

# Rodzinnie uwarunkowana dysplazja tanatoforyczna

## Genetically-determined familial recurrent thanatophoric dysplasia

Lauda-Świeciak Anna<sup>1</sup>, Moszczyńska Katarzyna<sup>1</sup>, Skórczewski Jacek<sup>1</sup>,  
Ludwikowski Grzegorz<sup>1,3</sup>, Szulczyński Jarosław<sup>2</sup>, Tretyn Andrzej<sup>4</sup>, Dubiel Mariusz<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Oddział Ginekologii, Położnictwa i Patologii Ciąży Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. E. Warmińskiego w Bydgoszczy

<sup>2</sup> Oddział Neonatologii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. E. Warmińskiego w Bydgoszczy

<sup>3</sup> Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>4</sup> Zakład Biotechnologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

### Streszczenie

*Dysplazja tanatoforyczna została po raz pierwszy opisana przez Maroteaux w 1967 roku.*

*Jest jedną z najczęstszych śmiertelnych karłowatości noworodków. Występuje z częstością 0,2-0,5 na 10.000 urodzeń [1].*

*W pracy przedstawiono rozpoznany prenatalnie przypadek powtarzającej się dysplazji tanatoforycznej u tej samej pacjentki.*

Słowa kluczowe: **uwarunkowania rodzinne / dysplazja tanatoforyczna /  
/ noworodki / ciąża /**

### Summary

*Thanatophoric dysplasia was first described in 1967 by Maroteaux.*

*It is one of the most common lethal neonatal dwarfisms. Estimated incidence of thanatophoric dysplasia is 0.2-0.5 per 10000 births.*

*In the following report we have described a prenatally diagnosed case of recurrent thanatophoric dysplasia in the same patient.*

Key words: **family connected / tanatophoric pregnancy / dyplasia / newborns /**

### Adres do korespondencji:

Mariusz Dubiel  
Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
85-608 Bydgoszcz  
ul. Jagiellońska 56  
tel. 52 525 64 40  
e-mail: dubiel@sylaba.poznan.pl

Otrzymano: 15.06.2010  
Zaakceptowano do druku: 25.07.2010

## Opis przypadku

Do Ośrodka Poradnictwa Genetycznego zgłosiła się 20-letnia ciężarna w 12 tygodniu ciąży II.

W ciąży I ultrasonograficznie w 20 tygodniu podejrzewano dysplazję tanatoforyczną (Fot. 1). Ciąża zakończyła się poronieniem w 21 tygodniu w innym ośrodku. Z wywiadu rodzinnego uzyskano informację, że brat pacjentki miał rozszczep wargi i wyrostka zębodołowego, a u matki wystąpiła jedna strata ciąży około 25 tygodnia – brak jednak dokumentacji a ten temat. Ojciec dziecka 28 lat, wywiad rodzinny i środowiskowy nieobciążony. Rodzice niespokrewnieni. (Rycina 1).

Po ciąży I pacjenci byli objęci opieką Poradni Genetycznej, w której obydwójce mieli oznaczone kariotypy-wyniki prawidłowe, oraz u obojga wykluczono nosicielstwo mutacji genów MTHFR, protrombiny oraz czynnika V-Leiden. Nie przeprowadzono badania w kierunku nosicielstwa dysplazji kostnych.

Po pół roku od pierwszego niepowodzenia pacjentka ponownie zaszła w ciążę. Ze względu na obciążony wywiad położniczy wdrożono standardowe postępowanie prenatalne.

### USG I trymestru

- NT 1,4 mm przy CRL 45mm,
- kości nosowe obecne,
- prawidłowy przepływ w przewodzie żylnym,
- nieprawidłowy profil twarzy płodu,
- znaczne skrócenie kości długich. (Fot. 2A i B).

### Badanie biochemiczne - test PAPPa

- ryzyko podstawowe wystąpienia zespołu Downa 1: 1500
- ryzyko wynikające z testu 1:1100
- ryzyko podstawowe wystąpienia zespołu Edwardsa 1:15000
- ryzyko wynikające z testu 1:5000

W analizie poszczególnych parametrów stwierdzono:

- obniżenie stężenia  $\beta$ -hcg ( 0,6 MOM po korekcie)
- znaczne obniżenie stężenia białka PAPP-a ( 0,12 MOM po korekcie)

Pacjentkę zakwalifikowano do diagnostyki inwazyjnej.

