



Enanismo tanatofórico en embarazo gemelar

M.T. Centeno Robles, M. Pardo Romero, F. Centeno Malfaz, C. Ruiz Labarga, A.I. Beltrán Pérez y R del Villar Galán

Servicio de Pediatría. Hospital del Río Hortega. Valladolid.

(An Esp Pediatr 2000; 52: 191-194)

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 et al. La frecuencia es de 0,144/10.000 nacimientos^{1,2} con predominio en varones (2:1). Se caracteriza por macrocefalia, acortamiento de extremidades de predominio rizomélico con tórax hipoplásico e imágenes radiológicas típicas.

Presentamos el caso de 2 hermanos gemelos pretérmino, describiéndose las manifestaciones clínicas, radiológicas y necróscicas.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Ingresan en nuestro servicio 2 recién nacidos varones, gemelos procedentes de otro hospital por prematuridad (edad gestacional, 31 semanas) evidenciándose síndrome malformativo.

Corresponde a una primera gestación de madre sana de 28 años, que notó los primeros movimientos fetales a la semana 22 de gestación. No hubo ingesta de tóxicos ni medicamentos y el embarazo siguió un curso normal. El parto fue por cesárea, precisando reanimación inmediata.

Antecedentes familiares: padre de 34 años, sano; madre de 28 años, sana; no hay antecedentes de consanguinidad, enanismo familiar ni otras anomalías esqueléticas. Talla de ambos padres normales.

Primer gemelo. Somatometría: peso, 1.220 g (percentil, 10-25%); talla, 32 cm (percentil inferior al 10%); perímetro cefálico, 30 cm (percentil 75%); tórax, 20 cm; abdominal, 24 cm; presenta hipotonía generalizada, ausencia de reflejos primitivos y distrés respiratorio (Silverman 6). Tras varios episodios de apnea fallece a las 14 horas de vida por insuficiencia respiratoria.

Segundo gemelo. Somatometría: peso, 1.705 g (percentil 75%); talla, 33 cm (percentil inferior al 10%); perímetro cefálico, 32 cm (percentil superior al 90%); tórax, 23,5 cm; abdominal, 27 cm. Ingresó cadáver.

Fenotípicamente ambos cursan con macrocefalia, suturas craneales dehiscentes, facies pequeña respecto al cráneo, prominencia frontal, raíz nasal hundida, orificios nasales antevertidos, pabellones auriculares de implantación baja, cuello corto y *pterygium coli*.

El tórax es estrecho con mamilas hipoplásicas y el abdomen abombado. Las extremidades son cortas e incurvadas con los muslos en abducción y rotación externa, pliegues cutáneos sobrantes y manos anchas con dedos cortos. Genitales masculinos, testículos no descendidos (fig. 1).



Figura 1.

Correspondencia: Dra M. T. Centeno Robles.
Servicio de Pediatría, 7ª planta. Secretaría.
Hospital del Río Hortega. C/ Cardenal Torquemada, s/n. 47010. Valladolid.

Recibido en abril de 1999.

Aceptado para su publicación en septiembre de 1999.



Figura 2.



Figura 3.

Radiológicamente (figs. 2-4) destacan los siguientes hallazgos:

- Cráneo: bóveda craneal grande con base pequeña. Fontanelas amplias y suturas dehiscentes con osificación normal.

- Tórax: clavículas en posición elevada (imagen en manillar de bicicleta). Costillas cortas con ensanchamiento de los extremos anteriores, más llamativo en la proyección lateral. Escápulas pequeñas y esternón pobremente osificado. La altura de los cuerpos vertebrales está disminuida a expensas de la zona media adoptando una imagen en H o V invertida con aumento de la distancia intervertebral en la proyección lateral y estrechamiento interpedicular caudal a partir de L4 con osificación normal de los cuerpos vertebrales.

- Pelvis: hipoplásica con escotadura ciática estrecha. El techo del acetábulo está horizontalizado con espolones típicos.

- Extremidades: los huesos largos están acortados, las diáfisis están incurvadas y la metáfisis deformada que se prolonga en forma de cono en la parte proximal de húmero y fémur; el aspecto global de éste es el de un "receptor telefónico". Los huesos de las manos y de los pies son anchos y cortos, de aspecto rectangular, sobre todo el primer metacarpiano y metatarsiano; las falanges sólo están parcialmente osificadas con límites irregulares y cupuliformes.

