

## CASO CLÍNICO

1. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela
  - a. Doctora en Ciencias Médicas, Especialista en Ginecología y Obstetricia ORCID 0000-0002-9937-1850
  - b. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. ORCID 0000-0001-9366-6343
  - c. Doctor en Medicina Clínica, Especialista en Ginecología y Obstetricia ORCID 0000-0002-5433-7149

### Declaración de aspectos éticos

**Reconocimiento de autoría:** Todos los autores declaramos que hemos realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

**Responsabilidades éticas:** Protección de personas. Los autores declaramos 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.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaramos que hemos seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Financiamiento:** Los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

**Recibido:** 22 marzo 2021

**Aceptado:** 11 junio 2021

**Publicación en línea:**

**Correspondencia:**

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona", Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 58162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

**Citar como:** Torres-Cepeda D, Rondon-Tapia M, Reyna-Villasmil E. Diagnóstico prenatal de tetrafocomelia fetal. Rev Peru Ginecol Obstet. 2021;67(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2374>

# Diagnóstico prenatal de tetrafocomelia fetal

## Prenatal diagnosis of fetal tetraphocomelia

Duly Torres-Cepeda<sup>1a</sup>, Martha Rondon-Tapia<sup>1b</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1c</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2374>

### RESUMEN

Los defectos musculoesqueléticos de las extremidades fetales son raros. Las causas de estas anomalías incluyen síndrome de banda amniótica, exposición a agentes teratogénicos, consumo de drogas ilícitas, diabetes y herencia autosómica recesiva. La tetrafocomelia es una malformación musculoesquelética congénita rara caracterizada por agenesia total o parcial de los huesos largos de las extremidades, haciendo que las manos y los pies surjan directamente del tronco fetal. Su incidencia es de 0,62 casos por cada 100,000 nacidos vivos. Puede ocurrir como un defecto aislado, pero en ocasiones también puede asociarse con malformaciones craneofaciales y otras anomalías sistémicas. La evaluación ecográfica prenatal permite realizar el diagnóstico temprano de estas alteraciones fetales, incluyendo la mayoría de las malformaciones musculoesqueléticas. Esta evaluación debe realizarse en forma metódica e interpretarse con cautela, buscando la presencia de otras anomalías sistémicas asociadas. Se reporta un caso de diagnóstico prenatal de tetrafocomelia.

**Palabras clave.** Malformación musculoesquelética, Tetrafocomelia, Diagnóstico prenatal, Ultrasonografía.

### ABSTRACT

Musculoskeletal defects of fetal limbs are rare. Causes of these abnormalities include amniotic band syndrome, exposure to teratogenic agents, illicit drug use, diabetes, and autosomal recessive inheritance. Tetraphocomelia is a rare congenital musculoskeletal malformation characterized by total or partial agenesis of long bones of the extremities, causing the hands and feet to emerge directly from the fetal trunk. Its incidence is 0.62 cases per 100,000 live births. It can occur as an isolated defect, but also can occasionally be associated with craniofacial malformations and other systemic abnormalities. Prenatal ultrasound evaluation allows early diagnosis of these fetal abnormalities, including most musculoskeletal malformations. Diagnosis should be performed carefully and interpreted with caution, since the presence of other associated systemic abnormalities should be sought. A case of prenatal diagnosis of fetal tetraphocomelia is reported.

**Key words:** Musculoskeletal malformation, Tetraphocomelia, Prenatal diagnosis, Ultrasonography.

### INTRODUCCIÓN

Los defectos de las extremidades fetales, aunque raros, pueden ocurrir en el periodo prenatal y la ecografía es útil para detectarlas<sup>(1)</sup>. La focomelia es una enfermedad caracterizada por malformación de origen teratogénico consistente en ausencia de segmentos osteomusculares intermedios del miembro superior o inferior y es conocida por ser un efecto adverso de la talidomida<sup>(2)</sup>.

