

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA

### Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

**Citación provisional** / Torres-Salinas C, Ledesma-Porras Y. Primer caso de displasia tanatofórica tipo 1 en la región central del Perú con variante patogénica en el gen FGFR3. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 29 de septiembre de 2023 [citado 29 de septiembre de 2023];16(2) DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.162.1887](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.162.1887)

Recibido / 20/02/2023

Aceptado / 23/07/2023

Publicación en Línea / 28/09/2023



**Primer caso de displasia tanatofórica tipo 1 en la región central del Perú con  
variante patogénica en el gen FGFR3**

**A case of coexistence of the FGFR3 and KIAA0753 gene mutation in  
thanatophoric dysplasia type 1**

**Carlos Torres-Salinas**<sup>1,2, a</sup> , **Yesenia Ledesma-Porras**<sup>1,3,b</sup>

1. Facultad de Medicina Humana, Universidad Continental, Huancayo, Perú
2. Hospital Bicentenario, EsSalud. Jauja. Perú
3. Hospital Nacional Ramiro Prialé, EsSalud. Huancayo, Perú

a. Médico Pediatra.

b. Médico Genetista.

**Correspondencia:**

Torres-Salinas, Carlos

e-mail: [ctorress@continental.edu.pe](mailto:ctorress@continental.edu.pe)

**ORCID:**

**Torres-Salinas, Carlos** <https://orcid.org/0000-0001-9259-3963>

**Ledesma-Porras, Yesenia** <https://orcid.org/0000-0001-8653-7973>

**Financiamiento:** Ninguno

**Conflicto de interés:** Ninguno

**Contribución y autoría:**

T.S.C: Conceptualizó, condujo la investigación, redactó el borrador inicial, redactó y revisó la versión final

L.P.Y: Analizó los datos, redactó y revisó la versión final.

## **RESUMEN:**

**Introducción:** La displasia tanatofórica tipo 1 es una forma de displasia esquelética letal, se caracteriza por desproporciones del esqueleto axial-apendicular además de talla baja, macrocefalia, prominencia frontal, tórax estrecho, arqueamiento femoral y micromelia.

**Reporte de caso:** Neonato varón de 38 semanas, nacido de cesárea electiva debido a malformaciones esqueléticas y polihidramnios. La evolución clínica mostró deterioro progresivo en el tiempo y pese a los diferentes dispositivos de soporte oxigenatorio y ventilatorio. **Conclusiones:** Para su estudio la ecografía obstétrica, el examen físico y los hallazgos radiográficos son importantes. Sin embargo, se debe confirmar el diagnóstico mediante estudio genético a fin de descubrir variantes o asociaciones nuevas, así como dar a conocer su casuística real en una determinada región.

**Palabras clave:** Displasia esquelética, displasia tanatofórica, receptor tipo 3 de factor de crecimiento de fibroblastos.

## ABSTRACT:

**Introduction:** Thanatophoric dysplasia type 1 is a form of lethal skeletal dysplasia, it is characterized by disproportions of the axial-appendicular skeleton in addition to short stature, macrocephaly, frontal prominence, narrow thorax, femoral bowing and micromelia. **Case report:** 38-week-old male neonate, born by elective cesarean section due to skeletal malformations and polyhydramnios. The clinical evolution showed progressive deterioration over time and despite the different oxygenatory and ventilatory support devices. **Conclusions:** For its study, obstetric ultrasound, physical examination and radiographic findings are important. However, the diagnosis must be confirmed through a genetic study in order to discover new variants or associations, as well as to make known their real case mix in a certain region.

**Key words:** Skeletal dysplasia, thanatophoric dysplasia, fibroblast growth factor receptor type 3.

## INTRODUCCIÓN:

La displasia tanatofórica (DT) es una displasia esquelética severa y está causada por variantes patogénicas en el gen *FGFR3* (receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos). Las variantes patogénicas más comunes se dan en el dominio extracelular ya sea por una sustitución de cisteína por arginina en la posición 248 (Arg248Cys) o sustitución de cisteína por tirosina en la posición 373 (Tyr373Cys), mientras que para la displasia tanatofórica tipo 2 es (Lys650Glu). La DT tipo I presenta micromelia con arqueamiento femoral y craneosinostosis de grado variable, mientras que la DT tipo II se caracteriza por micromelia con fémures rectos, presencia de craneosinostosis de grado moderado a severo y deformidad de cráneo en “trébol” (1)

En relación a las displasias esqueléticas en Latinoamérica el estudio más grande muestra una prevalencia de 3.2 casos en 10.000 recién nacidos vivos (RNV) (2). Mientras que la displasia tanatofórica es más rara aún con 0.37 casos en 10.000 RNV (3).

