

DISPLASIA TANATOFÓRICA: IMPORTÂNCIA DA ULTRASSONOGRAFIA 3D E 4D

THANATOPHORIC DYSPLASIA: THE VALUE OF 3D AND 4D ULTRASONOGRAPHY

RICARDO SANTANA TEIXEIRA COSTA¹, WALDEMAR NAVES DO AMARAL², DIOGO HUMMEL HÖHL², VALDIVINA ETERNA FALONE¹, RICARDO PEREIRA MAROT², WALDEMAR NAVES DO AMARAL FILHO³

RESUMO

OBJETIVO: revisar a literatura médica em relação ao diagnóstico ultrassonográfico da displasia tanatofórica (DT) e suas implicações.

METODOLOGIA: foi pesquisada a base de dados virtuais PubMed com as seguintes palavras-chaves: ultrassom, displasia tanatofórica, diagnóstico. Os seguintes filtros foram aplicados: espécie humana, artigos publicados em inglês, espanhol e português. Dos 161 artigos recuperados na base de dados, nove foram selecionados. Dados presentes na rede Orphanet também foram utilizados.

RESULTADOS: as principais características da DT ao ultrassom são o crânio em formato de folha de trevo (DT tipo 2), abdome em formato de sino (DT tipo 1 e 2), fêmures encurtados e em formato de receptor de telefone (DT tipo 1) dentre outras. Mãos em tridente, platisspondilia, estreitamento do espaço intervertebral são difíceis de diagnosticar ao ultrassom convencional 2D, entretanto, com o advento do 3D e 4D, e o uso do software HD live (alta resolução) a maioria das características já relatadas para a DT ficaram mais fáceis de serem diagnosticadas permitindo a diferenciação mais segura das outras displasias esqueléticas.

CONCLUSÃO: a ultrassonografia de alta resolução tem uma excelente capacidade de tornar mais nítida a imagem e, assim, permitir uma avaliação mais precisa das estruturas anatômicas fetais já no início do segundo trimestre. Essa vantagem traz uma implicação importante no manejo das gravidezes.

PALAVRAS-CHAVES: DISPLASIA TANATOFÓRICA, ULTRASSONOGRAFIA 3D, 4D, ALTA RESOLUÇÃO.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To revise the literature concerning the ultrasonographic diagnosis of dysplasia thanatophoric and its implications.

METHODOLOGY: We searched PubMed with the following keywords ultrasound, thanatophoric dysplasia, and diagnosis. The following filters were used: humans, English, Spanish and Portuguese. We selected nine articles to compose this review from the 161 retrieved. Data presented in Orphanet were used too.

RESULTS: The main features of Thanatophoric Dysplasia (TD) at ultrasound are: cloverleaf skull (TD2), abdomen bell-shaped (TD1 and TD2), short femurs and "telephone receiver" femurs (TD1) among others. Trident-shaped hands, platyspondyly, and short ribs are difficult to diagnose at 2D ultrasound, however, with the advent of 3D, 4D, and the high-resolution ultrasonography (HD live software), the main features of TD that were already reported got easier to be identified allowing more accurate differentiation from other skeletal dysplasias.

CONCLUSION: The high-resolution ultrasound has a great capacity to sharpen the image and, thus, allow a more accurate assessment of the fetal anatomic structures in the early 2nd trimester. This advantage implies a better management in pregnancies that a fetal anomaly is suspected, such as thanatophoric dysplasia.

KEYWORDS: THANATOPHORIC DYSPLASIA. DIAGNOSIS. ULTRASONOGRAPHY. 3D. 4D. HIGH-RESOLUTION ULTRASOUND.

