⁻⁵.

La ecografía fetal es un método no invasivo para diagnosticar muchas displasias óseas, incluyendo la tanatofórica. En los informes de países vecinos como el Brasil¹⁵, la mayoría de los diagnósticos se produjo entre el segundo y tercer trimestre del embarazo, como en este caso. Sin embargo, estudios tales como Chen et al muestran que tal diagnóstico puede realizarse antes, al final del primer trimestre del embarazo (entre 12 y 14 semanas de gestación)¹⁷. El advenimiento de la ecografía tridimensional, además de ampliar la capacidad de visualizar anomalías estructurales en el feto, permite la toma de decisiones tempranas⁹. Por otro lado, en pequeños fetos, los hallazgos tales como fémures curvos con formato de auricular de teléfono pueden no ser evidentes aún antes de las 20 semanas de gestación, haciendo difícil el diagnóstico. Autores sostienen en estos casos el uso de métodos complementarios de diagnóstico, tales como las pruebas de genética molecular^{9,18}. Sin embargo, por el momento, estos no son fácilmente disponibles en los países en desarrollo. Además, para algunos casos, hay una necesidad de realizar más de un tipo de análisis.

Por lo tanto, teniendo en cuenta las pruebas que actualmente se realizan en nuestro país, en especial los proporcionados por el Sistema Nacional de Salud, vale la pena mencionar la importancia de la ecografía fetal en la rutina prenatal. Cuando se realiza por profesionales experimentados con un buen equipo, el examen puede detectar una serie de anomalías fetales, como la displasia tanatofórica y permitir adoptar conductas apropiadas y de ser posible elegir el tratamiento más apropiado en otros casos. He ahí la importancia del diagnóstico prenatal.

REFERENCIAS

1. Cafici D, Mejides A, Sepulveda W, editores. Ultrasonografía en obstetricia y diagnóstico prenatal. Buenos Aires, 2003. 692 p.
2. Pastore AR. Ultrasonografía en ginecología y obstetricia. 2ª ed. Venezuela: Amolca, 2012. p. 546-547.
3. Goncalves LF, Kusanovic JP, Gotsch F, Espinoza J, Romero R. Sistema musculo esquelético fetal Callen PW. Ecografía en obstetricia y ginecología. 5ª ed. Barcelona: Elsevier Masson, 2009. p. 450.
4. Nyberg DA, Mahony BS, Petrurios DH. Diagnostic ultrasound of fetal anomalies: text and atlas. Chicago: Mosby. 2008. p. 778.

5. Nyberg DA, Petrorius DH, McGahan JP, Pilu G. Ecografía en malformaciones fetales. Venezuela: Marban. 2008. p. 918
6. Hartz PA. Fibroblast growth factor receptor 3; FGFR3: other entities represented in this entry: FGFR3/TACC3 fusion gene, included: Johns Hopkins University. Available from: <http://omim.org/entry/134934>
7. Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(18):2385-9.
8. De Biasio P, Ichim IB, Scarso E, Baldi M, Barban A, Venturini PL. Thanatophoric dysplasia type I presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Prenat Diagn* 2005;25(5):426-28.
9. Wong HS, Kidd A, Zuccollo J, Tuohy J, Strand L, Tait J, et al. A case of thanatophoric dysplasia: the early prenatal 2D and 3D sonographic findings and molecular confirmation of diagnosis. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24(1):71-3.
10. Machado LE, Bonilla-Musoles F, Raga F, Bonilla FJr, Machado F, Osborne NG. Thanatophoric dysplasia: ultrasound diagnosis. *Ultrasound*. 2001;17(4):235-43.
11. Kölbl N, Sobetzko D, Ersch J, Stallmach T, Eich G, Huch R, et al. Diagnosis of skeletal dysplasia by multidisciplinary assessment: a report of two cases of thanatophoric dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(1):92-8.
12. Noronha L, Prevedello LM, Maggio EM, Serapiao MJ, Torres LF. Thanatophoric dysplasia: report of 2 cases with neuropathological study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(1):133-7.
13. Li D, Liao C, Ma X, Li Q, Tang X. Thanatophoric dysplasia type 2 with encephalocele during the second trimester. *Am J Med Genet A*. 2006;140(13):1476-7.
14. Sahinoglu Z, Uludogan M, Gurbuz A, Karateke A. Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia in the second trimester: ultrasonography and other diagnostic modalities. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269(1):57-61.
15. Ribeiro EM. Displasia tanatofórica. *Pediatrics (São Paulo)* 2004;26(2):120-123.
16. Hyland VJ, Robertson SP, Flanagan S, Savarirayan R, Roscioli T, Masel J, et al. Somatic and germline mosaicism for a R248C missense mutation in FGFR3, resulting in a skeletal dysplasia distinct from thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet A*. 2003;120A(2):157-68
17. Chen CP, Chern SR, Shih JC, Wang W, Yeh LF, Chang TY, et al. Prenatal diagnosis and genetic analysis of type I and type II thanatophoric dysplasia. *Prenat Diagn*. 2001;21(2):89-95.
18. De Biasio P, Prefumo F, Baffico M, Baldi M, Priolo M, Lerone M, et al. Sonographic and molecular diagnosis of thanatophoric dysplasia type I at 18 weeks of gestation. *Prenat Diagn*. 2000;20(10):835-7.