

## REPORTE DE UN CASO DE DISPLASIA TANATOFÓRICA

Franklin R. Correa Prieto<sup>1,2</sup>, Esmelda Montalbán Sandoval<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina Humana. Universidad Cesar Vallejo.

<sup>2</sup> SOCIEMUCV-Piura

<sup>3</sup> Médico Especialista en Infectología

CIMEL 2011; 16(2):96-98

### RESUMEN

**Introducción:** Las displasias esqueléticas son patologías raras, que se han clasificado en 37 grupos y 372 subgrupos, según la nosología y clasificación de los desórdenes esqueléticos genéticos. **Caso Clínico:** Mujer de cuatro meses de edad presenta dificultad respiratoria severa, macrocefalia, fontanelas amplias, Craneosinostosis multisutural del tipo craneo en trébol, hígado a 4 cm debajo del reborde costal derecho, extremidades superiores e inferiores acortadas, rizomelia (brazos – muslos), mesomelia (antebrazos – piernas), acromelia (manos – pies). **Discusión:** El factor de riesgo para este síndrome, es la edad avanzada del padre, el cual no presenta la paciente; sin embargo, ser hijo de una madre mayor a 46 años, implica un riesgo para el feto, predisponiéndole a malformaciones congénitas. El periodo de vida máximo reportado es de 150 días, coincidiendo con el pronóstico de esta paciente; debido a sus complicaciones cardio-respiratorias severas. Las manifestaciones clínicas incluyen sus anomalías esqueléticas y la dificultad respiratoria severa debido a una caja torácica severamente restrictiva, siendo esta la causa de muerte temprana.

**Palabras Clave:** Displasia Tanatofórica, Condrogénesis.

### A CASE REPORT OF THANATOFORIC DYSPLASIA

#### ABSTRACT

**Introduction:** The skeletal dysplasias are rare diseases that have been classified into 37 groups and 372 subgroups, according to the nosology and classification of genetic skeletal disorders. **Case Report:** Woman four months severe difficulty breathing, macrocephaly, large fontanelles, craniosynostosis type multisutural cloverleaf skull, liver 4 cm below the right costal margin, shortened upper and lower extremities, rhizomelia (arms - thighs) mesomelia (forearms - legs), acromelia (hands - feet). **Discussion:** The risk factor for this syndrome, advanced paternal age, which does not present the patient, but the son of a mother more than 46 years, involves a risk to the fetus, predisposing to congenital malformations. The maximum reported life span is 150 days, coinciding with the prognosis of this patient due to cardio-respiratory complications severe. Clinical manifestations include skeletal abnormalities and their severe respiratory distress due to a severely restrictive chest, this being the cause of early death. **Keywords:** Thanatophoric dysplasia, Chondrogenesis.

### INTRODUCCIÓN

Las displasias esqueléticas son patologías raras, clasificadas en 37 grupos y 372 subgrupos, según la nosología y clasificación de los desórdenes esqueléticos genéticos. El Síndrome tanatofórico, es la más frecuente condrodisplasia de carácter incompatible con la vida de fetos y neonatos, descrita por Maroteux y colaboradores en 1967 por primera vez; su etimología hace referencia a “portador de muerte”. Se estima una frecuencia de 0,122 por cada 10.000 nacimientos, siendo una anomalía relativamente rara, teniendo predominio en varones (2:1). Es característica la macrocefalia, el acortamiento de extremidades, con tórax hipoplásico. Existe un diagnóstico molecular para diversas patologías de estos grupos; sin embargo, el ultrasonido sigue siendo el método de excelencia para una aproximación diagnóstica, y seguimiento de las displasias óseas; con el objetivo de identificar el nivel de letalidad que presenta. Por técnicas de ultrasonido está bien definido el diagnóstico prenatal antes de la semana 22 de gestación; siendo su diagnóstico diferencial Intraútero con la Fibrocondrogénesis y

la Atelosteogénesis, por lo que es necesario un estudio secuencial de los huesos largos, el tórax, la columna vertebral, el cráneo, la pelvis, las manos y los pies fetales. Se observa en un 14% una deformidad craneal en forma de trébol a consecuencia del cierre precoz de las suturas coronal, lambdaoidea y escamosa. Esto permite la clasificación de la entidad patológica en dos tipos bien definidos: 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 pero muy acortados en su longitud. El Síndrome Tanatofórico presenta una herencia autosómica dominante, producida por una mutación a nivel de receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos. Se ha relacionado con otras mutaciones y translocaciones.

Se presenta el caso de un paciente femenino de cuatro meses, producto de una gestación de 39 semanas, por Fecha de Última Regla; con diagnóstico de Hipoplasia pulmonar al nacer, con pronóstico reservado.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenino de cuatro meses de edad, natural y procedente del distrito, provincia y departamento de Piura, en Perú, ingresa al Servicio de Pediatría del Hospital Santa Rosa II Piura, por presentar episodios recurrentes de vómitos post prandiales, de contenido lácteo; dificultad respiratoria, con un día de evolución, de inicio insidioso y curso progresivo; se evidencia lesiones descamativas y eritematosas en el rostro, ambos brazos y tórax posterior. Se le encuentra pálida y diaforética, saturación de oxígeno 60% aire atmosférico.