INTRODUÇÃO

A displasia tanatofórica (DT) ou nanismo tanatofórico é uma doença esquelética severa e geralmente letal que pode

ocorrer no período pré-natal e é caracterizada por micromelia, macrocefalia, tórax estreito e aspectos faciais distintivos, tais como o crânio em formato de folha de trevo. Ela é subdividida

1. Schola Fértil
2. Universidade Federal de Goiás
3. Hospital e Maternidade Dona Íris

Endereço para correspondência:
Waldemar Naves Do Amaral
Email:waldemar@sbus.org.br

em DT tipo 1 e tipo 2 que podem ser diferenciadas uma da outra pelo aspecto do fêmur e do crânio. A incidência estimada gira em torno de 1 para 20.000 a 1 para 50.000 nascimentos¹.

A displasia tanatofórica tipo 1 caracteriza-se por fêmures curtos e em formato de “receptor de telefone”. Não há a presença de crânio em formato de folha de trevo. Na displasia tanatofórica tipo 2 os fêmures são relativamente retos e o crânio é em formato de folha de trevo¹.

As características morfológicas que caracterizam a doença podem ser vistas ao ultrassom pré-natal. Ao final do 1º trimestre visualiza-se um encurtamento dos ossos longos ao ultrassom. No 2º trimestre há uma restrição do crescimento intrauterino (comprimento dos membros abaixo do 5º percentil) notada juntamente com macrocefalia, ventriculomegalia e um crânio bem mineralizado. O tórax é estreito, os corpos vertebrais estão achatados, mas a mineralização é normal. O fêmur está curvado, em formato de receptor de telefone na DT tipo 1, crânio em formato de folha de trevo no DT tipo 2 e em poucos casos de DT tipo 1 e polidrâmnio também pode ser visto¹.

Neonatos apresentam macrocefalia com uma fontanela anterior ampla, bossa frontal, hipoplasia facial severa e olhos protusos. Marcado encurtamento dos membros (micromelia) com dobras de pele redundantes e mãos em tridente com braquidactilia também podem ser vistos. O tórax é estreito e em formato de sino. Hipotonia generalizada ao nascimento está presente. Anormalidades do sistema nervoso central (SNC) podem incluir displasia lobo temporal, hidrocefalia, e estreitamento do forame magno. Raramente, anormalidades cardíacas e renais têm sido relatadas, bem como convulsões^{1,2}.

O diagnóstico geralmente é realizado no 2º e 3º trimestre, mas é possível diagnosticar mais cedo o encurtamento dos membros e a translucência nucal aumentada durante o ultrassom morfológico de 1º trimestre. A translucência nucal pode estar aumentada devido à compressão do fluxo vascular resultante do tórax estreito^{3,4}.

Outros achados de imagem incluem a platispondilia, metáfises irregulares e encurtamento rizomélico dos ossos longos. A suspeita da doença no ultrassom pré-natal pode ser confirmada por análise genética por meio da amniocentese ou biópsia do viló corial e, mais recentemente, por análise do DNA fetal livre no sangue materno^{1,5}.

O prognóstico é ruim com morte intrauterina ou pouco tempo após o nascimento em quase todos os casos. Em casos raros, a sobrevivência dos pacientes tem sido relatada até a infância, necessitando de atendimento multidisciplinar. A morte é devida à insuficiência respiratória e/ou compressão da medula espinhal e tronco cerebral^{1,6}.

O objetivo desse artigo foi revisar a literatura médica em relação ao diagnóstico ultrassonográfico da displasia tanatofórica e suas implicações.

METODOLOGIA

Foi pesquisada a base de dados virtuais PubMed com as seguintes palavras-chaves: ultrassom / ultrasound ou ultrasonography, displasia tanatofórica / thanatophoric dysplasia e diagnóstico / diagnosis. Os seguintes filtros foram aplicados: artigos publicados relacionados à espécie humana, publicados em inglês, espanhol e português. Dos 161 artigos recuperados na base de dados Pubmed nove foram selecionados. Dados presentes na rede Orphanet também foram utilizados.

