

Una nueva variante homocigota en THSD1 causa hidropesía fetal no inmune en un lactante prematuro

A novel homozygous variant in THSD1 causes non-immune hydrops fetalis in a premature infant

Rafael Leonardo Lobos Urbina^{a,c}, Julieta Estefanía Dahrull^b

^aHospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bHospital de niños Dr. Roberto del Río. Santiago, Chile.

^cResidente Genética.

Recibido: 2 de diciembre de 2024; Aceptado: 3 de abril de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El espectro de causas monogénicas de hidropesía fetal ha ido en aumento, así, en el año 2015 se describen por primera vez variantes en *THSD1* como causantes de hidropesía fetal no inmune.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se describe una nueva variante en homocigosis en *THSD1*, no descrita previamente en la literatura, como causante de hidropesía fetal no inmune en un lactante prematuro, ampliando el espectro genotípico de esta entidad.

Resumen

La hidropesía fetal es la última etapa de diversas entidades que conducen a la acumulación de líquido en los tejidos y cavidades corporales del feto, pudiendo ser potencialmente mortal. Con los avances y el mayor acceso a las tecnologías de secuenciación de genoma, el espectro de causas monogénicas ha ido en aumento. **Objetivo:** describir el caso de un lactante con diagnóstico de hidropesía fetal no inmune el cual presenta una variante patogénica en homocigosis en *THSD1* no descrita previamente, ampliando el espectro genotípico de esta entidad. **Caso Clínico:** recién nacido prematuro de 31 semanas con hidropesía fetal diagnosticada desde las 19 semanas de gestación, quien presentó ascitis, derrame pleural, hidrocele bilateral y edema, sin anomalías cromosómicas y estudio TORCH negativo. Tras un parto por cesárea de urgencia, se observaron signos de hipotonía, bradicardia y cianosis, con múltiples complicaciones como quilotórax, perforación intestinal, ductus arterioso persistente, y hemangiomas capilares. Al examen físico, destacaban fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo y afuera, puente nasal deprimido, implantación baja de pabellones auriculares, abdomen globuloso, hidrocele bilateral, hemangiomas en línea media a nivel occipital, cervical y lumbar. La secuenciación del exoma completo reveló una variante truncante en homo-

Palabras clave:

Hidropesía Fetal;
Enfermedades Fetales;
Diagnóstico Prenatal;
Ascitis;
Secuenciación del
Exoma;
Proteína THSD1;
Humano

cigosis en *THSD1* (c.1009delC:p.Gln337Argfs*73), no descrita previamente en la literatura. **Conclusiones:** Reportar nuevos casos de cuadros recientemente descritos ayuda a delimitar el fenotipo y pronóstico de la entidad. Si bien, dada la escasez de casos reportados, no es posible realizar una correlación genotipo-fenotipo, estos mismos nos indican que es probable que el paciente presente un pronóstico favorable.

Abstract

Hydrops fetalis is the final stage of several conditions that lead to fluid accumulation in the fetal tissues and body cavities, which can be life-threatening. With the advances and greater access to genome sequencing technologies, the spectrum of monogenic causes of hydrops fetalis has been increasing. **Objective:** To describe the case of an infant diagnosed with non-immune hydrops fetalis who presents a previously undescribed homozygous pathogenic variant in the *THSD1* gene, expanding the genotypic spectrum of this entity. **Clinical Case:** A 31-week premature newborn with hydrops fetalis diagnosed at 19 weeks of gestation, who presented ascites, pleural effusion, bilateral hydrocele, and edema, without chromosomal abnormalities and negative TORCH study. After an emergency cesarean delivery, signs of hypotonia, bradycardia, and cyanosis were observed, with multiple complications such as chylothorax, intestinal perforation, patent ductus arteriosus, and capillary hemangiomas. On physical examination, there were downward and outward slanted palpebral fissures, a depressed nasal bridge, low-set auricles, a globular abdomen, bilateral hydrocele, and mid-line hemangiomas at the occipital, cervical, and lumbar levels. Whole-exome sequencing revealed a homozygous truncating variant in the *THSD1* gene (c.1009delC:p.Gln337Argfs*73), not previously described in the literature. **Conclusions:** Reporting new cases of recently described conditions helps to delimit the phenotype and prognosis of the entity. Although, given the scarcity of reported cases, it is not possible to perform a genotype-phenotype evaluation; these cases indicate that the patient is likely to have a favorable prognosis.