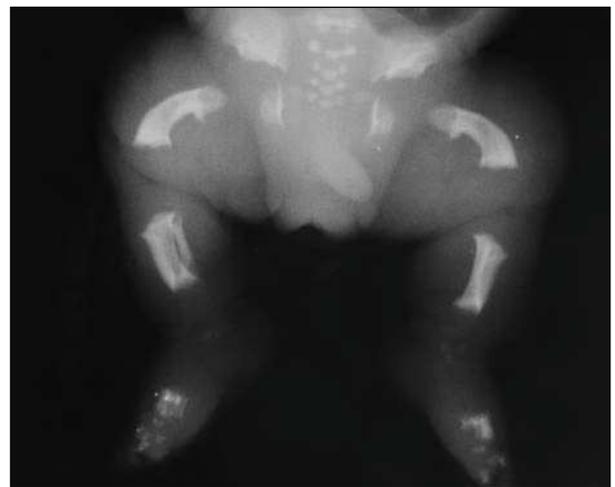


Figura 4.

Ecografía cerebral y abdominal: normales.

El cariotipo en piel y cartílago fue 46 XY (masculino normal) en ambos casos.

El examen necrópsico mostró normalidad de ganglios basales, córtex cerebral y cerebelo.

Los pulmones mostraban zonas de atelectasia y focos de enfisema intraalveolar; hipertrofia ligera de ventrículo derecho. Bazo, hígado y riñones con congestión severa. No observándose en hueso la formación

de columnas condrocitarias y la osificación endocondral se halla interrumpida a nivel de la placa de crecimiento.

DISCUSIÓN

El enanismo tanatofórico es considerado la osteocondrodisplasia letal más frecuente en fetos y neonatos. Descrita por primera vez por Maroteux et al en 1967. Se estima que la frecuencia en nuestro medio es de 0,144/10.000 nacimientos¹.

Su herencia es autosómica dominante, producida por una mutación a nivel del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos²⁻⁵; se considera localizada en el cromosoma 4p16. El riesgo de recurrencia en nuestra población es de $1,34 \times 10^{-5}$, el cual se triplica en los casos de edad paterna superior a los 35 años^{6,7}. Se ha relacionado también con otras mutaciones y translocaciones⁸. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, radiológicos, ecográficos y necrópsicos.

Clínicamente se caracterizan por macrocefalia, dehiscencia de suturas craneales, frente prominente con puente nasal aplanado y exoftalmos. El tórax es muy estrecho, con longitud de tronco normal y abdomen globuloso. Presenta rizomelia extremada, con extremidades extendidas y separadas del tronco, los muslos en abducción y en rotación externa, pliegues cutáneos sobrantes, las manos son anchas con dedos cortos.

Fallecen precozmente por insuficiencia respiratoria debido a la deformidad torácica^{9,10}.

Radiológicamente existe un macrocráneo, presentándose en un 14% de los casos deformidad craneal en forma de trébol como consecuencia del cierre precoz de las suturas coronal, lambdoidea y escamosa¹¹. Ésta permite clasificar la entidad en dos tipos: el tipo 1, con el fémur acortado y con deformidad en "receptor de teléfono", sin deformidad craneal, con el que se corresponden los 2 casos que aquí se presentan, y el tipo 2, con cráneo en trébol y huesos largos no incurvados, aunque muy acortados en su longitud.

También aparece prominencia frontal y *foramen magnum* pequeño, con estenosis del mismo y del canal medular, que puede contribuir a la insuficiencia respiratoria que causa la muerte en estos pacientes¹². El tórax es estrecho y displásico, con aplanamiento de los cuerpos vertebrales, espacio discal intervertebral relativamente ancho y estrechamiento caudal del conducto vertebral¹³. La pelvis tiene una pequeña escotadura ciática y el techo del acetábulo está horizontalizado, prolongándose con un pequeño espolón interno y externo. Extremidades globalmente acortadas, con predominio proximal (rizomelia) y, como ya hemos comentado, puede haber deformidad o no del fémur en "receptor telefónico"^{10,11}.

