

DISPLASIA TANATOFÓRICA: RELATO DE CASO

Thanatophoric Dysplasia: A Case Report

Luciana G. Siqueira*, Michelle A. Hatcher**

* Docente de Saúde da Criança da Universidade Federal do Estado do Amazonas

** Residente em Pediatria da Universidade Federal do Amazonas

RESUMO

A Displasia Tanatofórica (DT) é rara e ocorre em aproximadamente um em cada 33,330 a 47,620 nascidos vivos.¹ A DT é uma doença condroplásica esquelética caracterizada por membros superiores e inferiores extremamente diminuídos e quantidade excessiva de pele em dobras de pernas e braços, entre outras características. A sobrevivência nesses pacientes é rara após o período neonatal. Neste trabalho, relatamos o caso de uma criança de dois anos e sete meses com displasia tanatofórica.

Palavras-chave: Displasia Tanatofórica; Acondroplasia; Genética.

ABSTRACT

Thanatophoric Dysplasia is rare occurring in approximately one out of 33,330 to 47,620 live births.¹ Thanatophoric dysplasia is a skeletal disease characterized by extremely small superior and inferior limbs and excessive skin on leg and arm curves, amongst other characteristics. Survival of these patients is rare after the neonatal period. In this study, we report a case of thanatophoric dysplasia in a child two years and seven months old.

Key-words: Thanatophoric Dysplasia; Achondroplasia; Genetic.

Introdução

A Displasia tanatofórica (DT) é uma doença esquelética com alta taxa de mortalidade no período neonatal.^{1,2} A DT é causada mutações *de novo* no gene FGFR.^{3,4}

A mutação gênica se expressa nos indivíduos por meio de anomalias do tipo hipodesenvolvimento pulmonar, tórax estreito, membros superiores e inferiores extremamente diminuídos, quantidade excessiva de pele em dobras de pernas e braços, costelas encurtadas, macrocefalia, fontanela anterior alargada, rebaixamento de ponte nasal e hipotonia.^{5,6,7}

Raros casos acima de um ano têm sido descritos. Alguns autores descreveram dois casos de crianças acima de três anos em 1989. Ambas necessitaram de suporte ventilatório a partir dos primeiros dois meses de vida. Há um caso de criança do sexo masculino descrito com sobrevida até os 17 anos, também com suporte ventilatório precoce.⁹ A maioria dos pacientes nascidos vivos evolui para um quadro clínico de insuficiência respiratória e morte nas primeiras horas de vida. Relatamos o caso de uma criança de dois anos e meio, que sobreviveu ao primeiro ano e meio de vida sem assistência médica intensiva.

proporção toraco-abdominal em forma de sino, abaulamento abdominal, membros superiores e inferiores curtos, quantidade excessiva de pele em dobras de pernas e braços.

Os exames radiológicos evidenciaram macrocrania em forma de trevo (Figura 3), membros superiores curtos com ossos longos, largos e encurvados, arcos costais curtos, coluna espinhal com platispondilia (corpos vertebrais achatados), pélvis pequena, ossos femorais em forma de telefone. A TC de crânio não apresentou sinais de hidrocefalia, EEG sem anormalidades.

O RN chorou ao nascer, porém evoluiu com insuficiência respiratória nas primeiras horas de vida, necessitando de ventilação motora assistida. A paciente permaneceu três meses em cuidados intensivos apresentando melhora do quadro respiratório, progredindo para respiração em ar ambiente. Permaneceu internada por mais um mês em ar ambiente recebendo alta com melhora clínica. Dos quatro meses até um ano e meio de idade a paciente não apresentou internações ou intercorrências. Além disso, também não apresentou hidrocefalia, patologias renais, convulsões ou necessidade de suporte ventilatório.

Após a realização de estudos genéticos moleculares, foi confirmada a mutação no gene FGFR3 e o diagnóstico de displasia tanatofórica.

Relato do caso

RN, sexo feminino, nascida com 39 semanas, mãe primípara, parto cesariano, peso 2,825 kg, 35 cm comprimento, PC = 39 cm. Gestação com presença de oligodrâmnio, com ultrassom de 28 semanas, apresentando acondroplasia.

No exame pós-natal o paciente apresentava macrocrania, fontanela anterior aumentada, testa larga e proeminente, espaçamento aumentado entre os olhos, olhos levemente proptóticos, ponte nasal rebaixada, face achatada, tórax estreito,

Discussão

O diagnóstico da displasia tanatofórica é baseado no exame físico e estudos radiológicos, e pode ser confirmado com estudos genéticos moleculares do FGFR3.^{1,2,9} A DT é uma doença autossômica dominante causada por mutações *de novo* no gene FGFR3,³ responsável pela codificação da proteína receptora do fator de crescimento fibroblástico 3, que atua como contrarregulador do crescimento endocondral do osso na condrogênese e ontogênese.⁴ O gene FGFR3 tem sua localização no locus cromossomal 4p16.3.⁵ Mutações *de novo* ocorrem em famílias

sem história prévia de mutações similares. A maioria dos indivíduos portadores da doença não sobrevive até a idade adulta, minimizando os riscos de recorrência.