### Amniopunkcja genetyczna

W 16 tygodniu ciąży przeprowadzono zabieg amniopunkcji. Oznaczono kariotyp płodu uzyskując wynik prawidłowy 46,XY.

Z hodowli amniocytów wyizolowano DNA i przesłano na badanie molekularne genu FGFR3, kodującego receptor czynnika wzrostu fibroblastów.

Analiza molekularna wykluczyła 80% najczęstszych mutacji genu FGFR3 odpowiedzialnych za występowanie dysplazji tanatoforycznej, co jednak nie wyklucza rozpoznania klinicznego. Do rozważenia jest analiza genów odpowiedzialnych za achondrozę – (diagnostyka różnicowa) lub poszukiwanie pozostałych, rzadkich mutacji, co w chwili obecnej nie jest dostępne.

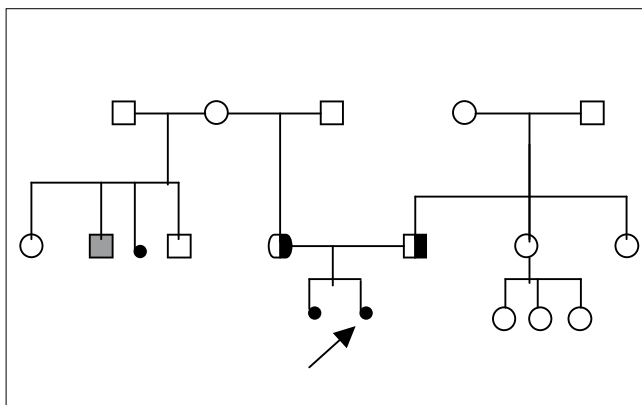
### USG II trymestru - 18 tydzień ciąży

- całkowite bezwrodzie
- skrajne skrócenie kości długich
- kości udowe o kształcie słuchawek telefonicznych
- niemożliwa ocena szczegółowej anatomii ze względu na brak płynu owodniowego.

Ciąża zakończyła się poronieniem w 19 tygodniu



Fot. 1. Badanie USG II trymestru, ciąża I.



Rycina 1. Rodowód rodziny z dysplazją tanatoforyczną.

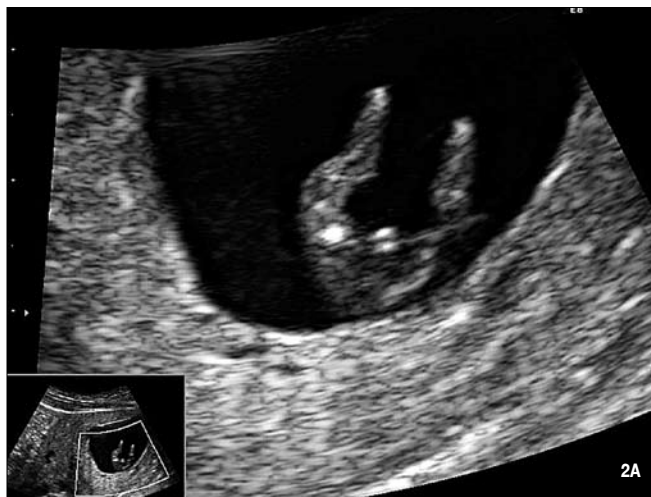
### Badanie pośmiertne płodu

- płód płci męskiej ze znacznie skróconymi kończynami, (Fot. 3),
- wieżowata czaszka z wysokim czołem,
- nisko osadzone małżowiny uszne,
- hipertelorizm, wypukłe gałki oczne,
- niska nasada nosa,
- wyraźna rynienka nosowo-wargowa,
- hipoplastyczna klatka piersiowa zwięzająca się w kierunku dogłowowym,
- szeroki, wysklepiony ponad poziom klatki piersiowej brzuch,
- charakterystycznie skrócone i pogrubione kończyny górne i dolne,
- nadmiar fałdów skóry w obrębie kończyn,
- szerokie, krótkie dłonie,
- nieprawidłowo ustawione stopy,
- nieprawidłowa budowa szkieletu. (Fot. 4).

