

DISPLASIA TANATOFÓRICA

Relato de dois casos com estudo neuropatológico

Lúcia Noronha¹, Luciano Monte Serrat Prevedello²,
Everton M. Maggió³, Maria José Serapião⁴, Luiz F. Bleggi Torres⁵

RESUMO - O relato tem como objetivo apresentar dois casos de displasia tanatofórica (DT), um caso do tipo I e outro do tipo II, com especial atenção ao sistema nervoso central. No caso compatível com DT tipo I foram observados macrocefalia, tórax estreito, hipoplasia pulmonar acentuada, abdome protuberante. Exames radiológicos revelaram platisspondilia e ossos curtos encurvados com achatamento e fusão metafisária. No caso compatível com DT tipo II foram observados megaencefalia, fenda palatina, membros curtos e crânio em "folha de trevo". Os achados radiológicos ósseos foram platisspondilia, alargamento dos espaços intervertebrais, ossos do esqueleto apendicular mais retilíneos que o primeiro caso e macrocefalia. Ao exame microscópico de ambos os casos foram encontrados polimicrogiria, principalmente temporal; agenesia hipocampal e heterotopia neuroglial no espaço subaracnoideo. As alterações eram mais intensas no segundo caso.

PALAVRAS-CHAVE: malformações, displasia tanatofórica, craniosinostose, condroplasia.

Thanatophoric dysplasia: neuropathological findings of two cases

ABSTRACT - We report two cases of thanatophoric dysplasia (TD) with detailed neuropathologic evaluation. One case was representative of TD type I and the other TD type II. The case with TD type I showed macrocephaly, narrow thoracic cage, pulmonary hypoplasia and bowed limbs. Radiological study showed flat vertebral bodies, short curved appendicular skeleton and flaring of metaphyses. The other case (TD type 2) showed macrocephaly, cleft palate, short limbs and cloverleaf skull. Radiological findings were generalized platyspondy with excessive intervertebral disc space heights and a large head. Microscopic examination of both cases revealed temporal lobe polymicrogyria, abnormalities of the hippocampus and heterotopic neuroglial tissue within the meninges. There were no noticeable differences in CNS abnormalities between TD type I and II.

KEY WORDS: malformations, thanatophoric dysplasia, craniosynostosis, chondrodysplasia.

A displasia tanatofórica (DT) consiste em displasia óssea quase sempre fatal, que ocorre em virtude de distúrbio da ossificação endocrânica. É caracterizada por encurtamento dos membros, caixa torácica hipoplásica, macrocefalia e platisspondilia. Existem dois subtipos principais da DT: uma, constituída por fêmur curto e encurvado, característico do tipo I e outra, denominada DT tipo II, caracterizada pela presença de fêmur mais retilíneo e crânio em folha de trevo. A enfermidade é resultante de mutações no gene do receptor 3 para o fator de crescimento para fibroblasto (FGFR3)¹. Os casos que apresentam a substituição Lys650Glu deste gene apresentam manifes-

tações compatíveis com DT tipo II. Coloca-se o diagnóstico diferencial com acondroplasia, a qual é atribuída a uma mutação (Gly380Arg) no mesmo gene. A maioria dos neonatos portadores da enfermidade morrem de insuficiência respiratória devido à redução volumétrica da caixa torácica e à hipoplasia pulmonar.

A primeira descrição de displasia ou nanismo tanatofórico foi realizada em 1967 por Maroteaux et al². Desde então, tem sido descrita uma série de relatos destacando as alterações do tecido osteocondral. Há poucos relatos na literatura enfatizando os aspectos neuropatológicos. Registramos dois casos.

Unidade de Patologia Pediátrica e Perinatal (UPPP) do Serviço de Anatomia Patológica (SAP) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba PR, Brasil: ¹Professora Assistente do Departamento de Patologia Médica da UFPR, responsável pela UPPP, Mestre em Patologia; ²Acadêmico de Medicina, estagiário da UPPP; ³Médico Residente do Departamento de Patologia Médica da UFPR; ⁴Professora Convidada do Departamento de Patologia Médica da UFPR; ⁵Professor titular do Departamento de Patologia Médica da UFPR, PhD em Neuropatologia.

Recebido 25 Junho 2001, recebido na forma final 10 Setembro 2001. Aceito 27 Setembro 2001.

