

# Displasia tanatofórica: prevalencia, características clínicas y hallazgos moleculares en un hospital público del occidente de México

Jessica P. Cruz-Cruz,<sup>1</sup>  Kiabeth Robles-Espinoza,<sup>2</sup>  María T. Magaña-Torres,<sup>2</sup>   
Christian Peña-Padilla,<sup>3</sup>  Felipe J. Bustos-Rodríguez,<sup>4</sup>  Ernesto Barrios-Prieto,<sup>5</sup>   
Lucina Bobadilla-Morales,<sup>1,3</sup>  Alfredo Corona-Rivera<sup>1,3</sup>  y Jorge R. Corona-Rivera<sup>1,3\*</sup> 

<sup>1</sup>Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona-Rivera, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>3</sup>Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas, Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca; <sup>4</sup>Servicio de Patología, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca; <sup>5</sup>Unidad de Medicina Materno Fetal, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Guadalajara, Jalisco, México

## Resumen

**Antecedentes:** La displasia tanatofórica (DT) es una condrodisplasia FGFR3 letal, caracterizada por micromelia y fémures arqueados (DT1), o por fémures rectos y cráneo treboliforme (DT2). **Objetivo:** Determinar la prevalencia y las características clínicas y moleculares de pacientes con DT en un hospital público del occidente de México. **Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron 10 recién nacidos vivos con DT de un total de 118,154 nacimientos entre 2009 y 2024 en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (México). El gen FGFR3 se analizó por PCR, seguida de secuenciación directa de los exones 4-6 y 8. **Resultados:** La prevalencia de DT fue de 0.85 por 10,000 nacimientos (IC 95%: 0.32-1.37). Todos presentaron DT1 (4 hombres y 6 mujeres), ocurrencia esporádica y 4/10 edad paterna avanzada. Fenotipo: talla baja, macrocefalia, hipotonía, rasgos faciales distintivos, tórax estrecho, abdomen prominente, micromelia, pliegues cutáneos redundantes, mano en tridente, costillas cortas, acortamiento rizomélico, metáfisis irregulares, platispondilia y fémures arqueados. En siete se identificaron variantes patogénicas en FGFR3: p.Arg248Cys (n = 3), p.Ser371Cys (n = 2), p.Gly370Cys (n = 1) y p.Try373Cys (n = 1). **Conclusiones:** Uno de cada 11,815 bebés nació con DT. El análisis molecular permite distinguirla de otras condrodisplasias letales y brindar un asesoramiento genético adecuado.

**PALABRAS CLAVE:** Displasia tanatofórica. Gen FGFR3. Fémur curvado. Osteocondrodisplasia. Letalidad.

## Thanatophoric dysplasia: prevalence, clinical characteristics, and molecular findings in a public hospital from Western Mexico

### Abstract

**Background:** Thanatophoric dysplasia (TD) is a lethal FGFR3 chondrodysplasia characterized by micromelia and bowed femurs (TD1), or straight femurs and cloverleaf skull (TD2). **Objective:** To determine the prevalence and clinical and molecular characteristics of patients with TD in a public hospital in Western Mexico. **Materials and methods:** Observational, retrospective and descriptive study. Ten live births with TD were included from a total of 118,154 births between 2009 and 2024 at the Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (Mexico). The FGFR3 gene was analyzed by PCR, followed by direct sequencing of exons 4-6 and 8. **Results:** The prevalence of TD was 0.85 per 10,000 births (95% CI: 0.32-1.37). All presented

#### \*Correspondencia:

Jorge R. Corona-Rivera  
E-mail: rocorona@cucs.udg.mx

Fecha de recepción: 11-05-2025

Fecha de aceptación: 10-07-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000183

Gac Med Mex. 2025;161:634-642

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TD1 (4 men and 6 women), sporadic occurrence and 4/10 advanced paternal age. Phenotype: short stature, macrocephaly, hypotonia, distinctive facial features, narrow thorax, prominent abdomen, micromelia, redundant skinfolds, trident hand, short ribs, rhizomelic shortening, irregular metaphyses, platyspondyly and bowed femurs. In seven, pathogenic variants in FGFR3 were identified: p.Arg248Cys (n = 3), p.Ser371Cys (n = 2), p.Gly370Cys (n = 1) and p.Try373Cys (n = 1). **Conclusions:** One in 11,815 infants was born with T1D. Molecular analysis allows to distinguish it from other lethal chondrodysplasias and to provide appropriate genetic counseling.