Hasta la fecha en Perú no existen casos publicados de displasia tanatofórica tipo 1, con confirmación por estudio de panel de displasias esqueléticas de forma temprana y a su vez reportada a la comunidad científica. Presentamos un caso de displasia tanatofórica tipo I que fue diagnosticada por la detección de la mutación del gen *FGFR3* en la región central del Perú.

### **REPORTE DE CASO:**

Neonato varón de 38 semanas, nacido de cesárea electiva debido a malformaciones esqueléticas y polihidramnios diagnosticadas por ecografía a las 36 semanas (estudios ecográficos anteriores de forma particular, sin aparentes alteraciones). La edad materna fue de 40 años y la edad paterna de 46 años, G4P3003, VRDL: no reactivo, VIH: no reactivo y controles prenatales completos en centro de salud rural.

A la ampliación de anamnesis no se encontró antecedentes de endogamia, uso de drogas, alcohol o tóxicos. Asimismo, los padres no mostraban enfermedades actuales y tampoco hubo antecedentes familiares de enfermedades congénitas.

El paciente al nacer requirió estimulación táctil, aspiración de secreciones y 01 ciclo de ventilación a presión positiva con pieza en T (Neopuff®), score APGAR: 6<sup>1</sup>-8<sup>5</sup>, gasometría arterial de cordón umbilical: pH: 7.18, PaO<sub>2</sub>: 55.1 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 52 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 15.8 mmol/L, EB: -9.8 mmol/L, lactato: 4.5 mmol/L, SatO<sub>2</sub>: 85%, escala Silverman – Anderson: 5 puntos, con ello se decide pasar a soporte CPAP (nasal) mejorando parcialmente la dificultad respiratoria y SatO<sub>2</sub>: 92%. A las 8 horas se cambia dispositivo a cánula de alto flujo con respuesta aceptable.

En la evaluación antropométrica se encontró un peso: 2710g, talla: 39 cm, perímetro cefálico: 36 cm, perímetro torácico: 29.5 cm. Además, dismorfismo craneofacial, macrocefalia relativa, cuello corto, tórax estrecho, talla baja, piel en acordeón, acortamiento rizomérico de las cuatro extremidades, braquidactilia e hipotonía generalizada (Fig. 1).



**Figura.1.** Fotografía de cuerpo completo a las 24 horas de vida: Dismorfismo craneofacial, macrocefalia relativa, cuello corto, tórax estrecho, acortamiento rizomérico, braquidactilia.

El estudio radiográfico mostró una base craneal pequeña, platispondilia, arcos costales en disposición de “campanario” en relación a un tórax estrecho, ilión hipoplásico y arqueamiento femoral, con el clásico hallazgo de “receptor de teléfono” (Fig. 2).



**Figura 2.** “Babygrama”, muestra hallazgos compatibles con displasia tanatofórica tipo 1 (DT 1), como: tórax en “campana”, platispondilia, hipoplasia de huesos pélvicos y fémures curvos.

Por otro lado, se realizó un panel genético para displasias esqueléticas que incluía 358 genes, identificándose 01 variante patogénica: en el gen *FGFR3*, variante c.1108G>T (p.Gly370Cys), (NM\_000142.4). Incidentalmente se encontró en el gen *KIAA0753* (NM\_014804.2), una variante c.2656C>T (p.Arg886\*) que está asociada a ciliopatías esqueléticas autosómicas recesivas. Esta variante no ha sido reportada en la literatura en individuos afectados con condiciones relacionadas con *KIAA0753* (Fig. 3)

La evolución clínica mostró deterioro progresivo en el tiempo y pese a los diferentes dispositivos de soporte oxigenatorio y ventilatorio, falleció a los 16 días debido a un paro

respiratorio secundario a la hipoplasia pulmonar y estrechez considerable de la caja torácica.