Dra. Lúcia de Noronha - Serviço de Anatomia Patológica - Hospital de Clínicas UFPR - Rua General Carneiro 181 - 80060-900 Curitiba PR - Brasil - FAX: 041 264 1304. E-mail: luno@uol.com.br

CASOS

Caso 1. Recém-nato do sexo masculino, segunda gestação de uma paciente de 22 anos que apresentara doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) em sua primeira gestação. Idade gestacional de 39,5 semanas. Foi feito o diagnóstico intra-uterino de acondroplasia. Apresentou índice de Apgar 1 no 1º minuto e 6 no 5º e 10º minutos. Necessitou reanimação na sala de parto, sendo instaurada oxigenoterapia. Com 14 horas de vida evoluiu com insaturação e piora de esforço respiratório, falecendo.

Foi observado, na autópsia, estado nutricional adequado para a idade gestacional, 40 cm de comprimento crânio-podal e 2850g de peso. Ao exame segmentar observou-se fontanela anterior fechada, fontanela posterior medindo 1x1 cm, suturas ósseas justapostas, megaencefalia e hidrocefalia discreta com perímetro cefálico de 35 cm. Apresentava implantação tópica das orelhas, pescoço de conformação e tamanho reduzidos, tórax estreito, encurtado e com perímetro de 25 cm. O abdome era protuberante, com perímetro de 27 cm e sem visceromegalias. A coluna vertebral não apresentava alterações aparentes e os membros eram curtos e encurvados (Fig 1). Foram



Fig 1. Caso 1 - Feto com membros curtos e encurvados, macrocefalia, tórax estreito com hipoplasia pulmonar e abdome protuberante

observados hipoplasia pulmonar bilateral acentuada, petéquias em pericárdio, pleura e peritônio e testículos tópicos.

Ao exame da caixa craniana, observou-se intensa congestão de veias cerebrais superficiais, encéfalo pesando 1150g, sulcos e giros cerebrais evidentes e anômalos em lobos temporais (Fig 2), corpo caloso normal e fossa posterior rasa.

Observaram-se alterações radiológicas no esqueleto apendicular compatíveis com plastispondilia, membros curtos e encurvamento ósseo de fêmur.

Ao exame neuropatológico do encéfalo fixado, detectaram-se polimicrogiria e heterotopia em cérebro e meninges. Os achados encontrados no caso foram compatíveis com displasia tanatofórica tipo I. Outras alterações foram broncopneumonia focal, inicial e discreta, calcificação e perda de miócitos da base de implantação do músculo papilar anterior da valva mitral.

Caso 2. Recém-nato do sexo feminino, 38,5 semanas de idade gestacional. A mãe tinha idade de 16 anos, era primigesta e foi internada com o diagnósticos de DHEG e malformação fetal. No exame pré-natal, foram encontradas as seguintes alterações ecográficas: hidrocefalia, polidrâmnio e acondroplasia. O índice de apgar foi 1 no primeiro minuto e 0 no quinto.

Na autópsia, constatou-se adequado estado nutricional para idade gestacional, 40 cm de comprimento crânio-podal, 2800g de peso, fenda palatina, megaencefalia e hidrocefalia acentuada com perímetro cefálico de 53 cm. Havia disjunção completa de fontanelas anterior e posterior e disjunção total de suturas com aspecto característico de crânio em "folha de trevo" (Fig 3). Pescoço era normal, havia hipotrofia e hipoplasia de tórax, com perímetro de 20 cm; o abdome era globoso, com perímetro de 28 cm, sem visceromegalias. Havia hipoplasia pulmonar. Os membros eram curtos e encurvados.

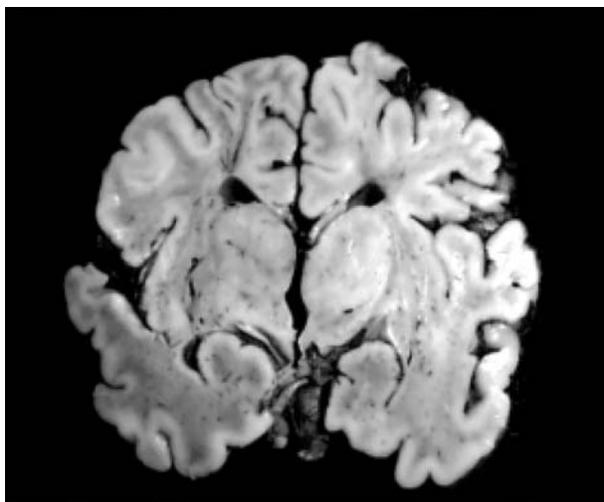


Fig 2. Caso 1 - Macrofotografia demonstrando corte coronal de encéfalo com anormalidades nos giros temporais.