**KEYWORDS:** Thanatophoric dysplasia. FGFR3 gene. Bowed femur. Osteochondrodysplasia. Lethality.

## Introducción

La displasia tanatofórica (DT) es una displasia esquelética de miembros cortos con macrocefalia relativa y tórax pequeño, usualmente letal al nacimiento.<sup>1</sup> Su ocurrencia es esporádica y la mayoría de los casos se explican por mutaciones *de novo* con carácter autosómico dominante.<sup>2,3</sup> Su forma más común, la DT tipo 1 (DT1), se caracteriza por micromelia, fémures arqueados (en «auricular de teléfono antiguo») y, ocasionalmente, craneosinostosis (MIM 187600). En contraste, la DT tipo 2 (DT2) se distingue por la presencia de fémures rectos y craneosinostosis moderada a grave con deformidad de cráneo en trébol (MIM 187601). Ambos tipos presentan, además, costillas cortas, rasgos faciales distintivos, braquidactilia, hipotonía, pliegues cutáneos redundantes en las extremidades e insuficiencia respiratoria grave. Radiográficamente se observa acortamiento rizomélico de huesos largos, metáfisis irregulares, platyspondilia (vértebras en H), foramen magno pequeño con compresión del tallo encefálico y anomalías del sistema nervioso central.<sup>1,4,5</sup> La muerte temprana se produce por la insuficiencia respiratoria causada por el tórax restrictivo y la hipoplasia pulmonar, aunque se han documentado casos excepcionales con supervivencia prolongada hasta los 28 años.<sup>6</sup>

La DT está incluida dentro del grupo de las condrodysplasias FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos).<sup>1</sup> FGFR3 es una proteína transmembranal con actividad tirosina cinasa, esencial para la regulación del crecimiento celular y la osificación endocondral. Las variantes patogénicas causantes de DT producen una ganancia de función de FGFR3, lo que lleva a su activación constitutiva independiente de su ligando, inhibiendo así la proliferación, la maduración y la diferenciación de los condrocitos.<sup>1,7</sup>

La evaluación ultrasonográfica prenatal y la clínica-radiográfica posnatal se utilizan usualmente para su diagnóstico, permitiendo incluso distinguir el

subtipo de DT.<sup>1,8</sup> Sin embargo, en una minoría de los casos, la distinción entre DT y otras displasias óseas letales puede llegar a ser imposible solo sobre bases clínicas.<sup>9</sup>

Se estima que la DT afecta a alrededor de 1 de cada 20,000 recién nacidos.<sup>1,10</sup> Aunque en México existen descripciones anatomopatológicas de pacientes con DT,<sup>11</sup> no encontramos estudios sobre su prevalencia o hallazgos moleculares. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia y las características clínicas y moleculares de una serie de pacientes con DT en un hospital público del occidente de México.

## Materiales y métodos

### Tipo de estudio y características de la muestra

Realizamos un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en una cohorte de pacientes con diagnóstico de DT, todos nacidos entre enero de 2009 y diciembre de 2024, en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, en Guadalajara, Jalisco, México. La prevalencia de DT se estimó dividiendo el número de nacidos vivos con DT entre el número total de nacidos vivos en el hospital durante el periodo de estudio. El total de nacimientos se obtuvo del sistema de información del hospital como fuente primaria de datos. Nuestro hospital es un centro de referencia en el occidente de México que brinda atención médica de tercer nivel a población abierta, predominantemente urbana y de bajos recursos, atendiendo unos 7000 nacimientos al año (alrededor del 5% de los nacimientos anuales en el Estado de Jalisco).

### Evaluación clínica de los casos

Los pacientes con DT fueron estudiados en el Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), nuestro programa hospitalario de

vigilancia activa de defectos congénitos, que abarca a todos los nacidos vivos de 22 o más semanas de gestación y con un peso > 500 g. Todos los padres de los bebés participantes eran de origen mestizo del occidente de México. De los casos de osteocondrodisplasias registrados en el CRIAC (códigos CIE-10 Q77 y Q78), se incluyeron solo aquellos con diagnóstico clínico de DT (código CIE-10 Q77.1). El diagnóstico de DT fue realizado por un genetista clínico certificado y se consideró en presencia de micromelia, fémures cortos arqueados o rectos, con o sin craneosinostosis, en conjunción con otras características clínicas y radiográficas comunes.<sup>1</sup> Los registros utilizados por el CRIAC se obtuvieron mediante la revisión de los expedientes médicos y entrevistas a las madres de recién nacidos con DT poco después del parto. Todos los casos contaron con diagnóstico prenatal, fotografías clínicas y estudios de radiografías simples. En dos casos se realizó estudio de autopsia. Las variables registradas incluyeron: 1) antecedentes familiares de consanguinidad o de enfermedades congénitas, evaluados mediante un árbol genealógico de tres generaciones; 2) edades materna y paterna (años) al nacimiento del caso índice; 3) hallazgos reportados en el estudio prenatal; 4) edad gestacional (EG) en semanas, determinada a partir de la última menstruación (o si difería en 2 o más semanas, mediante métodos de evaluación física como las puntuaciones de Capurro o Ballard);<sup>12</sup> 5) somatometría al nacimiento, incluyendo peso (P), talla (T) y perímetro cefálico (PC) al nacimiento, interpretados con las tablas de crecimiento de Fenton para informar puntajes Z (PZ) en desviaciones estándar (DE) (<https://peditools.org/fenton2013/>); y 6) hallazgos clínicos posnatales, utilizando las definiciones y los términos preferidos delineados en la serie «Elementos de morfología»,<sup>13-15</sup> además de las conductas para los hallazgos radiográficos y de autopsia.<sup>1,4,5</sup> Las evaluaciones se realizaron como parte de la evaluación médica recomendada al nacer para niños con DT.<sup>1</sup> El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio (Registro 1049/10). Se contó con el consentimiento informado por escrito de las madres de los pacientes incluidos para permitir la revisión y la publicación de sus registros médicos y la toma de fotografías clínicas, el cual fue solicitado posterior al nacimiento del bebé. Además, en ocho de los casos se contó con un consentimiento adicional para la obtención de una muestra sanguínea para su futuro análisis genético, los cuales fueron recabados entre los años 2013 y 2023. Los progenitores firmantes estuvieron informados por parte de los médicos genetistas