La tetrafocomelia es la combinación severa y rara de agenesia total o parcial tanto de las extremidades superiores como inferiores, lo cual lleva a que las porciones terminales de las extremidades (manos y pies) aparezcan directamente del tronco fetal en estructuras similares a alas. Su prevalencia aproximada es de 0,62 casos por cada 100,000 nacimientos, aunque esta es cada vez menor debido a los avances en el diagnóstico por imágenes<sup>(1,2)</sup>. Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de tetrafocomelia.



## REPORTE DE CASO

Se trata de paciente de 23 años, primigesta con embarazo de 12 semanas, quien fue referida a la consulta prenatal de alto riesgo por presencia de alteraciones anatómicas fetales severas del sistema musculoesquelético durante la evaluación ecográfica de rutina. La paciente refería que el embarazo fue concebido de forma espontánea y negaba lazos de consanguinidad con la pareja. También negó antecedentes de consumo de tabaco, alcohol y/o drogas ilícitas, exposición a radiaciones, enfermedades eruptivas durante el embarazo, antecedentes personales de diabetes mellitus, hipertensión, enfermedades renales y antecedentes familiares de alteraciones genéticas o congénitas.

Durante la evaluación ecográfica se observó feto único vivo intrauterino con aumento marcado de la translucencia nuchal (por encima del percentil 99 para la edad gestacional), con ambas manos y pies fetales estrechamente unidos al tronco y ausencia de huesos largos en las extremidades superiores e inferiores. Ambas manos parecían salir directamente del tórax, con evidencia de oligodactilia en la mano derecha (figura 1). Ambas extremidades inferiores surgían de la pelvis fetal con solo dos dedos en cada pie. También se observó presencia de micrognatia y marcado estrechamiento torácico. Tanto el corazón y cerebro fetal como el cordón umbilical y la placenta eran aparente-

mente normales. No fueron identificadas otras anomalías fetales. En vista de los hallazgos se realizó el diagnóstico de tetrafocomelia fetal. El cariotipo fetal mostró un feto 46,XX sin alteraciones cromosómicas evidentes.

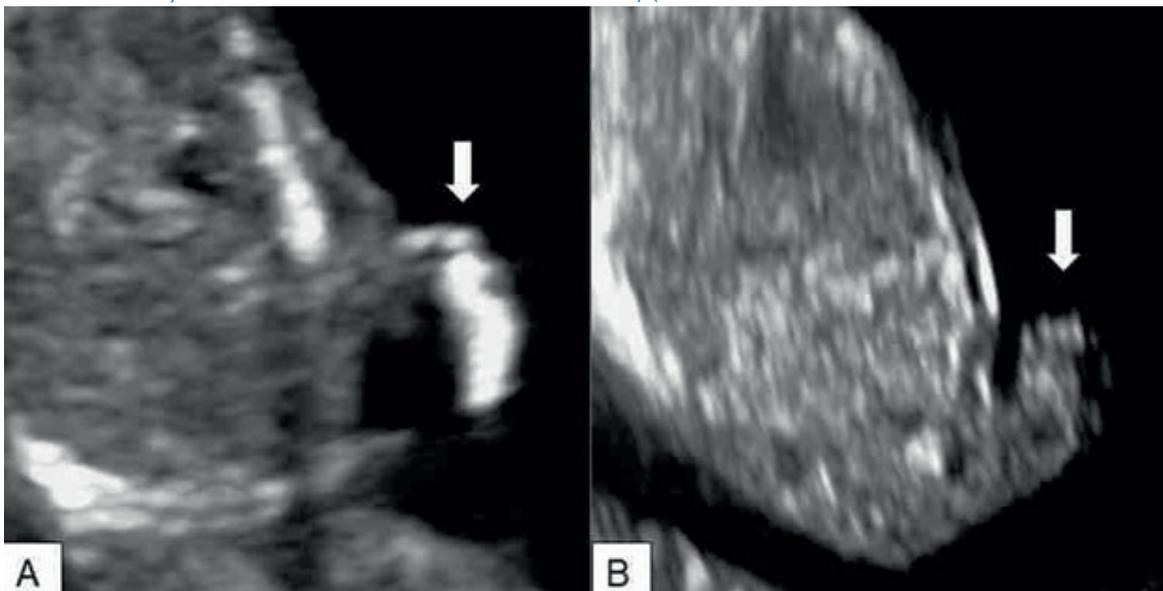
Dos semanas después, la paciente acudió a la emergencia por presentar sangrado genital y se confirmó el diagnóstico de muerte fetal intrauterina por ausencia de actividad cardíaca fetal. Luego de la maduración cervical, se obtuvo un feto femenino muerto con cordón umbilical y placenta normales.