## **DISCUSIÓN:**

La displasia tanatofórica (DT) es un desorden autosómico dominante, típicamente causada por una variante patogénica *de novo*, en ella tenemos un subgrupo relacionado a las condrodisplasias esqueléticas las cuales se dividen en 02 tipos (aunque no siempre guardan una correlación con el gen hallado); éstas son la DT tipo I con fémur curvo en “receptor de teléfono”, platispondilia, por lo general cráneo normal y DT tipo II con fémur recto y cráneo en “trébol”; fenotípicamente muestran un acortamiento de todas las extremidades, pliegues cutáneos redundantes, puente nasal deprimido, abdomen grande y tórax estrecho que va asociado a un pobre desarrollo pulmonar. En relación a la DT1 ésta al igual que la DT2, es causada por una mutación heterocigota en el gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3; 134934) en el cromosoma 4p16, teniendo por código OMIM #187600 (1,4)

En cuanto al diagnóstico, se recomienda que sea precoz y de forma antenatal dado su pronóstico y desenlace; el método usado es el ultrasonido obstétrico y los criterios a considerar son: micromelia rizomélica severa con arqueamiento longitud de extremidades inferiores al percentil 3 (p3) respecto a la edad gestacional; tórax hipoplásico determinado por una circunferencia cardíaca superior al 60% de la circunferencia torácica. (6)

Otros hallazgos referidos a las etapas de la gestación describen que en el primer trimestre entre la semana 12 y 14 se aprecia un incremento de la translucencia nucal y acortamiento de huesos largos, mientras que en el segundo trimestre es posible identificar la deficiencia de crecimiento de extremidades por debajo del percentil 5 (p5). Es posible también observar platispondilia, ventriculomegalia, cavidad torácica estrecha con costillas cortas,

polihidramnios y arqueamiento femoral, sobretodo en la DT tipo I. Mientras que el cráneo en trébol y la craneosinostosis que afectan las suturas coronal, lambdoidea y sagital dando al cráneo un aspecto trilobulado o también denominado “Kleeblattschädel” se presentan más en la DT tipo II. (1,5,7)

Sin embargo, no siempre resulta fácil la evaluación de los hallazgos antes descritos es por ello, que ante la duda se recomienda complementar el estudio ecográfico usando índices como la relación: (diámetro biparietal / longitud de fémur), siendo ésta una herramienta útil y objetiva para detectar con mayor precisión las displasias tanatofóricas, sobre todo en etapas tempranas de la gestación. (8,9)

Otros hallazgos ecográficos, como la displasia del lóbulo temporal podrían fortalecer la sospecha diagnóstica de estar frente a un caso de DT; mientras que hallazgos morfométricos postnatales podrían aplicarse a la búsqueda ecográfica antenatal de características de DT y así optimizar la especificidad del ultrasonido obstétrico (10)

Las DT son un desorden de herencia autosómica dominante, esporádicos con penetrancia al 100% y de baja recurrencia; la mayoría de los casos sólo esta reportado en los afectados, siendo los padres sanos. Excepcionalmente, se ha descrito un caso de mosaicismo en una persona adulta con extremidades asimétricas, displasia congénita de cadera, áreas focales de arqueamiento óseo, húmero en “S”, acantosis nigricans extensa y óbito a las 30 semanas de una gestación con displasia esquelética severa e hipoplasia pulmonar. (11)

No debemos olvidar que el gen FGFR3, es responsable de una variedad de condrodisplasias, por lo que también se puede encontrar casos de hipocondrodisplasias y pseudocondrodisplasias desde grados leves hasta severos, como el síndrome de Crouzon o Pfeiffer. (12)

En nuestro caso, la gestante siguió sus controles obstétricos en un centro de salud rural sin alteraciones aparentes (donde no se tiene acceso pleno a personal entrenado, ni equipo ecográfico), los controles ecográficos según refiere se realizó de forma particular y sin hallazgos de anomalías, de lo cual no tuvimos evidencia física.

A las 36 semanas fue referida al hospital para completar monitoreo de gestación según normativa nacional, y es ahí donde se detecta mediante ecografía hallazgos sugerentes de DT; al nacer el bebé requirió asistencia médica inicial siendo dependiente de soporte oxigenatorio y cursando con mala evolución, llegando a fallecer a los 16 días de vida.

El diagnóstico certero se hizo mediante estudio genético e incidentalmente se detectó la coexistencia de la variante heterocigota del gen *KIAA0753*, la cual consideramos que no tuvo relevancia clínica al encontrarse una única mutación en dicho gen, y por ello sin consecuente expresión propia de las ciliopatías esqueléticas. Y que de otro modo hubiera resultado difícil de distinguir por el clínico entre ambas entidades.