Fig 3. Caso 2 - Feto com megalecefalia, crânio em folha de trevo, achatamento do nariz, membros curtos e levemente encurvados, orelhas de implantação baixa com rotação posterior.

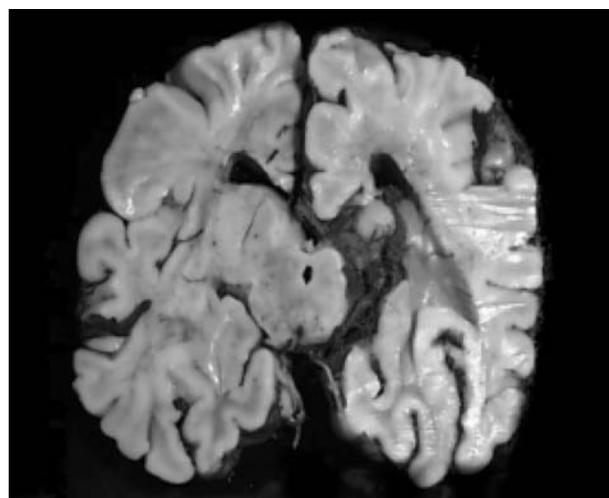


Fig 4. Caso 2 - Macrofotografia demonstrando corte coronal de encéfalo com anormalidades nos giros temporais, ausência de hipocampo e dilatação aquedutal.

Ao exame da caixa craniana, os ossos eram íntegros, porém em disjunção completa. Sulcos e giros eram especialmente anormais nos lobos temporais. O sistema ventricular estava dilatado acentuadamente e evidenciou-se hipoplasia de fossa posterior (Fig 4). O corpo caloso não era hipoplásico. Os achados radiológicos ósseos foram platispondilia, alargamento dos espaços intervertebrais, ossos do esqueleto apendicular mais retilíneos que o primeiro caso e macrocefalia. Os achados foram considerados compatíveis com DT tipo II.

O exame neuro-histopatológico evidenciou polimicrogiria e heterotopias em cérebro e em meninges.

Os achados neuropatológicos dos dois casos estão resumidos nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Características macroscópicas encontradas nos dois casos.

Caso	Crânio em folha de trevo	Hipoplasia de fossa posterior	Megaencefalia	Hidrocefalia	Anormalidades hipocámpais e de lobo temporal	Platispondilia	Fêmur encurvado
1	-	+	++	++	+	+	++
2	+	+	+++	+++	+	++	+

- ausente; + alteração pequena; ++ alteração moderada; +++ alteração severa.

Tabela 2. Características microscópicas encontradas nos dois casos.

Caso	Polimicrogiria	Heterotopias			Displasia de Núcleos	Alteração de tratos ascendentes da medula espinhal
		Cérebro	Cerebelo	Meninges		
1	+	+	-	+	-	-
2	+	+	-	+	-	-

- ausente; + presente.

Tabela 3. Achados neuropatológicos mais prevalentes segundo vários autores.

	Coulter et al. ¹³	Ho et al. ³	Noronha et al.	Wongmongkolrit et al. ⁴	Total	%
Anormalidade hipocampal		5/5	2/2		77	100%
Tecido neuroglial heterotópico		8/8	2/2	7/7	17/17	100%
Megaencefalia	23/29	7/7	2/2	7/7	39/45	86,67%
Polimicrogiria	24/29	5/8	2/2	7/7	38/46	82,61%
Anormalidade em tratos	14/29	5/8	0/2	6/7	25/46	54,35%
Hipoplasia de fossa posterior	13/29	6/8	2/2		21/39	53,84%
Hidrocefalia	14/29	3/8	2/2		19/39	48,72%
Núcleo denteado displásico	8/29	3/8	0/2	5/7	16/46	34,78%
Displasia de oliva inferior	7/29	5/6	0/2	2/7	14/44	31,82%
Folha de trevo	7/29	2/8	1/2	2/7	12/46	26,09%
Hipoplasia de corpo caloso	7/29	3/8	0/2	1/7	11/46	23,91%

DISCUSSÃO

A displasia tanatofórica é uma condrodysplasia congênita com repercussões ósseas e neurológicas; sua incidência aproximada na população é de 1/35000 a 1/50000¹. O termo tanatofórica é derivado do grego "*thanatophoros*", significando parto morto, uma vez que a maior parte dos pacientes são natimortos ou sobrevivem poucas horas ou dias^{3,4}. A entidade assemelha-se à acondroplasia mas apresenta aspectos clínicos, morfológicos e histológicos distintos desta⁵.