La necropsia confirmó el diagnóstico de tetrafocomelia con alteraciones en las cuatro extremidades, con manos y pies que surgían directamente del tronco fetal y ausencia de huesos largos en los cuatro miembros. No se detectaron anomalías en otros órganos o sistemas.

## DISCUSIÓN

El espectro de los defectos de alteración anatómica de las extremidades superiores e inferiores es amplio y etiológicamente heterogéneo. Aunque el diagnóstico definitivo puede ser difícil de alcanzar, sobre todo en el periodo prenatal, cuando es difícil excluir o confirmar otras características de las causas sindrómicas, tiene implicaciones muy importantes con respecto al pronóstico y al asesoramiento genético general<sup>(2-4)</sup>.

FIGURA 1. IMAGEN ECOGRÁFICA DE TETRAFOCOMELIA FETAL. A) EVALUACIÓN DEL MIEMBRO SUPERIOR. LA FLECHA SEÑALA LA MANO FETAL QUE SURGE DIRECTAMENTE DEL TRONCO. B) EVALUACIÓN DEL MIEMBRO INFERIOR. LA FLECHA SEÑALA EL PIE, QUE TAMBIÉN SURGE DIRECTAMENTE DE LA PELVIS FETAL.





La tetrafocomelia es un trastorno congénito caracterizado por alteraciones del crecimiento y desarrollo normales de los segmentos intermedios de las extremidades superiores e inferiores. En esta condición, manos y pies están directamente unidos al tronco como aletas<sup>(1,3,4)</sup>. Puede ocurrir como un defecto aislado, pero en ocasiones puede asociarse con malformaciones craneofaciales y otras anomalías sistémicas, como riñón en herradura, riñón poliquístico, paladar hendido, hipertelorismo y microrretrognatia<sup>(1,2)</sup>.

El desarrollo de las extremidades fetales comienza a partir del día 26 de vida intrauterina. Las extremidades superiores culminan su desarrollo a las 12 semanas mientras que las extremidades inferiores concluyen este proceso alrededor de las 14 semanas de gestación. Durante este periodo, la cresta ectodérmica apical aparece en el extremo más distal del brote de la extremidad. Esta cresta interactúa con el mesodermo de la zona subyacente y determina el crecimiento longitudinal apropiado de la extremidad, así como la diferenciación de las estructuras distales y proximales<sup>(2)</sup>.

La muerte celular por apoptosis debida a cualquier causa, como insuficiencia vascular o toxicidad farmacológica, interrumpe este proceso y provoca la aparición de las alteraciones osteomusculares<sup>(5)</sup>. Cualquier alteración en este patrón normal resulta en diferentes tipos de apéndices con malformaciones, como ausencia parcial (meromelia) o completa (amelia) de una o varias extremidades. A veces, los huesos largos están ausentes y las manos y los pies rudimentarios están unidos al tronco por pequeños huesos de forma irregular<sup>(6)</sup>.

La focomelia aparece en 0,62 nacidos vivos por cada 100,000 nacidos vivos. Aproximadamente la mitad de los casos muestran focomelia aislada, de los cuales un tercio presentan anomalías congénitas importantes asociadas y cerca del 10% síndromes relacionados a la condición. Además, más de 40% de los casos tienen afección de dos extremidades y menos del 3% afección de las cuatro extremidades. El lado izquierdo es más comúnmente afectado que el derecho. Cuando existe alteraciones de dos extremidades, las extremidades superiores son las más afectadas<sup>(3)</sup>.