En los últimos años el Perú ha sido una de las economías de la región con mayor crecimiento. Sin embargo, observamos una disociación entre ello y la posibilidad de realizar exámenes genéticos por parte de nuestros hospitales, tal como en el caso descrito. Constituyéndose así, en una barrera al acceso a estudios no sólo genéticos sino también de enfermedades raras por lo que recomendamos no sea tomado con ligereza

#### **REFERENCIAAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1.- French T, Savarirayan R. Thanatophoric Dysplasia. 2004 May 21 [updated 2020 Jun 18]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.

- 2.- Cavalcanti DP, Fano V, Mellado C, Lacarrubba-Flores MDJ, Silveira C, Silveira KC, Del Pino M, Moresco A, Caino S, Ramos Mejía R, García CJ, Lay-Son G, Ferreira CR. Skeletal dysplasias in Latin America. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020 Dec;184(4):986-995. doi: 10.1002/ajmg.c.31861.
- 3.- Duarte S., Rocha M., Bidondo M., Liascovich R., Barbero P., Groisman. Bone displasias in 1.6 million births in Argentina. *Eur J Med Genet*. 2019 Dec;62(12):103603. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.12.008.
- 4.- Wainwright H. Thanatophoric dysplasia: A review. *S Afr Med J*. 2016 May 25;106(6 Suppl 1):S50-3. doi: 10.7196/SAMJ.2016.v106i6.10993.
- 5.- Jimah BB, Mensah TA, Ulzen-Appiah K, Sarkodie BD, Anim DA, Amoako E, Gyamfi EA. Prenatal Diagnosis of Skeletal Dysplasia and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2021 Apr 13;2021:9940063. doi: 10.1155/2021/9940063.
- 6.- Sahu S, Kaur P. Thanatophoric Dysplasia : Antenatal Diagnosis. *Med J Armed Forces India*. 2009 Jan;65(1):87-8. doi: 10.1016/S0377-1237(09)80071-3.
- 7.- Wang L, Takai Y, Baba K, Mikami Y, Saito M, Horiuchi I, Konno R, Takagi K, Seki H. Can biparietal diameter-to-femur length ratio be a useful sonographic marker for screening thanatophoric dysplasia since the first trimester? A literature review of case reports and a retrospective study based on 10,293 routine fetal biometry measurements. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;56(3):374-378. doi: 10.1016/j.tjog.2017.04.021.
- 8.- Bondioni MP, Pazzaglia UE, Izzi C, Di Gaetano G, Laffranchi F, Baldi M, Prefumo F. Comparative X-ray morphometry of prenatal osteogenesis imperfecta type 2 and thanatophoric dysplasia: a contribution to prenatal differential diagnosis. *Radiol Med*. 2017 Nov;122(11):880-891. doi: 10.1007/s11547-017-0784-0.

- 9.- Wang L, Takai Y, Baba K, Mikami Y, Saito M, Horiuchi I, Konno R, Takagi K, Seki H. Can biparietal diameter-to-femur length ratio be a useful sonographic marker for screening thanatophoric dysplasia since the first trimester? A literature review of case reports and a retrospective study based on 10,293 routine fetal biometry measurements. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017 Jun;56(3):374-378. doi: 10.1016/j.tjog.2017.04.021.
- 10.- Wang DC, Shannon P, Toi A, Chitayat D, Mohan U, Barkova E, Keating S, Tomlinson G, Glanc P. Temporal lobe dysplasia: a characteristic sonographic finding in thanatophoric dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Nov;44(5):588-94. doi: 10.1002/uog.13337. Epub 2014 Oct 13.
- 11.- Hyland VJ, Robertson SP, Flanagan S, Savarirayan R, Roscioli T, Masel J, Hayes M, Glass IA. 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 Jul 15;120A(2):157-68. doi: 10.1002/ajmg.a.20012.
- 12.- Ea C, Hennocq Q, Picard A, Polak M, Collet C, Legeai-Mallet L, Arnaud É, Paternoster G, Khonsari RH. Growth charts in FGFR2- and FGFR3-related faciocraniosynostoses. *Bone Rep.* 2022 Mar 26;16:101524. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101524.