Existem duas formas de displasia tanatofórica: tipo I e tipo II. O tipo I tem a presença de ossos da coxa curvados e curtos (micromelia) e algumas variações raras apresentando crânio em forma de trevo. O tipo II é caracterizado por ossos da coxa estreitos e anormalidades cranianas em formato de trevo que variam de moderada a severa.^{9,10}

No caso deste estudo, a paciente apresentou DT tipo I, com características de fêmur em formato de “telefone”, o mais frequente dos tipos de displasia tanatofórica (Figura 2). O diagnóstico sugestivo de acondroplasia foi feito no período neonatal por ultrassom, e o diagnóstico de Displasia Tanatofórica especificado no período pós-natal por meio do exame físico e evidências radiológicas.

Os achados radiográficos na DT evidenciam encurtamento rizomélico dos ossos longos, achatamento de vértebras (platispondilia) e forâmen magno pequeno. Alguns pacientes apresentam compressão do tronco encefálico, malformações do lobo temporal, hidrocefalia e hipoplasia do tronco encefálico.^{7,11} Pacientes com DT também podem apresentar anormalidades cardíacas como ductus arterioso patente e defeito do septo atrial, anormalidades renais, síndromes convulsivas e hipotonia.⁹

A criança do nosso estudo não apresentou crises convulsivas, hidrocefalia, malformações renais ou cardíacas e, ao contrário da maioria dos pacientes, teve ótima evolução pós-natal, enfatizando que no primeiro ano de vida não necessitou assistência respiratória.

A paciente evoluiu com insuficiência respiratória apenas com um ano e seis meses de vida em decorrência de uma pneumonia aspirativa. Pacientes com DT têm hipodesenvolvimento pulmonar e estreitamento de costelas, o que impede adequada expansão e recuperação pulmonar. Até o presente momento

a criança permanece em cuidados intensivos e com o auxílio de ventilação motora.

Referências

1. 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, Sep 15; 146A(18):2.385-9.
2. Galvão, HCR; Silva, VSX; Ordonez, MB; Amaral, TDN; Campos, AS; Aguiar, RALP *et. al.* Displasias Ósseas Letais em Hospital Universitário de Minas Gerais (HU-UFMG). In: Anais do XXII Congresso Brasileiro de Genética Médica, 2010, Salvador. Salvador: Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal, 2010.
3. Bellus, GA; Spector, EB; Speiser, PW; Weaver, CA; Garber, AT; Bryke, CR *et. al.* Al. Distinct missense mutations of the FGFR3 lys650 codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype. *Am J Hum Genet.*, 2000; 67:1.411-21.
4. Pereira, M. Estudo Molecular em Acondroplasia, Hipocondroplasia e Nanismo Tanatofórico no Laboratório de Genética Humana e Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Tese). São Paulo: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2001.
5. Lemyre, E; Azouz, EM; Teebi, AS; Glanc, P; Chen, MF. Bone dysplasia series. Achondroplasia, hypochondroplasia and thanatophoric dysplasia: review and update. *Can Assoc Radiol J.*, 1999; 50:185-97.
6. Passos-Bueno, MR; Wilcox, WR; Jabs, EW; Sertie, AL; Alonso, LG; Kitoh, H. Clinical spectrum of fibroblast growth factor receptor mutations. *Hum Mutat.*, 1999; 14:115-25.
7. De Biasio, P; Prefumo, F; Baffico, M; Baldi, M; Priolo, M; Lerone, M; Toma, P; Venturini, PL. Sonographic and molecular diagnosis of thanatophoric dysplasia type I at 18 weeks of gestation. *Prenat Diagn.*, 2000; 20:835-7.
8. MacDonald, IM; Hunter, AG; MacLeod, PM;

MacMurray, SB. Growth and development in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet.*, 1989; 33:508-12.

9. Karczeski, B; Cutting GR. US Library of Medicine - Gene Reviews Bookshelf ID: NBK1366 PMID: 20301540. EUA: Department of Health and Human Services: National Institutes of Health; c2004 [atualizado 2008; citado 2011 January 10]. [13 telas]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1366/>

10. US Library of Medicine - Genetics Home Reference. [Homepage on the] EUA: Department of Health and Human Services: National Institutes of Health; c2011[atualizado 2006; citado 2011 January 10]. [4 telas]. Disponível em: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/thanatophoric-dysplasia>

11. Wilcox, WR; Tavormina, PL; Krakow, D; Kitoh, H; Lachman, RS; Wasmuth, JJ; Thompson, LM; Rimoin, DL. Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet.*, 1998; 78:274-81.