Além das alterações neuropatológicas, mencionadas posteriormente, recém-natos com displasia tanatofórica apresentam: membros curtos e encurvados; ossos longos com achatamento metafisário; corpos vertebrais de altura diminuída e achatados (platispondilia); tórax contraído; pelve de tamanho reduzido e, muitas vezes, perímetro cefálico aumentado com proeminência frontal e depressão nasal⁵.

São reconhecidos dois tipos básicos de DT, os quais apresentam achados comuns mas se diferenciam anatômica e radiologicamente da seguinte forma: o tipo I apresenta curvatura femural e corpos vertebrais achatados; no tipo II observa-se fêmur retilíneo, corpos vertebrais mais altos com ou sem crânio em "folha de trevo"¹. Os critérios radiológicos que auxiliam na definição da entidade incluem anormalidades ósseas axiais; platispondilia e largos espaços intervertebrais; asas pélvicas diminuídas; sinostose leve a moderada de crânio; crânio em folha de trevo; encurtamento de extremidades; achatamento metafisário de ossos longos e conformação femural em formato de telefone³, como foi possível observar em nossos casos.

A causa da DT tem sido atribuída a mutação autossômica dominante^{3,5}. Mutações em receptores de fatores de crescimento fibroblásticos foram recentemente encontradas em displasias esqueléticas com membros curtos e em craniosinostoses. Mutações do subtipo 3 desses receptores (RFCF3)¹ foram descritas na displasia tanatofórica tipos I e II, na acondroplasia e na hipocondroplasia. Por outro lado, nas síndromes de Apert, Crouzon, Pfeiffer e Jackson-Weiss, o defeito é encontrado no subtipo 2 (FGFR2)⁶. Em seu estudo de 91 casos, Wilcox et al observaram que mutações no FGFR3 por substituições de aminoácidos Arg248Cys, Tyr373Cys, Lys650Glu são comuns nessa condição; a substituição Arg248Cys foi mais comum no tipo I (57% dos casos com fêmur curvo) e a troca Lys650Glu mais frequente no tipo II (houve importante associação com casos de fêmur reto). Nenhum estudo cromossômico foi realizado nos 2 casos descritos por nós.

Em nossa análise de 19 casos da literatura^{4,5,7-11}, encontramos 57,89% de indivíduos do sexo feminino (11 casos) e 42,10% do masculino (8 casos). Em um relato de 91 casos da literatura¹, usando-se critérios de acordo com a classificação de Langer et al¹², 73 pacientes eram do tipo I e 14 do tipo II; em 4 pacientes não foi possível a identificação. A idade gestacional média foi de 31±7 semanas (17 a 42 semanas). Poucos relatos enfatizando as alterações neuropatológicas são encontrados^{3,4,7,8,11} (Tabela 3). Postula-se que o fechamento precoce de suturas de base de crânio associado ao atraso da junção de suturas coronal e lambdóide em um paciente com aumento do sistema ventricular poderia levar ao desenvolvimento de megaencefalia, crânio em fo-

lha de trevo⁵, com protrusão anterior da fontanela anterior e expansão lateral dos ossos temporais, como encontrado no Caso 2.

Os fatores responsáveis pelas alterações neuropatológicas na DT ainda não estão estabelecidos. Há autores que acreditam que essas alterações se devam a erros de proliferação, migração e organização neuronal no processo de formação do sistema nervoso central (SNC) e outros afirmam que os achados neuropatológicos são secundários às alterações ósseas. Fala a favor da primeira hipótese a ausência de diferenças entre as anormalidades encontradas no SNC de pacientes com e sem crânio em folha de trevo^{3,4,13}. A malformação do lobo temporal é a anormalidade predominante. A desorganização dos sulcos dessa região e da formação hipocampal poderia ser atribuída ao aumento de população de células provenientes da camada germinativa⁴, o que seria apoiado por filetes de células germinativas estendendo-se pelo lobo temporal, desarranjo do córtex, maior população de células em camadas mais superficiais e neurônios heterotópicos^{3,4}.