Ecográficamente está bien definido el diagnóstico prenatal antes de la semana 22 de gestación^{9,11,14} y su diagnóstico diferencial intraútero puede ser difícil con la fi-

brocondrogénesis y la atelosteogénesis. La detección intraútero determinará la conducta a seguir, tanto obstétrica como pediátrica tras el nacimiento.

En los estudios histopatológicos del hueso se ha observado una desorganización de la osificación endocondral^{15,16}. Se han descrito otras anomalías asociadas, no observadas en nuestros casos como son la hidrocefalia¹⁷⁻²⁰, anomalías cardíacas septales, *ductus* permeable, riñón en herradura, hidronefrosis y ano imperforado.

Es importante reconocer clínicamente el aspecto de estos enanismos, pues en el caso de que nacieran vivos la reanimación sería inútil, ya que la muerte se producirá por la hipoplasia pulmonar. Una radiografía posterior del esqueleto será muy valiosa, facilitando el diagnóstico, al igual que la necropsia.

En nuestro caso, desconocemos si se trata de un embarazo monocorial-monoamniótico, puesto que nacieron en otro hospital, pero dado que son 2 niños del mismo sexo y ambos afectados del mismo síndrome lo más probable es que sean el resultado de una mutación dominante y al ser el padre de edad inferior a 35 años (en edades parentales avanzadas el riesgo de mutación es mayor⁶) es improbable que en un embarazo posterior nazca otro tanatóforo²¹ (de hecho la madre ha tenido un embarazo posterior con recién nacido sano). Si la gemelaridad hubiera sido de gametos diferentes, entonces habría que pensar en un mosaicismismo gonadal. En estos casos de ambos gemelos afectados, es muy importante saber la ovularidad, ya que el riesgo para futuros hijos puede variar considerablemente.

BIBLIOGRAFÍA

- Bermejo Sánchez E, Martínez Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. Boletín del ECEMC. Revista de Dismorfología y Epidemiología 1998; 3: 37-116.
- Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Wilking JD, Lachman RS et al. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. Nat Genet 1995; 9: 321-328.
- 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.
- 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.
- 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.
- Martínez Frías ML, Ramos Arroyo MA, Salvador J. Thanatophoric dysplasia: an autosomal dominant condition? Am J Med Genet 1988; 31: 815-820.
- Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia and osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet 1995; 59: 209-217.

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. Gun WS, Hsu TT, Chang SY, Chang JC, Huang CC. Second trimester diagnosis of thanatophoric dysplasia. *Chang Keng I Hsueh* 1996; 19: 258-263.
10. Smith DW. Atlas de malformaciones somáticas en el niño. Aspectos genéticos, embriológicos y clínicos (2ª ed.). Barcelona: JIMS, 1989; 180-181.
11. Corsello G, Maresi E, Rossi C, Giuffrè 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.
12. Faye-Petersen OM, Knisely AS. Neural arch stenosis and spinal cord injury in thanatophoric dysplasia. *Am J Dis Child* 1991; 145: 87-89.
13. 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.
14. Todros T, Sciarrone A, Voglino G, Botta G, Camera G. Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia at the 20 th week of pregnancy using ultrasonography. *Pathologica* 1995; 87: 723-725.
15. 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.
16. 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.
17. Coulter CL, Leech RW, Brumback RA, Schaefer GB. Cerebral abnormalities in thanatophoric dysplasia. *Child Nerv Syst* 1991; 7: 21-26.
18. Escrivá Tomás P, Clemente Yago F, López Peña LF et al. Enanismos letales: tres entidades diferentes. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 305-309.
19. Fajardo Carmona AV, Pascual Castroviejo I. Cráneo en hoja de trébol. Presentación de cuatro casos. *An Esp Pediatr* 1976; 9: 105-110.
20. 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.
21. Palomero Domínguez MA, Ruíz Gómez MJ, Fernández Villahoz AL, Zapata Ingelmo A, Barcenilla Trancho O. Enanismo tanatóforo. A propósito de dos observaciones, uno de ellos con enfermedad de I. citomegálicas y hamartoma hepático. *An Esp Pediatr* 1981; 14: 279-282.