La paciente era la quinta hija de un matrimonio; de madre y padre de 42 y 46 años de edad respectivamente. El embarazo fue de 39 semanas de gestación, edad gestacional poco confiable calculado por fecha de última menstruación (FUM), controlada ambulatoriamente. Nació cesárea debido a macrocefalia, polihidramnios de aproximadamente 4 litros, y de color claro, con un peso al nacer de 3200 gramos. A los 25 días de nacido presentó rinofaringitis, acudiendo al centro hospitalario donde se diagnosticó hipoplasia pulmonar planteándose síndrome tanatofórico al mes y cinco días de nacido. Nueve días después presenta broncoespasmo y laringitis aguda y a los dos meses y 22 días de nacer, presenta dificultad respiratoria. Se diagnostica neumonía y mediante ecocardiograma se documenta insuficiencia mitral severa e hipertensión pulmonar. Al examen se encontró macrocefalia, fontanelas amplias, craneosinostosis multisutural del tipo cráneo en trébol, hígado a 4 cm debajo del reborde costal derecho, extremidades superiores e inferiores acortadas, rizomelia (brazos – muslos), mesomelia (antebrazos – piernas), acromelia (manos – pies), disminución de murmullo vesicular en ambos campos pulmonares, presencia de roncales en ambos campos pulmonares y subcrepitanes en hemitorax izquierdo, tiraje subcostal, retracción xifoidea y abdomen blando, doloroso a la palpación. Los exámenes de laboratorio se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Exámenes auxiliares.

| Edad                     | Examen             | Observación                                                                                                  |
|--------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 meses de nacer         | Hemograma completo | Wgb: $8.8 \times 10^3$ , hgb: 10.1 g/dl, plt: $339 \times 10^3/\text{mm}^3$ , eosinófilos: 8%, monocitos 0%. |
| 3 meses, 1 día de nacer  | Sedimento urinario | Leucocitos: 10-15 x campo,                                                                                   |
| 3 meses, 4 días de nacer | Heces              | Leucocitos: 2-4 x campo. No parásitos.                                                                       |

El diagnóstico diferencial corresponde a una acondroplasia, que sin bien es cierto, se encuentran similitudes como el acortamiento de las extremidades, la paciente, presenta un signo marcado de displasia tanatofórica tipo II, craneosinostosis multisutural del tipo cráneo en trébol.

Recibe tratamiento para: la neumonía con cefalexina y furosemida; y la anemia con sulfato ferroso y ácido fólico. Se mantiene lactancia materna y se le da de alta a los tres meses y quince días de nacer, con prescripción de ácido fólico y además soporte con oxígeno.

El pronóstico de la paciente es letal, con un tiempo de vida 1 mes máximo, debido a su condición congénita sin tratamiento actualmente, además de sus complicaciones cardio-respiratorias severas.

## DISCUSIÓN:

El síndrome Tanatofórico o Displasia Tanatofórica, es la condrodisplasia esquelética letal más común en el neonato. A nivel histológico presenta alteraciones en la osificación endocondral manifestada en una maduración normal, con una hipertrofia de los discos de crecimiento. Se sugiere que la patogénesis de la anomalía esquelética tiene su base en la sustitución de los discos de crecimiento y periostio por tejido mesenquimatoso anormal. Presenta un patrón de herencia autosómica dominante, producida por una mutación en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos FGFR3 en el cromosoma 4p16,3; porque una copia mutada del gen FGFR3 en cada célula es suficiente para causar esta condición. Dado que la mutación adicionalmente dispara la actividad de la tirosina cinasa del receptor, y como normalmente FGFR3 es un regulador negativo del crecimiento, la mutación permite al receptor activado enviar señales negativas dentro de los condrocitos, llevando a una desorganización generalizada de la osificación endocondral en el plato epifisiario del hueso fetal.

La displasia tanatofórica se caracteriza por extrema rizomelia, pliegues de piel redundantes en las extremidades, longitud del tronco normal, tórax estrecho, costillas pequeñas y cabeza grande, con frente prominente en nariz en silla de montar y abdomen protuberante. Se clasifica en dos tipos, dependiendo las manifestaciones clínicas presentadas, con características óseas específicas. La Tipo I, se caracteriza por huesos largos tubulares, curvos, con vertebras muy estrechas. En la Tipo II, los fémures son muy cortos y rectos, las vértebras no son muy estre-

chas y presenta una craneosinostosis multisutural del tipo cráneo en trébol.

La Displasia Tanatofórica está asociada con hidrocefalia (Tipo II), riñón en herradura, defecto septal atrial, defecto de la válvula tricúspide, ano imperforado y sinostosis radiocubital. El cráneo en trébol puede resultar de: 1) cierre prematuro de las suturas coronal y lambdoidea, 2) un defecto del desarrollo de la base del cráneo con sinostosis secundaria, o 3) un desorden primario del desarrollo del cerebro con deformidad secundaria del cráneo.