tratantes respecto a los detalles del tipo de estudio genético, el almacenamiento de la muestra, su opción de envío a otro centro para su estudio, su confidencialidad y privacidad, y que dicho permiso podrían retirarlo en cualquier momento, sin perjuicio en su atención presente o futura.

### Diagnóstico molecular

El ADN genómico fue extraído a partir de una muestra de sangre utilizando el QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany), y posteriormente almacenado a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  en la Unidad de Citogenética del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca hasta su análisis molecular. La búsqueda de variantes patogénicas en el gen *FGFR3* se realizó por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación Sanger. El estudio molecular se llevó a cabo en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, como parte de un proyecto colaborativo registrado sobre displasias óseas (R-2022-785-001). Dado que todos los pacientes presentaban el diagnóstico clínico de DT1, y considerando que más del 90% de los casos están asociados con las variantes p.Arg248Cys y p.Tyr373Cys, localizadas en los exones 6 y 8 del gen *FGFR3*, respectivamente,<sup>1</sup> solo se amplificaron dos fragmentos que incluían dichas regiones. Los iniciadores fueron diseñados con el programa Oligo<sup>®</sup>. net Primer Analysis Software v.6 (<https://www.oligo.net/downloads.html>). El primer fragmento, de 873 pb, comprendió los exones 4 a 6 (sentido 5'TCCTACACAGGACGGGAAACTG3' y antisentido 5'ACCCAAATCCTCACGCAACC3'), y el segundo fragmento, de 382 pb, incluyó el exón 8 (sentido 5'CCCTCCGCTCCCAGTGGTG3', antisentido 5' CACAGCCCAGGACCAGCGTG). Las reacciones de PCR se realizaron en un volumen final de 10  $\mu\text{l}$ , con 50-100 ng de ADN, *buffer* PCRx al 1X (PCRx Enhancer System, Thermo Fisher), 2.0 mM de  $\text{MgCl}_2$ , 5% de DMSO, 2.5 pmol de cada iniciador y 0.5 U de Taq polimerasa Platinum (Invitrogen) para la amplificación de los exones 4 a 6. Para el exón 8 se usó 0.02 U de Taq polimerasa recombinante (EP0404 Thermo Fisher). El programa de termociclado consistió en un protocolo *touchdown* con tres diferentes temperaturas de alineamiento: 66  $^{\circ}\text{C}$  (6 ciclos), 64  $^{\circ}\text{C}$  (6 ciclos) y 62  $^{\circ}\text{C}$  (26 ciclos). Los productos de PCR se visualizaron en geles de poliacrilamida al 6%, teñidos con nitrato de plata. Para la secuenciación, los amplificadores se purificaron con 0.5  $\mu\text{l}$  de ExoSAP-IT<sup>™</sup>

(Affymetrix, Santa Clara, CA, USA), incubándolos a 37 °C por 15 minutos y enseguida a 80 °C por 15 minutos. Las reacciones de secuenciación se llevaron a cabo en un volumen de 10 µl, con 100-300 ng de ADN, 1.5 µl de *buffer* 5X, 2.5 pmol de iniciador y 0.5 µl del kit de Big Dye Terminator kit v.3.1. (Applied Biosystems, Santa Clara, CA, USA). El programa de termociclado consistió en una desnaturalización inicial a 96 °C por 4 minutos, seguida de 25 ciclos de 96 °C por 10 segundos, 55 °C por 5 segundos y 60 °C por 2 minutos. Las reacciones de secuenciación fueron purificadas mediante columnas Centrisep rellenas de medio Sephadex® G-50 (Millipore Sigma, Burlington, MA, USA), y la electroforesis capilar se realizó en el equipo SeqStudio (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Los electroferogramas obtenidos se compararon con la secuencia de referencia NM\_000142.5. Para nombrar a las variantes se siguieron las recomendaciones de la Human Genome Variation Society (HGVS; varnomen.hgvs.org).