Especula-se que as alterações neuropatológicas iniciem-se entre a 11,5ª semana de gestação (quando há formação da fissura temporal medial fimbriodentada e do hipocampo) e a 13,5ª (fase em que há intensa migração e proliferação celular originando o giro denteado e a camada piramidal). As anormalidades do lobo temporal seriam mais consistentes com alterações no desenvolvimento do que com aquelas causadas por lesões deformantes⁸.

Fatores que poderiam influir na patogênese da polimicrogiria e heterotopias incluem hipoperfusão tecidual, exposição a drogas, irradiação e mutações de um único gene, conforme constatação de estudos experimentais^{3,4}. Em nenhum dos nossos casos foi notada associação com fatores exógenos. Em ambos a mãe teve DHEG, porém a associação desta com DT nunca foi relatada.

Por outro lado, lesões em SNC poderiam ser secundárias, ao menos em parte, às manifestações ósseas. O estreitamento de forame magno^{3,8}, sinostose das articulações da base do crânio³ associada a estreitamento dos forames arteriais⁸ ou hipoplasia de fossa posterior³ acarretariam isquemia causando polimicrogiria. Na síndrome de Apert, anormalidades de desenvolvimento ósseo em base de crânio,

calvária e maxila associam-se a alterações semelhantes em lobo temporal⁴.

A heterotopia neuronal e o desenvolvimento neuronal cortical anormal que ocorrem na DT são semelhantes aos ocorridos na síndrome de Zellweger; no entanto as alterações na displasia tanatofórica estão restritas ao lobo temporal¹¹. Por esse motivo, acredita-se que a anormalidade dos sulcos e o desarranjo da migração neuronal nos lobos temporais de pacientes com DT sejam relacionados a uma fossa média craniana hipoplásica e a uma desordem sistêmica¹¹.

Apesar das profundas alterações neuropatológicas encontradas em pacientes com DT, somente o crânio em folha de trevo auxilia de forma conclusiva na distinção entre os dois tipos. Porém essa anomalia não é característica da DT e pode associar-se à síndrome de Crouzon e Pfeiffer ou mesmo ser achado isolado¹². A DT associada ao crânio em “folha de trevo” já foi considerada uma entidade clínica distinta. Porém estudos mais recentes sugerem que esta apresentação seja a representação mais grave do espectro de anormalidades esqueléticas dessa doença⁵.

REFERÊNCIAS

1. Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, et al. Molecular, radiologic and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet* 1998;78:274-281.
2. Maroteaux P, Lamy M, Robert JM. Thanatophoric dwarfism. *Presse Med* 1967;75:2519-2524.
3. Ho KL, Chang CH, Yang SS, Chason JL. Neuropathological findings in thanatophoric dysplasia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984;63:218-228.
4. Wongmongkolrit T, Bush M, Roessmann U. Neuropathological findings in thanatophoric dysplasia. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107:132-135.
5. Isaacson G, Blakemore KJ, Chervenak FA. Thanatophoric dysplasia with cloverleaf skull. *Am J Dis Child* 1983;137:896-898.
6. Cohen MM. Short-limb dysplasias and craniosynostosis: what do they have in common? *Pediatr Radiol* 1997;27:442-446.
7. Galatioto S, Gemelli M, Granese D, Longo M. Thanatophoric dwarfism and “cloverleaf skull” syndrome: a neuropathological report. *Pathologica* 1984;76: 255-261.
8. Knisely AS, Ambler MW. Temporal-lobe abnormalities in thanatophoric dysplasia. *Pediatr Neurosci* 1988;14:169-176.
9. Miyata H, Kato Y, Yoshimura M, Saji S. Temporal bone findings in cloverleaf skull syndrome. *Acta Otolaryngol* 1998;447(Suppl):105-112.
10. Queiroz-Gómez E, Rodrigues-Cueto G, Silveira-Redondo CA, et al. Cráneo en “hoja de trebol”: presentación de tres pacientes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1990;47:12:845-850.
11. Shigematsu H, Takashima S, Otani K, Ieshima, A. Neuropathological and Golgi study on a case of thanatophoric dysplasia. *Brain Dev* 1985;7:628-632.
12. Langer Jr LO, Yang SS, Hall JG, et al. Thanatophoric dysplasia and cloverleaf skull. *Am J Med Genet* 1987;3:167-179.
13. Coulter CL, Leech RW, Brumback RA, Schaefer GB. Cerebral abnormalities in thanatophoric dysplasia. *Child's Nerv Syst*. 1991;7:21-26.