RESULTADOS

A grande maioria dos artigos concentra-se em relatos de casos sobre a doença. Antes do advento do diagnóstico das mutações por análise citogenética ainda intra-útero, a ultrasonografia pré-natal sozinha era utilizada como meio de identificação dessa doença. Nos dias atuais, tanto o aperfeiçoamento dos equipamentos de ultrassom 2D, quanto a inclusão das ultrasonografias 3D e 4D, além da possibilidade de uso da análise citogenética tem melhorado o diagnóstico. Contudo, o prognóstico dos casos graves continua o mesmo^{7,8}.

A etiologia da doença está relacionada a mutações no gene do receptor 3 para o fator de crescimento para fibroblastos (FGFR3) que leva a uma atividade exacerbada da proteína FGFR3. Essa atividade exacerbada irá resultar nos distúrbios de crescimento do osso e outros tecidos que são característicos da DT. Ela é considerada uma doença autossômica dominante, mas a maioria dos casos ocorre devido a uma de novo mutação. O aconselhamento genético permite aos familiares que já tiveram uma criança com DT a conhecer a taxa de recorrência que gira em torno de 2%, por isso, a chance de ter uma criança saudável é alta. As principais características ultrassonográficas podem ser vistas na figura 1.



Figura 1: Características ultrassonográficas da DT. (A) visualizam-se as costelas, (B) crânio em formato de folha de trevo em feto com DT tipo 2; (C) vista longitudinal do tórax e abdome demonstrando o abdome em formato de sino devido ao tórax encurtado, (D) imagem 3D do fêmur demonstrando ligeira curvatura, (E) imagem 3D da face, (F) visualiza-se bossa frontal e tórax encurtado e em G vê-se a mão com os dedos muito curtos (Fonte: Chitty et al., 2013).

Machado e cols. em 2001 construíram um quadro comparativo dos principais achados ultrassonográficos da DT que podem ser visualizados nas ultrassonografias 2D e 3D (Quadro 1). Eles categorizam cada achado nos seguintes quesitos: fácil de identificar, extremamente fácil e difícil.

Achados	2D	3D
Micromelia severa (encurtamento das extremidades)	Fácil	Extremamente fácil
Fêmur extremamente curto	Após 24 sem	Após 24 sem
Fêmur espesso e arqueado	Após 24 sem	Após 24 sem
Fêmur em formato de receptor de telefone	Fácil	Fácil, modo raio X
Encurtamento dos outros ossos longos	Fácil	Extremamente fácil
Mãos em tridente	Difícil	Fácil
Costela curta	Difícil	Fácil, modo raio X
Platispondilia	Difícil	Fácil, modo raio X
Estreitamento do espaço intervertebral	Difícil	Fácil, modo raios-X
Tórax em formato de rolha de champagne	Fácil	Extremamente fácil
Braquicefalia	Fácil	Extremamente fácil
Megacefalia	Fácil	Extremamente fácil
Ventriculomegalia cerebral	Fácil	Difícil
Crânio em formato de folha de trevo	Difícil	Fácil
Bossa frontal	Difícil	Fácil
Ponte nasal baixa	Difícil	Fácil
Anomalias cardíacas e renais	Fácil	Difícil
Dobras cutâneas excessivas	Difícil	Fácil
Polidrâmnio	Fácil	Fácil

Quadro 1: Principais achados ultrassonográficos 2D e 3D da Displasia Tanatofórica (Machado et al., 2001).

Em 2015, a DT foi diagnosticada por um grupo de estudiosos usando a técnica de renderização de superfície pela utilização do software HD live. Essa técnica permite ao ultrassonografista usar uma fonte de luz ajustável para criar uma iluminação e efeitos que aumentam a percepção de profundidade e de sombreamento. Com esse recurso a visualização do desenvolvimento fetal torna-se mais realista e permite ao ultrassonografista acompanhar melhor o desenvolvimento gestacional normal ou alterado. Eles utilizaram essa técnica com o 3D e 4D para diagnosticar a DT no segundo trimestre gestacional e verificaram que a técnica mostrou de modo claro os aspectos anatômicos da DT: malformações externas e anormalidades esqueléticas, incluindo os membros extremamente curtos, corpos vertebrais achatados e costelas curtas, dentre outras características. Os autores concluíram que o uso do HD live pode fornecer imagens valiosas, altamente realísticas para auxiliar no diagnóstico diferencial da DT de outras displasias esqueléticas (Figs. 2 e 3)⁸.