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS® (IBM SPSS Statistics, versión 21.0; IBM Corp.; Armonk, NY, USA). Se reportaron los valores como frecuencias, PZ, medias, DE e intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

## **Resultados**

### **Prevalencia**

Durante el periodo de 15 años, la cohorte de estudio de base hospitalaria incluyó 10 recién nacidos con diagnóstico clínico de DT registrados en el CRIAC, de un total de 118,154 nacidos vivos. Por lo tanto, la prevalencia de DT obtenida fue de 0.85 por 10,000 nacidos vivos (IC 95%: 0.32-1.37), lo que equivale a un caso por cada 11,815 nacimientos. Por subtipo clínico, todos tuvieron DT1; no identificamos ningún paciente con DT2.

### **Diagnóstico molecular**

En siete de los ocho pacientes analizados molecularmente se encontraron variantes causantes de DT1 en el gen *FGFR3*: c.742C>T (p.Arg248Cys) (n = 3), c.1111A>T (p.Ser371Cys) (n = 2), c.1108G>T (p.Gly-370Cys) (n = 1) y c.1118A>G (p.Try373Cys) (n = 1).

Todas correspondieron a mutaciones de sentido erróneo y con ganancia de función. En un paciente no se detectó ninguna variante patogénica en los cuatro exones analizados, sin ser posible analizar las demás regiones del gen. Con estos datos, estimamos una prevalencia mínima de DT1 con diagnóstico molecular confirmado de 0.59 por 10,000 nacimientos (IC 95%: 0.15-1.03).