La causa más común de alteraciones congénitas de las extremidades es la interrupción vascular, como el síndrome de bridas amnióticas. Otras causas incluyen agentes teratogénicos (talidomi-

da, exceso de vitamina A), drogas ilícitas (cocaína, alcohol), diabetes mellitus, exposición a radiación y anomalías cromosómicas fetales (trisomía 18)<sup>(5,7,8)</sup>. Además de la talidomida como agente causal, existe evidencia de un patrón de herencia autosómica recesiva con marcada variabilidad de la expresión fenotípica (mutación del rasgo autosómico recesivo vinculado al cromosoma 8)<sup>(9)</sup>. En la actualidad, y excluyendo la posible consanguinidad entre los padres, la exposición a la radiación durante el primer trimestre parece ser la causa más probable de las alteraciones osteomusculares. La edad materna avanzada (mayor de 35 años) también ha sido propuesta por algunos investigadores como un factor de riesgo del aumento de la frecuencia de malformaciones congénitas de las extremidades fetales<sup>(2,5)</sup>.

La ecografía para el cribado de anomalías estructurales es un procedimiento cómodo, barato y muy aceptado, por lo que es uno de los procedimientos de diagnóstico más comunes para la evaluación prenatal. Puede proporcionar pruebas adecuadas de anomalías estructurales en la mayoría de los casos. La alta sensibilidad y especificidad para la detección de anomalías estructurales están ampliamente aceptadas<sup>(3,10)</sup>.

La ecografía fetal permite detectar la mayoría de los defectos congénitos de las extremidades fetales al momento de la evaluación de la translucencia nuchal. La evaluación ecográfica debe realizarse en forma metódica e interpretarse con cautela cuando se realiza el diagnóstico de focomelia fetal. Es necesario realizar la búsqueda exhaustiva de otras posibles anomalías asociadas, ya que estas pueden estar presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados. La mayoría de los fetos presentan retraso del crecimiento intrauterino<sup>(3)</sup>. Otros hallazgos menos frecuentes son: hendiduras faciales (labio y paladar), anomalías anatómicas nasales y auriculares, hemangioma facial, hipertelorismo, exoftalmos, microcefalia, oligodactilia, micrognatia, oligohidramnios, anomalías renales (riñón poliquístico o displásico) y defectos cardíacos (comunicación interventricular y conducto arterioso permeable)<sup>(10)</sup>. Cuando existe la sospecha de una causa genética de la condición, la evaluación debe incluir la evaluación exhaustiva de anomalías cromosómicas y genéticas. Los procedimientos invasivos, como biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis, son útiles para el diagnóstico prenatal en casos con hallazgos ecográficos sugestivos<sup>(4)</sup>.



Los diagnósticos diferenciales de la tetrafocomelia incluyen al síndrome de Roberts, que un trastorno autosómico recesivo raro causado por mutación en el gen ESCO2 caracterizado por malformaciones severas de las extremidades y defectos craneofaciales. De igual forma, la trombocitopenia con aplasia radial es un trastorno autosómico recesivo raro relacionado con el gen RBM8A cuyas manifestaciones son trombocitopenia y deficiencia radial de la extremidad. Finalmente, el síndrome de defectos severos de las extremidades, hipersegmentación vertebral y polidactilia en espejo es un trastorno autosómico recesivo que se manifiesta como hipoplasia severa de las extremidades, polidactilia e hipersegmentación de la columna vertebral<sup>(8,11,12)</sup>.

El objetivo del manejo posnatal del recién nacido con focomelia es evaluar las posibles anomalías asociadas, especialmente cardíacas y renales, y tratarlas de forma rápida y adecuada. Es importante destacar que los recién nacidos con menor número de anomalías craneofaciales y defectos en las extremidades, junto con una talla al nacer superior a los 37 centímetros, tienen mejor pronóstico. Sin embargo, la supervivencia más allá de la infancia es infrecuente, ya que pueden presentar marcadas alteraciones del crecimiento y algunos casos pueden tener alteraciones mentales severas<sup>(10)</sup>.