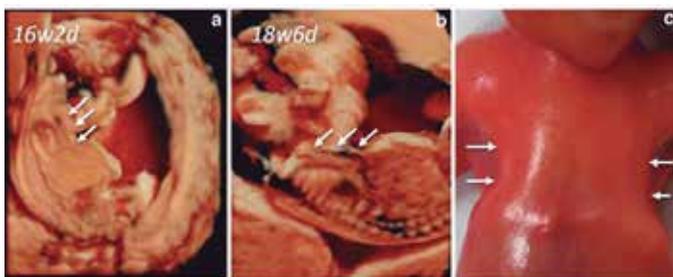


Figura 2: (a, b) Platispondilia (achatamento do corpo vertebral de várias vértebras da região dorsal) e um tórax curto são visualizados na imagem renderizada HD live. (c) Foto post-mortem do feto abortado que confirma a DT tipo I e apresenta o tórax em formato de sino (Inubashiri et al., 2015).

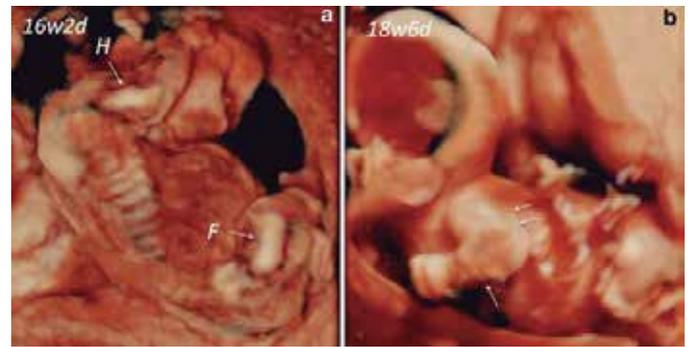


Figura 3: (a) Imagem HD live renderizada mostra claramente o úmero curto (H) e o fêmur encurtado em formato de receptor de telefone (F) no início do 2o trimestre gestacional de um feto com DT tipo 1. (b) 4D HD live mostra uma imagem de micromelia (setas) e revela mobilidade reduzida das articulações (Inubashiri et al., 2015).

Essa vantagem demonstrada por essa técnica sugere que ela tem potencial para se tornar uma ferramenta valiosa no diagnóstico pré-natal de anomalias fetais tais como a DT em estágios mais precoces da gestação e, dessa forma, auxiliar o obstetra na tomada de decisões no acompanhamento e aconselhamento das gestações que cursam com anomalias fetais. Entretanto, a abordagem bidimensional não deve ser descartada, pois ainda é o método padrão-ouro para a avaliação do crescimento e desenvolvimento fetal normal e anormal.

Não há cura para a DT. No contexto pré-natal, o tratamento objetiva evitar complicações no momento do parto. No período neonatal, o manejo deve focar no desejo dos pais de fornecer cuidados de conforto ao recém-nascido versus manejo agressivo. O suporte respiratório com o uso de traqueostomia e ventilação mecânica é essencial para a sobrevivência dos bebês. A hidrocefalia pode ser tratada com a colocação de um desvio. A decompressão suboccipital pode ser realizada quando necessário para aliviar a constrição na junção crânio-cervical. Drogas antiepilépticas podem ser administradas para aqueles que apresentem epilepsia. Aparelhos auditivos podem ser fornecidos para aqueles que apresentem perda da audição¹.