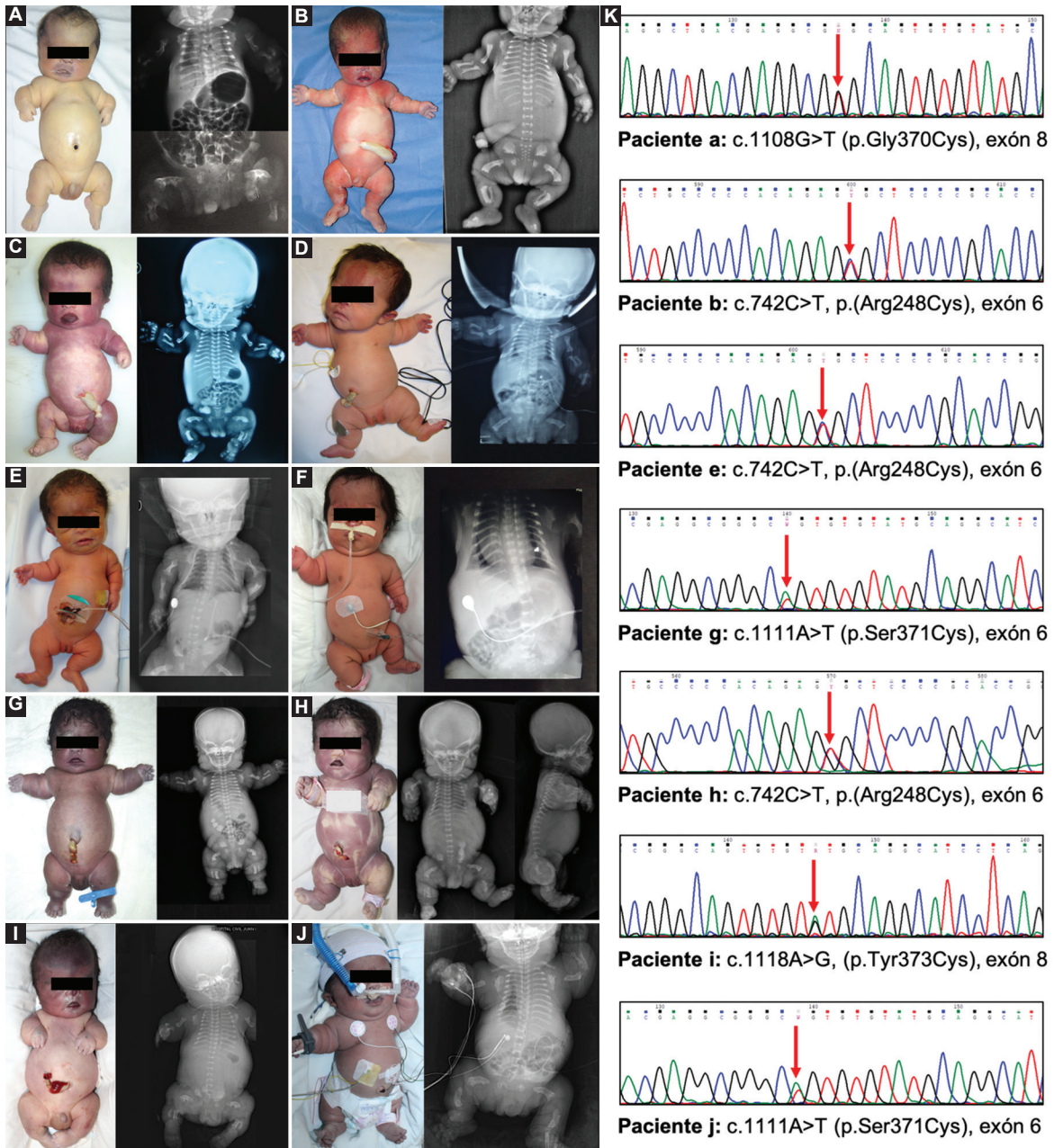
### **Evaluación clínica de los casos**

Los datos clínicos, radiológicos y moleculares encontrados en los 10 casos identificados se presentan en la tabla 1 y la figura 1 (pacientes A a J). Todos tuvieron una ocurrencia esporádica y en ninguno se encontró antecedente familiar de consanguinidad o enfermedades congénitas. La media de edad paterna fue de 34.7 ± 8.3 años y en 4/10 casos fue mayor de 35 años. La proporción de pacientes de sexo masculino/femenino fue 0.66. Las madres se sometieron al menos a una ecografía durante la atención prenatal, reportada por medicina materno fetal como DT (n = 9) o acondroplasia (n = 1). Solo en cuatro casos se dispuso de una descripción ecográfica más detallada que incluyó hallazgos como macrocefalia, abombamiento del hueso frontal, depresión del puente nasal, tórax restrictivo (signo de tórax en campana), hipoplasia pulmonar, platispondilia y fémures cortos y curvados (Fig. 2). En 3/10 embarazos se refirió polihidramnios. La media de EG fue de 34.7 ± 2.7 días y en 8/10 casos el nacimiento fue prematuro. La PZ del P/EG fue normal en 9/10 pacientes (media -0.26 DE). Todos presentaron talla baja (PZ media de T/EG -3.7 DE) y en 6/10 se observó macrocefalia (PZ media de PC/EG 2.6 DE). Las características clínicas y radiográficas de la DT1 mostradas en la tabla 1 estuvieron presentes de manera consistente en prácticamente la totalidad de los pacientes. Los componentes que identifican la facies distintiva de un paciente con DT1 fueron frente prominente, facies plana y puente nasal deprimido. La micromelia más grave se observó en el paciente I. El encurvamiento de los fémures fue moderado en los pacientes A, B, E y H, mientras que en los pacientes A, C, F, G, I y J fue muy marcado (Fig. 1). Como hallazgo único, se encontró comunicación interventricular (paciente D) y pie equino varo grave (paciente F). En todos los pacientes la sobrevivencia fue menor de 5 días, con una media de edad al fallecimiento de 1.7 ± 1.1 días. Los estudios de autopsia en dos pacientes identificaron, además, hipoplasia pulmonar y desorganización de

Tabla 1. Características clínicas, radiológicas y moleculares de los pacientes con displasia tanatofórica tipo 1

Características	Paciente										Frecuencia (media ± DE)	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J		
Parentales y gestación												
Edad materna (años)	40	22	32	29	20	32	37	28	34	25	29.5 ± 6.2	
Edad paterna (años)	44	25	34	34	24	38	37	30	49	27	34.7 ± 8.3	
Polihidramnios	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	3/10	
Diagnóstico prenatal (mes)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10 (6.1 ± 1.7)	
Natales												
Sexo	M	M	F	F	F	F	M	F	M	F	M/F: 0.66	
EG (semanas ± DE, días)	34.2	30.4	36.1	39	31.5	36.3	34.2	35.3	32.3	37.6	34.7 ± 2.7	
Peso, g (PZ peso, DE)	1980 (-0.67)	1250 (-0.46)	2030 (-1.38)	2355 (-2.05)	1400 (-0.24)	2270 (-0.78)	2490 (0.58)	2720 (0.81)	2060 (0.77)	3200 (0.77)	2,175 (PZ -0.26)	
Talla, cm (PZ talla, DE)	35.8 (-3.87)	32 (-4.08)	35 (-5.05)	38 (-4.92)	31.3 (-3.28)	36 (-4.56)	38.7 (-2.39)	38 (-2.78)	34.5 (-2.96)	40 (-3.03)	35.9 (PZ -3.7)	
PC, cm (PZ PC, DE)	35 (3.13)	29 (3.09)	33.5 (1.88)	36 (1.31)	31.2 (2.26)	36 (2.56)	33.7 (1.72)	36.6 (3.46)	32 (1.77)	39.7 (4.67)	34.3 (PZ 2.6)	
Puntaje de Apgar (min 1/5)	9/9	1/1	2/6	4/6	8/8	6/8	2/2	1/1	2/0	3/7		
Exploración física												
Hipotonía generalizada	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Talla baja para la EG	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Macrocefalia para la EG	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+	6/10	
Macrocefalia relativa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Facies distintiva	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Cuello corto	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Tórax estrecho campaniforme	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Tronco de tamaño relativamente normal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Abdomen prominente	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Micromelia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Plegues cutáneos redundantes	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Braquidactilia con mano en tridente	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Talones prominentes	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	8/10	
Radiológicos												
Acourtamiento rizomélico	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Metáfisis irregulares HTL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Costillas cortas	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Unión costochondral ancha	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Platispondilia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Fémures arqueados	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Huesos ilíacos hipoplásicos	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Crestas ilíacas cuadradas	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	10/10	
Muecas sacroilíacas	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	9/10	
Sobrevida (días)	3	1	1	1	4	3	1	1	1	1	1.7 ± 1.1	
Secuenciación gen <i>FGFR3</i> (exones 4-6, 8)	c.1108G > T exón 8	c.742C > T exón 6	NI	Negativo	c.742C > T exón 6	NI	c.1111A > T (p.Ser371Cys) exón 8	c.742C > T (p.Arg248Cys) exón 6	c.1118A > G (p.Tyr373Cys) exón 8	c.1111A > T (p.Ser371Cys) exón 8	7/10	

DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; F: femenino; HTL: huesos tubulares largos; M: masculino; NI: no investigado; PC: perímetro cefálico; PZ: puntuación Z.



