

Thanatoforická dysplazie

MUDr. Martina Pokrývková¹, MUDr. Renáta Poláčková^{1,2}

¹Oddělení neonatologie, FN Ostrava

²Lékařská fakulta OU v Ostravě

Thanatoforická dysplazie (TD) je nejzávažnější forma trpaslictví. Výskyt onemocnění se pohybuje v rozmezí 1/20 000–50 000 novorozenců. I přes nízkou incidenci se jedná o nejčastější letální formu dwarfismu. Děti postižené TD mají typický fenotyp: krátké, deformované končetiny, úzký, asfyktizující hrudník, relativní makrocefalie a deformity páteře (platyspondylie), kůže je zhrubělá a naskládána v záhybech. Děti se rodí mrtvé, anebo umírají brzy po narození. Příčinou letality onemocnění je respirační selhání.

Klíčová slova: thanatoforická dysplazie, trpaslictví, hypoplazie plic, respirační selhání novorozence.

Thanatophoric dysplasia

Thanatophoric dysplasia is the most severe form of dwarfism. The disease incidence is between 1/20 000–50 000 newborns. Despite the low incidence, this is the most common lethal form of dwarfism. Children affected by TD have the typical phenotype: short, deformed limbs, narrow asphyxial chest, relative macrocephaly and deformity of the spine (platyspondyly), the skin is roughened and stacked in the folds. Children are born dead or die shortly after birth. The cause of the lethality of disease is respiratory failure.

Key words: thanatophoric dysplasia, dwarfism, pulmonary hypoplasia, neonatal respiratory failure.

Pediatr. praxi 2013; 14(6): 386–388

Kazuistika

Dítě z 5. těhotenství, 33letá matka podstoupila v minulosti 1x umělé přerušování těhotenství. Těhotenství bylo v 5. týdnu gestace (t. g.) komplikované primoinfekcí varicelou. Na základě této skutečnosti bylo genetiky stanoveno 5% riziko postižení plodu. V 16. t. g. byl zachycen pozitivní biochemický screening (vysoké riziko trisomie 18. chromozomu, event. syndrom Smith-Lemli-Opitz). Matka po genetické konzultaci odmítla amniocentézu a karyotypizaci plodu. Ve 20. t. g. v rámci ultrazvukového screeningu byly zjištěny u plodu závažné patologie – zkrácené všechny končetiny, oploštělý hrudník, hypertelorismus, fetální echokardiografické vyšetření následně vyloučilo vrozenou vadu srdce. Matka přišla do porodnice ve 39. t. g. s porodem v běhu, pro deflekční polohu plodu bylo těhotenství ukončeno akutním císařským řezem, na pupečníku byl pravý uzel. Narodil se novorozenec ženského pohlaví s porodní hmotností 2 680 g a délkou 39 cm, obvod hlavy 36 cm. Po vybavení byly přítomny známky asfyxie – nedýchala, byla atonická, srdeční akce kolem 80/min, po osušení, deumbilikaci a odsátí z horních dýchacích cest jsme zahájili prodýchávání samorozpínacím vakem s oxygenoterapií, promptně se upravila srdeční akce a přechodně nastoupila pravidelná dechová činnost. Dítě mělo typický vzhled svědčící pro některou z forem osteochondrodysplazie. Byly patrné extrémně krátké horní i dolní končetiny, krátké prsty,