Al igual que otras displasias óseas, la Displasia Tanatofórica puede ser detectada durante la gestación, mediante la ecografía prenatal de tamizaje, y ante la sospecha de una displasia de este tipo, es necesario realizar estudios dirigidos para confirmar la sospecha (ecografía de detalle y tridimensional), también es posible hacer un diagnóstico molecular en etapas tempranas del embarazo. En este caso se realizó un diagnóstico tardío comparado con la literatura y desafortunadamente refleja la realidad sobre la falta de disponibilidad de ultrasonidos prenatales anatómicos con fines de identificar anomalías congénitas en algunos niveles de atención médica.

Algunos autores como Marión Fernández y Rolando Aguilera (1998), refieren la edad paterna avanzada como factor epidemiológico asociado; sin embargo, en este caso el padre no presenta edad avanzada y la madre tiene 42 años exponiéndola a un embarazo de alto riesgo, y con un alto índice de presentar un feto con malformaciones congénitas.

El carácter genético del padecimiento, probablemente es debido a una mutación de novo en el gen FGFR3. La probabilidad de recurrencia en el padecimiento se ha documentado entre 2-12% tomando en cuenta los casos explicados por mosaicismo germinal en alguno de los padres, es decir, que la mutación estuviera presente en las células que dan origen a los óvulos o los espermatozoides.

Los casos reportados por Daniel Campos (2010), Álvaro Padilla (2005); se expone un periodo de vida máximo de 150 días; concordando con el pronóstico de esta paciente; debido a sus complicaciones cardio-respiratorias severas. Las manifestaciones clínicas incluyen sus anomalías esqueléticas y la dificultad respiratoria severa debido a una caja torácica severamente restrictiva, siendo esta la causa de muerte temprana.

Otros diagnósticos diferenciales son la acondroplasia hemocigota, displasia camptomélica, acondrogénesis, displasia torácica asfixiante, hipofosfatasa, ontogénesis imperfecta, Fibrocondrogénesis, displasia condroectodérmica y los síndromes de Apert, Cruzon, Pfeiffer y Carpenter; además del síndrome de costilla corta polidactilia. El estudio molecular permite tener la confirmación diagnóstica desde etapas tan tempranas como la semana 10, al obtener células para análisis de ácido desoxirribonucleico (ADN) por biopsia de vellosidades coriales.

#### Correspondencia:

*Franklin Rouselbel Correa Prieto.*

*Ca. Amazonas 1000 Castilla, Piura. Perú.  
alquimista.f@hotmail.com*

**Recibido:** 11-03-2012

**Aprobado:** 20-05-2012

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández Marión, Aguilera Rolando. Displasia Tanatofórica. Honduras Pediátrica. Vol. XIX – N° 2. 1998
2. Germaine L Defendi MD. Thanatophoric Dysplasia Treatment & Management. EMEDICINE PEDIATRICS 2011. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/949591-followup>
3. Campos Daniel. Displasia Tanatofórica en Embarazo Gemelar. Perinatología y Reproducción Humana. Vol. XXIV – N° 1. 2010.
4. Vidaeff AC. Dichorionic twins discordant for thanatophoric dysplasia managed with selective reduction at 20 weeks' gestation: a case report. J Reprod Med. 2005 Aug; 50(8):638-42.
5. Germaine L Defendi MD. Genetics of Achondroplasia. EMEDICINE PEDIATRICS 2012. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/941280-overview>
6. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. J Med Genet A. 2012 May;158A(5):1038-4
7. Alejandro Giraldo-Cuartas, M.D. Displasia tanatofórica. Reporte de un caso y revisión. Rev Colomb Obstet Ginecol. Bogotá. 2008, Dic. 59(4)
8. Padilla Rodríguez, Álvaro. Displasia tanatofórica: revisión de los criterios de diagnóstico en 5 casos de autopsia. Rev Mex de Pediat. 2005, Jun. 72 (3): 126-132
9. Giraldo-Cuartas, A. Dsiplasia Tanatofórica. Reporte de un Caso y Revisión. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Vol. 59, núm. 4, 2008.
10. Stevenson DA, Carey JC, Byrne JL. Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. J Med Genet A. 2012 May;158A(5):1046-54.
11. Donnelly DE, McConnell V, Paterson A, Morrison PJ. The prevalence of thanatophoric dysplasia and lethal osteogenesis imperfecta type II in Northern Ireland - a complete population study. Ulster Med J. 2010 Sep;79(3):114-8
12. Kociszewska-Najman, Bozena. Thanatophoric dysplasia — The case report. Early Human Development, 86 (Supplement), p.S98, Nov 2010
13. Peña, A. Dávila, H.L. Enanismo tanatofórico: presentación de un caso. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. 2012. Jan .39 (1), p.42-45.
14. William A Horton MD, Judith G Hall MD. Achondroplasia. The Lancet. 2007, Jul 14. 30 (9582): 162-172