Badanie płodu *post mortem* potwierdziło prenatalne rozpoznanie dysplazji tanatoforycznej.

Pacjentkę i jej męża objęto poradnictwem genetycznym.

Rodzinnie uwarunkowana dysplazja tanatoforyczna.



Fot. 2A, 2B. Skrócenie kości długich widoczne w bad. USG I trymestru. 2A – kk. udowe, 2B – kk. ramienne.



Fot. 3. Płód w 19Hbd, widoczne znaczne skrócenie kończyn górnych i dolnych.



Fot. 4. Zdjęcie rentgenowskie płodu w 19Hbd.

### Różnicowanie

1. Dysplazja tanatoforyczna (TD) jest letalną postacią karłowatości spowodowaną mutacją w genie *FGFR3* w locus 4p16.3 kodującym receptor czynnika wzrostu fibroblastów 3.

Większość przypadków stanowią występujące *de novo* autosomalnie dominujące mutacje, z niskim ok. 2% ryzykiem powtórzenia. Opisywano pojedyncze przypadki dziedziczenia autosomalnie recesywnego [1, 2].

Wyróżnia się dwa typy dysplazji tanatoforycznej TD1 – ze skrajnym skróceniem kości długich o kształcie słuchawek telefonicznych i łagodną kraniosynostozą oraz TD2 – z prostymi kośćmi długimi i ciężką kraniosynostozą – czaszką o kształcie liścia koniczyny. W typie 1 najczęściej obserwuje się mutacje Arg248Cys, Tyr373Cys, Ser249Cys, zaś w typie 2 najczęstszą mutacją jest Lys650Glu [1, 3].

W dysplazji tanatoforycznej obserwuje się nieproporcjonalnie dużą głowę z wystającym czołem, wypukłymi oczami, hiperteloryzmem, obniżoną nasadą nosa, zwężoną klatkę piersiową z krótkimi żebrami, hipoplazję płuc, płaskie trzony kręgow, wysklepiony brzuch, skrajnie skrócone kończyny z pogrubiałą skórą, nadmiarem fałdów skórnych oraz towarzyszącymi wadami OUN. W TD2 kości długie nie są zniekształcone, trzony kręgow wyższe, a czaszka o kształcie trójlistnej koniczyny [1, 3].

W obu typach przyczyną zgonów noworodków jest hipoplazja klatki piersiowej z wtórną niewydolnością oddechow, stenozą otworu potylicznego wielkiego z następczą niedomogą ośrodka oddechowego [1].

2. Homozygotyczna letalna forma achondroplazji – kiedy oboje rodzice są dotknięci achondroplazją [1].
3. Dysplazja kampomeliczna, z charakterystycznym łukowatym przodozgięciem kości udowych i piszczelowych, wąską klatką piersiową, odwróceniem płci [4].
4. *Osteogenesis imperfecta* typ II i III – skrócenie kończyn z licznymi złamaniami, charakterystyczne błękitne twardówki, różnego stopnia demineralizacja kości.

5. Achondrogeza typ I – dziedziczona autosomalnie recesywnie letalna dysplazja przebiegająca z deficytem kostnienia, nieproporcjonalnie dużą głową, miękką czaszką z różnego stopnia wysepkami kostnymi w obrębie błoniastego sklepienia, skrajnie krótką szyją, beczkowatą klatką piersiową, cienkimi żebrami z licznymi złamaniami, hipoplazją płuc, wadami serca, wystającym brzuchem, skrajnie skróconymi kończynami.

Kości długie często kształtu trapezoidalnego z nieregularnymi przynasadami, brak kostnienia obręczy miednicznej, dysmorfia twarzy (wklęsły profil twarzy, płaska nasada nosa, mały nos, często z przodopochyleniem nozdrzy, długa rynienka nosowo-wargowa, mikrognacja) [1, 5].