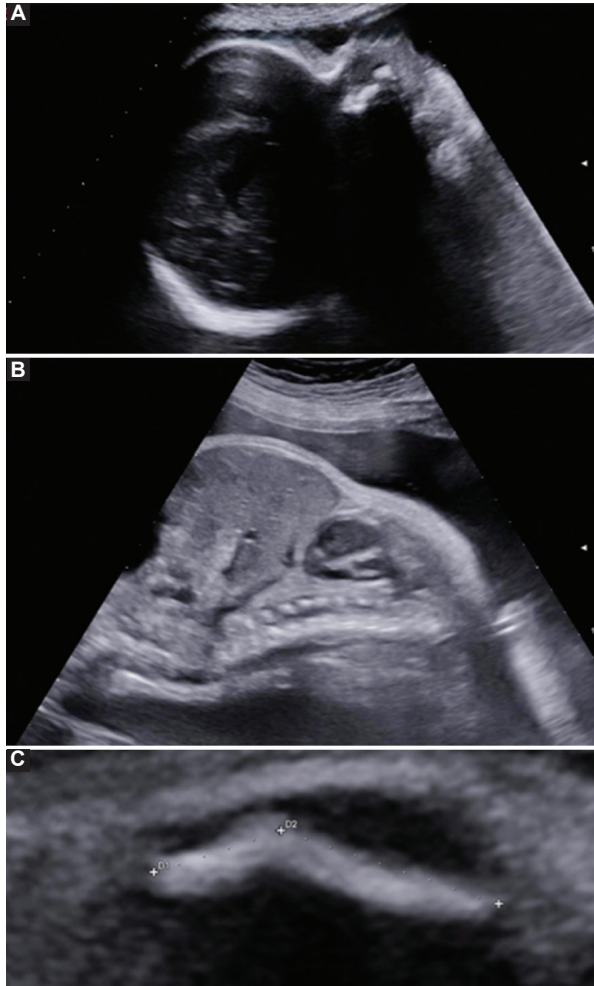
**Figura 1.** Hallazgos posnatales y moleculares identificados en pacientes con displasia tanatofórica. **A a J:** de cada paciente se muestran su fotografía clínica (izquierda) y su radiografía (derecha). Los detalles de los hallazgos clínicos y radiológicos para cada caso se describen en la tabla 1. A la derecha se muestran los electroferogramas con las variantes patogénicas en el gen *FGFR3* identificadas en siete de estos pacientes.

condrocitos (pacientes A y B), y esplenomegalia (paciente A).

## Discusión

La prevalencia observada de DT de 0.85 por 10,000 nacidos vivos resulta elevada si se considera que el rango de prevalencia más frecuentemente reportado

en distintos países varía de 0.21 a 0.30 por 10,000 nacimientos.<sup>2,16-19</sup> En estos estudios, la prevalencia ha sido estimada solo con base en el diagnóstico clínico de DT y, a diferencia del nuestro, en varios de ellos se incluyen muertes fetales tardías y abortos electivos.<sup>2,17,18</sup> Por lo tanto, nuestra prevalencia a partir de pacientes con confirmación molecular de DT1 de 0.59 por 10,000 nacimientos (IC 95%: 0.15-1.03) podría



**Figura 2.** Hallazgos prenatales identificados por ultrasonido en pacientes con displasia tanatofórica. **A:** abombamiento del hueso frontal y depresión del puente nasal. **B:** signo de tórax en campana en su vista sagital. **C:** fémures cortos y curvados.

servir como un referente para su comparación en futuros trabajos en los que se analicen tamaños poblacionales mayores con estudio molecular.