Keywords:

Hydrops Fetalis;
Fetal Diseases;
Prenatal Diagnosis;
Ascites;
Exome Sequencing;
THSD1 Protein;
Human

Introducción

La hidropesía fetal (HF) es la última etapa de diversas entidades que conducen a la acumulación de líquido en los tejidos y cavidades corporales del feto. Esta afección no es un diagnóstico en sí misma, sino que es un síntoma de una amplia variedad de trastornos¹. La HF, definida como una acumulación anormal de líquido en dos o más compartimentos fetales, puede ser potencialmente mortal para el feto², pudiendo diagnosticarse mediante ecografía prenatal y se caracteriza por la presencia de ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico o edema cutáneo generalizado. Además, la HF puede estar asociada con polihidramnios y edema placentario³. Dentro de las etiologías de la HF, estas pueden clasificarse en inmunes y no inmunes, siendo estas últimas las más frecuentes, llegando al 90% de los casos de HF^{1,4}. Dentro de las causas no inmunes, destacan los desórdenes cardiovasculares, hematológicos y cromosómicos. Con los avances y el mayor acceso a las tecnologías de secuenciación de genoma, el espectro de causas monogénicas de HF no inmune ha ido en aumento^{4,5}.

En el año 2015 se describen por primera vez variantes patogénicas bialélicas en el gen que codifica la proteína 1 que contiene el dominio de trombospondina 1

(*THSD1*) como causante de HF no inmune (OMIM #620244)⁶. A la fecha se han reportado 15 casos de HF no inmune asociado a variantes en *THSD1*^{1,6,7}.

El objetivo de este artículo es describir el caso de un lactante con diagnóstico de HF no inmune el cual presenta una variante patogénica en homocigosis en *THSD1*, no descrita previamente en la literatura, ampliando el espectro genotípico de esta entidad.

Caso Clínico

Recién nacido de pretérmino de 31 semanas de gestación, primer hijo de pareja no consanguínea. Se iniciaron controles del embarazo a las 14 semanas, evidenciándose hidropesía fetal desde las 19-20 semanas. Cariotipo en amniocitos normal (46,XY) y estudio TORCH negativo. A las 29 semanas se evidenció edema prenatal y cutáneo, ascitis, hidrocele bilateral, tórax hipoplásico, polihidramnios moderado por lo que se realizó amniodrenaje a las 30 semanas de gestación.

Se realizó parto por cesárea de urgencias por rotura prematura de membranas a las 31 semanas, presentación podálica con procidencia de mano. Nació tras extracción dificultosa, con escaso líquido amniótico. Al examen físico se observó hipotonía, cianosis, bradicar-

dia, edema cervical y palpebral, tórax acampanado, ascitis importante, hidrocele bilateral, puntaje de Apgar a los 1 y 5 minutos de 2 y 7 respectivamente.

Al examen físico, destacaban fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo y afuera, puente nasal deprimido, implantación baja de pabellones auriculares, abdomen globuloso con diástasis de rectos abdominales, hidrocele bilateral, hemangiomas en línea media a nivel occipital, cervical y lumbar.

El paciente requirió intubación orotraqueal, mejorando la frecuencia cardíaca. Se realizó toracocentesis bilateral y paracentesis con salida de 100 ml de líquido citrino. Evolucionó con derrame pleural, ascitis, edema de difícil manejo a pesar de tratamiento farmacológico y múltiples paracentesis. Además, evolucionó con múltiples complicaciones. Al día de vida se diagnosticó quilotórax, con necesidad de pleurodesis con buena respuesta. A los 24 días de vida presentó perforación intestinal de causa no precisada, no asociada a enterocolitis necrotizante, con necesidad de resolución quirúrgica. Dentro del estudio sistémico se realizó ecocardiograma que mostró ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica, con corrección quirúrgica a los 35 días de vida.

Por episodio paroxístico no bien caracterizado se realizó electroencefalograma que evidenció ocasional actividad epileptiforme interictal multifocal de predominio hemisférico derecho, por lo que se indicó tratamiento con fenobarbital con buena respuesta.

Entre los exámenes realizados, destacó la pesquisa neonatal ampliada normal (incluye aminoacidopatías, acidurias orgánicas, defectos de β -oxidación, hiperplasia adrenal congénita, fibrosis quística, hipotiroidismo congénito, déficit de biotinidasa, galactosemia clásica), ecografía cerebral con hemorragia intraventricular grado II bilateral, vasculopatía lenticuloestriada leve. Resonancia magnética cerebral mostró signos de disminución de volumen de sustancia blanca periventricular y calcificaciones, además de ventriculomegalia supratentorial, sin imágenes sugerentes de hemangiomas cavernosos.