Obrázek 1. Vzhled dítěte s thanatoforickou dysplazií

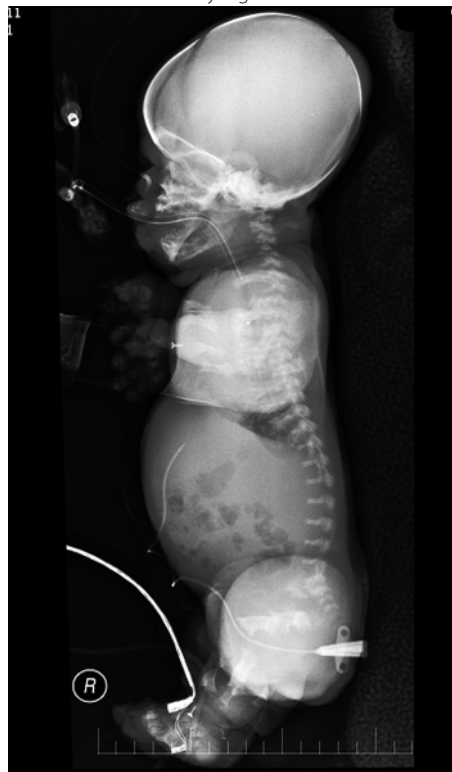


quadricefalie a relativní makrocefalie, vystouplé čelo, hypertelorismus, ploché záhlaví, krátký krk, úzký hrudník trojúhelníkovitého tvaru, nápadně prominující břicho, zhrubělá kůže naskládána v záhybech na končetinách i trupu (obrázek 1). Po převozu z porodního sálu na jednotku intenzivní péče pro novorozence progredoval respirační diskomfort, dítě bylo dyspnoické, hyposaturované, proto po cca 10 minutách od narození bylo intubováno a navedeno na umělou plicní ventilaci se středně agresivním ventilačním režimem, k udržení normosaturace byla nutná oxygenoterapie (zpočátku do FiO_2 0,4). Byl zaveden invazivní monitoring krevního tlaku,

Obrázek 2. Celotělový rtg snímek



dítě bylo od počátku hypotenzní, ordinována farmakologická podpora oběhu dvojkombinací katecholaminů, s dobrým efektem, dále antibiotická léčba a plná parenterální výživa. Na celotělovém rtg snímku (obrázky 2, 3) dominoval obraz „asfyktizujícího“ úzkého hrudníku (žebra byla zkrácená, v horizontálním postavení, plíce hypoplastické), dále byla patrna platyspondylie (oploštění obratlů), dlouhé kosti končetin a kosti prstů byly zkrácené, femury měly obraz „telefonního sluchátka“. Přizvali jsme genetika a již na základě klinického a rtg obrazu bylo vysloveno podezření na letální – thanatoforickou – formu osteochondrodysplazie. Byl proveden odběr karyotypu a krve

Obrázek 3. Celotělový rtg snímek boční

dítěte na cílenou DNA analýzu – zjištěna mutace c.742C > T (p.Arg248Cys) v exonu 7. genu FGFR3 v heterozygotním stavu, výsledek tedy potvrdil diagnózu thanatoforické dysplazie I. typu. V rámci komplexního screeningu jsme doplnili echokardiografické vyšetření, které vyloučilo srdeční vadu, ultrazvukové vyšetření velkou fontanelou bylo s normální anatomii mozku, jen hyperechogenní ložiska nad trigony bilaterálně, ultrazvukové vyšetření břišních orgánů bylo bez patologie. Rodiče jsme opakovaně informovali o zdravotním stavu a diagnóze s infaustní prognózou, přesto trvali na plné resuscitační péči. Pokračovali jsme tedy v umělé plicní ventilaci, dítě bylo oběhově nestabilní. Postupně dítě vyžadovalo k udržení adekvátní ventilace a oxygenace agresivní ventilační režim s maximální oxygenoterapií, respirační insuficience byla však při těžké plicní hypoplazii nezvratelná, postupně došlo k rozvoji respiračního a oběhového selhání, exitus letalis nastal 11. den života.

Diskuze

Thanatoforická dysplazie je geneticky podmíněné onemocnění. Rozlišují se dva základní typy – typ I. a typ II. (TD s lebkou tvaru jetelového listu). Oba typy jsou způsobeny mutacemi v genu FGFR3 (fibroblast growth factor receptor gene), který leží na krátkém raménku 4. chromozomu (1). Produkty tohoto

Tabulka 1. Diferenciální diagnóza

Achondroplazie (Parrotův syndrom)
Hypochondroplazie
Crouzonův syndrom s acantosis nigricans
Osteogenesis imperfecta typ II.
Platyspodylická letální skeletální dysplazie
Muenke syndrom
LADD syndrom (lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome)
SADDAN (sever achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans)
Short rib-polydactyly syndrome

genu se podílejí na regulaci tvorby kostní tkáně, a to přímo ovlivněním osifikace chrupavky. Navázání defektního proteinu na FGF (fibroblast growth factor) receptor vede k atypické aktivaci regulační kaskády buňky, což má za následek zásadní narušení procesů normálního vývoje kostí ve smyslu poruchy enchondrální osifikace. Výsledkem je typické zkrácení dlouhých kostí, jejich deformity, zkrácení a deformity žebířků, které vedou sekundárně k rozvoji plicní hypoplazie, deformace obratlů a lbi. Mutace FGFR3 genu vzniká de novo, nicméně vzhledem k povaze genu (už jedna mutovaná kopie genu vede k dysfunkci buňky) lze předpokládat autosomálně dominantní typ dědičnosti. Riziko vzniku je exponenciálně závislé na věku rodičů. Riziko výskytu u příbuzných je stanoveno na cca 2 % (2).