Al igual que en otras enfermedades de herencia dominante, la ocurrencia de mutaciones *de novo* causantes de DT ha sido relacionada con una edad paterna avanzada.<sup>1,3</sup> La media de edad paterna y la frecuencia de padres mayores de 35 años sugieren un efecto de la edad paterna avanzada en nuestra cohorte. Además, la edad de los padres de bebés con DT ( $34.7 \pm 8.3$  años) contrasta con la media de edad paterna de  $27.8 \pm 7.7$  años observada en 893 padres de recién nacidos no malformados atendidos en nuestro hospital.<sup>20</sup> Como explicación, se ha propuesto que las mutaciones en los genes de receptores de tirosina cinasas, como las del gen *FGFR3*, están altamente expresadas en las células madre espermatogoniales y actúan como *driver* (mutación iniciadora o impulsora),

modificando la señalización del receptor y promoviendo su activación independiente del ligando. Esto les confiere una ventaja selectiva, favoreciendo que aumenten en número y formen expansiones subclonales en el testículo conforme se incrementa la edad.<sup>3</sup>

La DT puede sospecharse ultrasonográficamente de forma prenatal a las 12-14 semanas de gestación; sin embargo, la mayor proporción de casos son diagnosticados en el transcurso del segundo trimestre.<sup>8</sup> En nuestros casos, el polihidramnios, la macrocefalia, los fémures cortos curvados, la platispondilia y el tórax estrecho campaniforme fueron los hallazgos reportados como indicativos de DT1 (Fig. 2), los cuales fueron identificados en promedio hacia el sexto mes de gestación. Dada su letalidad perinatal, el diagnóstico temprano de DT permite considerar la opción de interrupción del embarazo como un aspecto relevante en el manejo prenatal en esta afección.<sup>1,8</sup> En ningún caso de nuestra cohorte se realizó interrupción del embarazo, ya que hasta el año 2024 no estaba permitida en el Estado de Jalisco.

El diagnóstico posnatal de DT, e incluso la identificación de sus subtipos, en general no representa un problema clínico, ya que sus manifestaciones prenatales, clínicas y radiológicas tienen una penetrancia completa y una expresividad marcadamente constante.<sup>1,4,8</sup> En nuestra cohorte, estas manifestaciones que afectan al cráneo, el tórax, la columna vertebral, la pelvis y los huesos largos estuvieron presentes prácticamente en la totalidad de los pacientes (Tabla 1 y Figs. 1 y 2). Aunque se esperaba que alrededor del 20% de los casos presentarían un fenotipo de DT2, distinguible por el cráneo en trébol y los fémures rectos,<sup>4</sup> no identificamos ninguno de este subtipo de DT en nuestra cohorte. Si bien esto podría explicarse por el tamaño de muestra relativamente pequeño, al ser un estudio de un solo centro, llama la atención que no encontramos reportes de pacientes con DT2 en México, lo que podría sugerir una diferencia poblacional, o un subdiagnóstico en recién nacidos vivos debido a su mayor letalidad prenatal, ya que en nuestro estudio no incluimos productos de abortos ni de óbitos. Dos de nuestros pacientes (A y B) en los que se realizó autopsia presentaron macrocefalia sin hidrocefalia, lo que confirmaría una megalencefalia. Otras alteraciones del sistema nervioso reportadas, como malformaciones del lóbulo temporal, hipoplasia o agenesia del cuerpo caloso, foramen magno pequeño, o compresión del tallo encefálico, no fueron evaluadas en nuestra cohorte.<sup>2,21</sup>

La letalidad perinatal está presente en otras condrodisplasias FGFR3, ya que es común en la acondroplasia homocigota,<sup>1,9</sup> y rara, pero descrita, en la acondroplasia heterocigota.<sup>22</sup> El síndrome SADDAN (siglas en inglés de acondroplasia grave, sordera, retraso del desarrollo y acantosis *nigricans*), aunque grave, no presenta habitualmente muerte al nacimiento, salvo en los casos que requieran y no reciban apoyo ventilatorio.<sup>1</sup> Además, encontramos reportes aislados de pacientes con fenotipo de DT cuyo estudio molecular concluyó síndrome de Pfeiffer tipo 2,<sup>23</sup> o espectro hipoplasia cartilago-pelo/displasia anauxética autosómica recesiva.<sup>24</sup> Esto resalta la importancia de confirmar el diagnóstico molecular en todos los casos con el fin de poder brindar un asesoramiento genético adecuado.

En este estudio, las variantes más frecuentes fueron p.Arg248Cys y p.Ser371Cys, las cuales se reportan en alrededor del 90% de los casos de DT1, mientras que las variantes p.Gly370Cys y p.Try373Cys se reportan en menos del 2% de los casos.<sup>4,7</sup> Aunque todas estas se correlacionan con la DT1 clásica, se ha propuesto que la variante p.Try373Cys se asocia con un fenotipo más grave, tal como observamos en el paciente I (Fig. 1), en el que la micromelia fue más marcada.<sup>4</sup> El estudio molecular negativo en el paciente D ilustra una de las limitaciones de nuestro estudio, ya que en ese paciente no pudimos secuenciar el gen completo.

En conclusión, la prevalencia de DT en nuestro medio es de 0.85 por 10,000 nacidos vivos. Todos los casos correspondieron a DT1, sin identificar ninguno de DT2. Confirmamos que las características prenatales, la exploración física al nacimiento y el estudio radiográfico permiten un adecuado diagnóstico de DT en la mayoría de los casos. Se resalta la importancia de contar idealmente con el diagnóstico molecular en todos los casos, con el fin de excluir otras displasias óseas letales con fenotipo igual o sobrepuesto al de la DT.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a las familias participantes por su colaboración para la realización del presente estudio.