Se realizó cariograma postnatal con resultado normal (46,XY) y posterior estudio molecular con secuenciación de exoma completo (incluye variantes en el número de copias, CNV) donde se observó una variante en homocigosis en el gen *THSD1* (NM_018676.4:c.1009delC:p.Gln337Argfs*73), clasificada como patogénica según criterios ACMG 2015 [criterios PVS1 (Variante nula en un gen donde la pérdida de función es un mecanismo conocido de enfermedad), PM2 (baja frecuencia en bases de datos poblacionales), PM3 (variantes en trans para una enfermedad recesiva)], confirmándose el diagnóstico de HF no inmune asociado a *THSD1*.

A los dos meses de vida se logró la extubación, con

requerimientos de oxígeno en disminución. Se trasladó desde servicio de neonatología a pediatra a los 4 meses de edad, con diagnóstico de quilotórax, quiloascitis, hidrocele, trastorno de succión-deglución, displasia broncopulmonar, ductus arterioso persistente corregido.

Fue reevaluado por equipo de genética a los 5 meses de vida, en buenas condiciones generales, con requerimientos basales de oxígeno por naricera, alimentándose por sonda nasogástrica por trastorno de deglución. Al examen físico con persistencia de ascitis e hidrocele bilateral, hemangiomas capilares en regiones occipital, cervical y lumbar (figura 1).

El paciente evolucionó favorablemente, alimentándose por vía oral con buena tolerancia por lo que se retiró sonda nasogástrica y con disminución paulatina de requerimientos de oxígeno adicional hasta 0,1 l/min por naricera, dándose de alta a los 6 meses de vida.

Discusión

El gen *THSD1*, ubicado en el cromosoma 13q14.3 codifica la proteína THSD1 que participa en la vía del complemento y la adhesión matriz extracelular - proteína, y probablemente desempeña un papel en la angiogénesis y el mantenimiento de la integridad vascular. Se expresa predominantemente en células endoteliales como una proteína de superficie celular que presenta un dominio extracelular, en la región N-terminal, el cual contiene el dominio de trombospondina 1 (340Thr-393Ala), un dominio helicoidal transmembrana y un dominio intracelular largo en la región C-terminal^{1,6} (figura 2).

Variantes de pérdida de función en *THSD1* dan lugar a una variedad de presentaciones clínicas, que van desde formas letales con HF a HF no inmune, la cual se manifiesta en forma prenatal y en la primera infancia, y que suele resolverse en la infancia tardía⁷. El 2015 se reportó una serie de cuatro familias que presentaban HF no inmune asociada a variantes en *THSD1*⁶. En el año 2018 se reportó una nueva variante en homocigosis en cuatro individuos de una familia consanguínea, los cuales presentaron, además de la HF no inmune, prematuridad, cardiopatía congénita como comunicación interauricular, ductus arterioso persistente, insuficiencia mitral y/o foramen oval permeable, hemangiomas capilares y dismorfias faciales leves como frente prominente, puente nasal deprimido, hipertelorismo¹. Una nueva variante truncante fue reportada el año 2021 en un paciente proveniente de una familia consanguínea el cual también presentó prematuridad, HF no inmune la que se resolvió a los dos meses de vida, cardiopatía congénita (ductus arterioso persistente, insuficiencia mitral) y hemangiomas cavernosos múltiples⁷.