Há poucos relatos de sobreviventes e, mais ainda, de sobrevivência até a idade de adulto jovem. Nikkel, Major e King relataram em 2013 uma sobrevivente com idade de 28 anos na época da publicação do artigo deles. Para os pacientes que sobrevivem além do período neonatal, respirando de forma independente ou por meio de aparelhos, o médico assistente se vê à volta com dilemas éticos. No entanto, os autores consideram que a partir dos indivíduos que sobrevivem por um longo prazo vislumbra-se uma oportunidade de aprender mais sobre a evolução do fenótipo da doença e o desenvolvimento de outras características⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A excelente capacidade de tornar mais nítida a imagem espacial que a ultrassonografia de alta resolução apresenta

permite uma avaliação precisa das estruturas anatômicas fetais já no início do segundo trimestre.

Essa vantagem traz uma implicação importante no manejo das gravidezes atualmente, qual seja, ela é uma ferramenta valiosa no diagnóstico precoce, no pré-natal, das anomalias fetais tais como a displasia tanatofórica. Com isso, os cuidados com a mãe e o feto, bem como a preparação de uma equipe multidisciplinar para atendê-los com vistas não apenas ao manejo obstétrico, mas ao aconselhamento genético, pode ser organizada mais rapidamente.

Na presença de achados ultrassonográficos suspeitos, uma varredura precoce da anatomia fetal com a ultrassonografia 3D e 4D, além do uso da tecnologia de alta resolução, pode ser útil no estabelecimento do diagnóstico da displasia tanatofórica. A ultrassonografia 3D e 4D refletem fielmente as características anatômicas reais do feto no útero.

REFERÊNCIAS

1. Bober, M; Duker, A. Thanatophoric dysplasia. 2013. Orphanet. Disponível em: [http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=547&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Thanatophoric-Dwarfism&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Thanatophoric-dysplasia&title=Thanatophoric-dysplasia&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=547&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Thanatophoric-Dwarfism&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Thanatophoric-dysplasia&title=Thanatophoric-dysplasia&search=Disease_Search_Simple).
2. Noronha, L; Prevedello, LMS; Maggio, EM; Serapião, MJ; Torres, LFB. Displasia tanatofórica: relato de dois casos com estudo neuropatológico. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(1): 133-7.
3. Tonni, G; Azzoni, D; Ventura, A; Ferrari, B; De Felice, C; Baldi, M. Thanatophoric dysplasia type I associated with increased nuchal translucency in the first trimester: Early Prenatal Diagnosis using combined ultrasonography and molecular biology. *Fetal Pediatr Pathol*. 2010; 29:314-22.
4. Tonni, G; Palmisano, M; Ginocchi, V; Ventura, A; Baldi, M; Baffico, AM. Dysmorphic choroid plexuses and hydrocephalus associated with increased nuchal translucency: early ultrasound markers of de novo thanatophoric dysplasia type II with cloverleaf skull (Kleeblattschaedel). *Congenit Anom (Kyoto)*. 2014;54(4):228-32.
5. Cho, I et al. Thanatophoric dysplasia in a dichorionic twin confirmed by genetic analysis at the early second trimester: A case report and literature review. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(2):151-4.
6. Nikkel, SM; Major, N; King, WJ. Growth and development in thanatophoric dysplasia - an update 25 years later. *Clin Case Rep*. 2013; 1(2):75-8.
7. WONG, HS et al. A case of thanatophoric dysplasia: the early prenatal 2D and 3D sonographic findings and molecular confirmation of diagnosis. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24(1):71-3.
8. Inubashiri, E et al. Three-dimensional and four-dimensional HDlive-rendered images of thanatophoric dysplasia. *J Med Ultrason* 2015;42(2):281-5.
9. Machado, LE; Bonilla-Musoles, F; Raga, F; Bonilla Jr, F; Machado, F; Osborne, NG. Thanatophoric dysplasia: ultrasound diagnosis. *Ultrasound Quarterly*. 2001;17(4): 235-43.