## Financiamiento

Ninguno que declarar.

## Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

- French T, Savarirayan R. Thanatophoric dysplasia. 2004 May 21 [updated 2023 May 18]. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1366/>.
- Martínez-Frías ML, Ramos-Arroyo MA, Salvador J. Thanatophoric dysplasia: an autosomal dominant condition? *Am J Med Genet.* 1988; 31:815-20.
- Moura S, Hartl I, Brumovska V, Calabrese PP, Yasari A, Striedner Y, et al. Exploring FGFR3 mutations in the male germline: implications for clonal germline expansions and paternal age-related dysplasias. *Genome Biol Evol.* 2024;16:evae015.
- Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, Kitoh H, Lachman RS, Wasmuth JJ, et al. Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. *Am J Med Genet.* 1998;78:274-81.
- Miller E, Blaser S, Shannon P, Widjaja E. Brain and bone abnormalities of thanatophoric dwarfism. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:48-51.
- Nikkel SM, Major N, King WJ. Growth and development in thanatophoric dysplasia — an update 25 years later. *Clin Case Rep.* 2013;1:75-8.
- Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, et al. FGFR3 mutation frequency in 324 cases from the International Skeletal Dysplasia Registry. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;2:497-503.
- Bondioni MP, Pazzaglia UE, Izzi C, Di Gaetano G, Laffranchi F, Baldi M, et al. Comparative X-ray morphometry of prenatal osteogenesis imperfecta type 2 and thanatophoric dysplasia: a contribution to prenatal differential diagnosis. *Radiol Med.* 2017;122:880-91.
- Milks KS, Hill LM, Hosseinzadeh K. Evaluating skeletal dysplasias on prenatal ultrasound: an emphasis on predicting lethality. *Pediatr Radiol.* 2017;47:134-45.
- Sawai H, Oka K, Ushioda M, Nishimura G, Omori T, Numabe H, et al. National survey of prevalence and prognosis of thanatophoric dysplasia in Japan. *Pediatr Int.* 2019;61:748-53.
- Padilla-Rodríguez AL, Durán-Padilla MA, Davies BR. Displasia tanatofórica: revisión de los criterios de diagnóstico en 5 casos de autopsia. *Rev Mex Pediatr.* 2005;72:126-32.
- Narvey M, Fletcher MA. Physical assessment and classification. En: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK, editores. *Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 327-50.

13. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G. Elements of morphology: standard terminology for the head and face. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:6-28.
14. Biesecker LG, Adam MP, Chung BH, Kosaki K, Menke LA, White SM, et al. Elements of morphology: standard terminology for the trunk and limbs. *Am J Med Genet A*. 2022;188:3191-228.
15. Biesecker LG, Aase JM, Clericuzio C, Gurrieri F, Temple IK, Toriello H. Elements of morphology: standard terminology for the hands and feet. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:93-127.
16. Donnelly DE, McConnell V, Paterson A, Morrison PJ. The prevalence of thanatophoric dysplasia and lethal osteogenesis imperfecta type II in Northern Ireland — a complete population study. *Ulster Med J*. 2010;79:114-8.
17. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:1038-45.
18. Cavalcanti DP, Fano V, Mellado C, Lacarrubba-Flores MDJ, Silveira C, Silveira KC, et al. Skeletal dysplasias in Latin America. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184:986-95.
19. Katsumata N, Kuno T, Miyazaki S, Mikami S, Nagashima-Miyokawa A, Nimura A, et al. G370C mutation in the FGFR3 gene in a Japanese patient with thanatophoric dysplasia. *Endocr J*. 1998;45(Suppl):S171-4.
20. Cruz-Cruz JP, Nieto-García R, Rivera-Ramírez PB, Peña-Padilla C, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A, et al. Risk factors for isolated congenital heart defects in infants from Western Mexico. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2025;65:e12589.
21. Itoh K, Pooh R, Kanemura Y, Yamasaki M, Fushiki S. Brain malformation with loss of normal FGFR3 expression in thanatophoric dysplasia type I. *Neuropathology*. 2013;33:663-6.
22. Chen S, Dong H, Luo Y, Zhang Y, Li P. Heterozygous variant in FGFR3 underlying severe phenotypes in the second trimester: a case report. *BMC Med Genomics*. 2023;16:80.
23. Chen CP, Huang JP, Huang KS, Chen YY, Wu FT, Pan YT, et al. Perinatal imaging findings of a fetus with Pfeiffer syndrome and a heterozygous c.1019A>G, p.Tyr340Cys (Y340C) mutation in FGFR2 presenting a cloverleaf skull, craniosynostosis and short limbs on prenatal ultrasound mimicking thanatophoric dysplasia type II. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2024;63:387-90.
24. Hall CM, Liu B, Haworth A, Reed L, Pryce J, Mansour S. Early prenatal presentation of the cartilage-hair hypoplasia/anauxetic dysplasia spectrum of disorders mimicking recurrent thanatophoric dysplasia. *Eur J Med Genet*. 2021;64:104162.