Si bien no existe cura para los pacientes con focomelia, las opciones terapéuticas han avanzado en las últimas décadas. Algunas prótesis pueden sustituir las extremidades ausentes, mientras que la terapia física - ocupacional mejoran la calidad de vida. Las prótesis pueden ser muy útiles para las alteraciones de los miembros inferiores y para la ausencia parcial o total de los miembros superiores. No obstante, si existe evidencia de alguna capacidad funcional de los miembros superiores, es necesario evaluar su funcionamiento antes de recomendar cualquier procedimiento quirúrgico<sup>(2)</sup>.

Como conclusión, la tetrafocomelia es una alteración congénita caracterizada por agenesia parcial o total de las extremidades superiores e inferiores, lo que lleva a que manos y pies surjan directamente del tronco. La ecografía prenatal es fundamental para detectar todas las anomalías fetales, incluida las anomalías de las extremidades. Los elementos principales para el diagnóstico prenatal incluyen extremidades no desarrolladas, con o sin otras anomalías asocia-

das. No existe tratamiento específico, pero las prótesis de los miembros pueden ser útiles en algunos casos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shukla AK, Sanjay SC, Krishna L, Krishnappa N. Tetra-phocomelia: a rarest of rare case. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(3):TD03-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/11630.5664
2. Samal SK, Rathod S, Ghose S. Tetra-phocomelia: the seal limb deformity - a case report. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(2):QD01-2. doi: 10.7860/JCDR/2015/9118.5508
3. Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Amar E, Bianca S, Bianchi F, Botto LD, et al. Phocomelia: a worldwide descriptive epidemiologic study in a large series of cases from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(4):305-20. doi: 10.1002/ajmg.c.30320
4. Keypour F, Naghi I, Behnam B. Roberts-SC Phocomelia syndrome (Pseudothalidomide Syndrome): A case report. *J Family Reprod Health.* 2013;7(1):45-7.
5. Vargesson N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. *J Hand Surg Eur Vol.* 2019;44(1):88-95. doi: 10.1177/1753193418805249
6. Mansour S, Baple E, Hall CM. A clinical review and introduction of the diagnostic algorithm for thalidomide embryopathy (DATE). *J Hand Surg Eur Vol.* 2019;44(1):96-108. doi: 10.1177/1753193418800631
7. Valdez CM, Altmayer SP, Barrow MA, Telles JA, Betat Rda S, Zen PR, Rosa RF. Encephalocoele-radial, cardiac, gastrointestinal, anal/renal anomalies: novel evidence for a new condition? *Am J Med Genet A.* 2014;164A(5):1085-91. doi: 10.1002/ajmg.a.36426
8. Kantaputra PN, Kapoor S, Verma P, Kaewgahya M, Kawasaki K, Ohazama A, Ketudat Cairns JR. Al-Awadi-Raas-Rothschild syndrome with dental anomalies and a novel WNT7A mutation. *Eur J Med Genet.* 2017;60(12):695-700. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.09.005
9. Zhang Z, Yi D, Xie R, Hamilton JL, Kang QL, Chen D. Postaxial limb hypoplasia (PALH): the classification, clinical features, and related developmental biology. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1409(1):67-78. doi: 10.1111/nyas.13440
10. da Costa Almeida CB, Welter AT, Abeck GD, Brandão GR, Flores JAM, Schüle B, et al. Report of the phenotype of a patient with Roberts syndrome and a rare ESCO2 variant. *J Pediatr Genet.* 2020;9(1):58-62. doi: 10.1055/s-0039-1696636
11. Afifi HH, Abdel-Salam GM, Eid MM, Tosson AM, Shousha WG, Abdel Azeem AA, et al. Expanding the mutation and clinical spectrum of Roberts syndrome. *Congenit Anom (Kyoto).* 2016;56(4):154-62. doi: 10.1111/cga.12151
12. Bottillo I, Castori M, De Bernardo C, Fabbri R, Grammatico B, Preziosi N, et al. Prenatal diagnosis and post-mortem examination in a fetus with thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome due to compound heterozygosity for a 1q21.1 microdeletion and a RBM8A hypomorphic allele: a case report. *BMC Res Notes.* 2013;6:376. doi: 10.1186/1756-0500-6-376