## Dyskusja

Opisywany przypadek jest niezwykle rzadką formą autosomalnie recesywnego dziedziczenia dysplazji tanatoforycznej, z ryzykiem powtórzenia 25% lub bardzo rzadkim przypadkiem mozaicyzmu komórek płciowych. Choroby dziedziczone autosomalnie dominująco przy ujemnym wywiadzie rodzinnym najczęściej pojawiają się *de novo* i wiążą się z niskim ryzykiem powtórzenia u rodzeństwa probanda. W rzadkich przypadkach istnieje mozaicyzm gonadalny, kiedy u jednego z rodziców w komórkach rozrodczych istnieje linia komórkowa zawierająca zmutowany gen. Wówczas ryzyko powtórzenia się autosomalnie dominującej choroby u potomstwa fenotypowo zdrowych rodziców zależy od proporcji komórek prawidłowych do komórek zmutowanych. [6, 7].

Diagnostyka prenatalna dysplazji kostnych jest stosunkowo prosta przy użyciu ultrasonografii. Ograniczeniem jest wielkość płodu umożliwiającą szczegółową ocenę anatomii.

Jednakże przeprowadzenie procedury inwazyjnej z analizą DNA i określeniem mutacji w przypadku nieprawidłowego płodu umożliwia wykluczenie choroby u kolejnego dziecka już około 11 tygodnia ciąży, kiedy można przeprowadzić biopsję trofoblastu z badaniem molekularnym.

Alternatywnym rozwiązaniem dla pacjentów, u których poznano molekularne podłoże występowania zaburzeń u dziecka jest zapłodnienie *in vitro* z diagnostyką przedimplantacyjną [8].

## Wnioski

Chociaż rozpoznanie ultrasonograficzne niektórych zespołów genetycznych nie pozostawia żadnych wątpliwości, warto pokusić się o zabezpieczenie materiału płodowego do analizy DNA. Pozwoli to na zidentyfikowanie chorób przebiegających z nietypowym mechanizmem dziedziczenia, a co za tym idzie na rzetelne udzielenie porady genetycznej rodzicom.

Wykluczenie nosicielstwa najczęstszych mutacji u rodziców zmarłego dziecka, u którego nie została przeprowadzona diagnostyka genetyczna, nie wyklucza możliwości powtórzenia się choroby w kolejnej ciąży. Może to być spowodowane obecnością rzadkiego wariantu mutacji u probanda lub występowania mozaicyzmu gonadalnego u rodziców. Dlatego zawsze, nawet w przypadku jednoznacznych rozpoznań klinicznych warto potwierdzić rozpoznanie badaniem molekularnym, jeżeli taka analiza jest dostępna.

Niestety diagnostyka molekularna większości chorób uwarunkowanych monogenowo nadal nie jest możliwa, ale zabezpieczenie materiału płodowego z izolacją DNA przy dzisiejszym tempie rozwoju genetyki molekularnej stwarza szansę pełnej diagnostyki w późniejszym czasie.

## Piśmiennictwo

1. Chen H. Atlas of Genetic Diagnosis and Counselling. Totowa N. Humana Press. 2006, 955-961. ISBN 1-59259-956-7.
2. Maroteaux P, Lamy M, Robert J-M. Le nanisme thanatophore. *Presse Med.* 1967, 49, 2519-2524.
3. Norman A, Rimmer S, Landy S, [et al.]. Thanatophoric dysplasia of the straight-bone type (type 2). *Clin Dysmorphol.* 1992, 2, 115-120.
4. Korniszewski L. Dziecko z zespołem wad wrodzonych. Diagnostyka dysmorfologiczna. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2005. ISBN 83-200-3042-0.
5. Borochowitz Z, Lachman R, Adomian G, [et al.]. Achondrogenesis type I: delineation of further heterogeneity and identification of two distinct subgroups. *J Pediat.* 1988, 112, 23-31.
6. Korf B. Genetyka człowieka. Rozwiązywanie problemów medycznych. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN SA. 2005. ISBN 83-01-14075-5.
7. Firth H, Hurst J., Hall J. Oxford desk reference: clinical genetic. Oxford: University Press. 2005. ISBN 0-19-262896-8.
8. Wielgoś M. Diagnostyka prenatalna z elementami perinatologii. *Via Medica.* 2009. ISBN 978-83-7555-179-2.