Klinika

Dva hlavní typy onemocnění se od sebe odlišují postižením dlouhých kostí a kostí lebečních. Dominantním znakem odlišujícím oba typy je deformita lebky ve tvaru trojlístku u typu II. (obraz cloverleaf skull – výrazné vyklenutí neurokrania temporálně, vpádlý kořen nosu, exoftalmus). U obou typů je typická mikromelie, u I. typu je femur zakřivený (na rtg obraz „telefonního sluchátka“), u II. typu je femur přímý, bez zakřivení a fibula je kratší než tibie. Další znaky jsou společné pro oba typy: makrocefalie, ploché záhlaví, vystouplé čelo, hypertelorismus, úzký asfyktizující hrudník, mikromelie (zkrácení končetin), brachydaktylie (zkrácení prstů). Zhrubělá kůže vytváří na končetinách typické kožní řasy. U I. typu jsou navíc popisované i vrozené vady mozku: patologická gyrifikace temporálního laloku, dysgeneze parahippocampu, ageneze cornu Ammonis a další. Pravidlem je rozvoj respirační insuficience, jejíž příčinou je sekundární plicní hypoplazie nebo útlak mozku v úzkém foramen magnum, popřípadě kombinace obou (2). Laboratorně nebývají žádné odchylky.

V literatuře jsou popisovány i letální thanatoforické varianty, které na základě klinického obrazu nelze odlišit od klasické thanatoforické dysplazie (3, 4). Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit další onemocnění s podobným fenotypem (tabulka 1). Děti umírají brzy po narození (obvykle do několika hodin), je známo několik případů, kdy při agresivní dlouhodobé ventilační podpoře děti přežily i několik let.

Léčba

Specifická léčba není možná. U dětí s TD dochází brzy po narození k respiračnímu selhání, jehož zvládnutí spočívá v endotracheální intubaci a agresivní umělé plicní ventilaci (konvenční či vysokofrekvenční). Je nezbytná plná resuscitační péče. Po stanovení přesné diagnózy je další léčba pouze podpůrná dle zásad komfortně-paliativní péče.

Diagnostika

Prenatálně lze onemocnění zachytit ultrazvukovým vyšetřením již v I. trimestru, kdy již může být přítomné zkrácení dlouhých kostí, někdy i přítomnost zvýšené nuchální translucence. Největší záchyt makroskopických patologií plodu je ve II. trimestru, může být přítomen polyhydramnion. Vzácný je první záchyt ve III. trimestru, zcela raritní je pak první záchyt při narození (s největší pravděpodobností u nesledovaných gravidit). Definitivní potvrzení diagnózy či odlišení jednotlivých variant umožňuje molekulární genetické vyšetření a cílená DNA analýza s přesným stanovením typu mutace (vyšetření z plodové vody, choriových klků či krve dítěte).

Závěr

Thanatoforická dysplazie je vzácné onemocnění s infaustní prognózou. První linie záchytu onemocnění je v rukou porodníků v rámci prenatálního screeningu ve spolupráci s genetikem. Diferenciálně diagnostický problém nastává u dětí rodičů, kteří komplexní prenatální diagnostiku odmítli a/nebo u nesle-

dovaných gravidit. Po narození na základě klinického a rtg obrazu nelze (i přes některé typické znaky) spolehlivě stanovit, zda se jedná či nejedná o letální formu osteochondrodysplazie. Genetické vyšetření s přesným stanovením typu mutace cílenou DNA analýzou metodami molekulární genetiky je nezbytně nutné. Rodiny, v nichž se narodilo dítě s thanatoforickou dysplazií, by měly být dále v péči genetické ambulance v rámci strategie plánovaného rodičovství.

Literatura

1. Liboi E, Lievens PMJ. Thanatophoric dysplasia. Dostupné z: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Thanatophoric-dysplasia.pdf>.
2. Karczeski B, Cutting GR. Thanatophoric Dysplasia. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. GeneReviews™. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1366/>.
3. Buyse ML (ed.). Birth defect encyclopedia. Blackwell Scientific Publications. 1990: 1661–1663.
4. Taibý H, Lachman RS. Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders and Skeletal Dysplasias. Elsevier Health Sciences, 1996: 939–943.

5. Wiedemann HR, Kunze J, Grosse FR. Atlas klinických syndromů: pro kliniku a praxi. Osveta, 1996: 244–247.

Článek doručen redakci: 7. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 21. 10. 2013

MUDr. Martina Pokrývková
Oddělení neonatologie, FN Ostrava
17. listopadu, 708 52 Ostrava
martina.pokrykova@seznam.cz