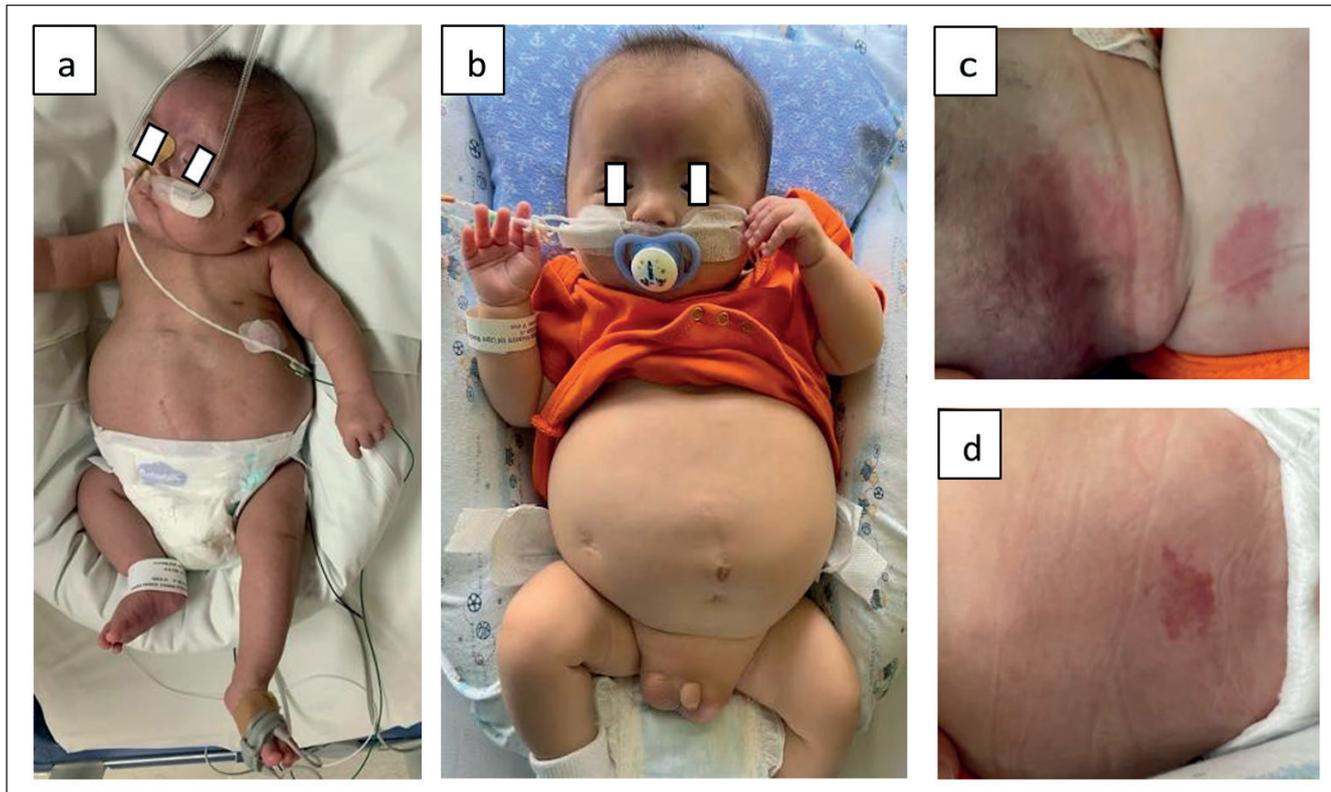


Figura 1. Paciente al mes de vida (a) y a los 5 meses de vida (b-d). En (a) se observa ascitis importante, diástasis de rectos abdominales. En (b) se observan dismorfias faciales como fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo y puente nasal deprimido. Otras alteraciones incluyen ascitis importante e hidrocele bilateral. En región occipital, cervical (c) y lumbar (d) se observan tres lesiones compatibles con hemangiomas capilares.

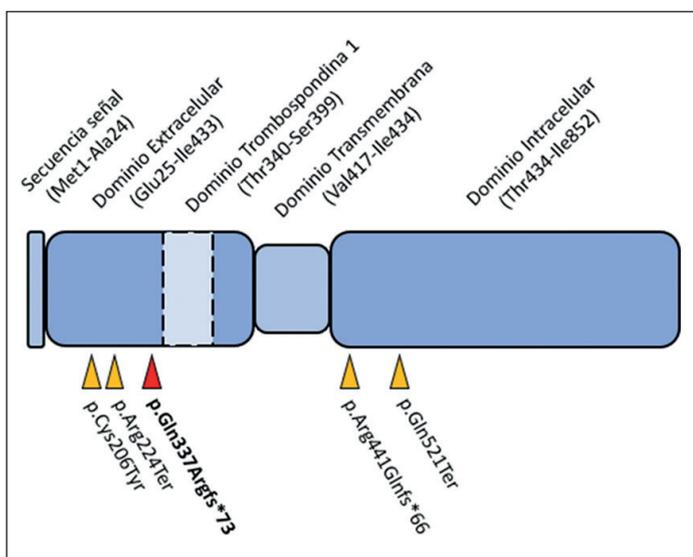


Figura 2. Representación esquemática de la proteína THSD1, con la ubicación relativa de las variantes patogénicas asociadas a hidropesía fetal no inmune previamente descritas (flechas naranjas) y la variante patogénica encontrada en el presente caso (flecha roja).

Nuestro paciente, al igual que en los casos previamente descritos, se presentó con HF pre y postnatal, prematuridad, cardiopatía congénita (ductus arterioso persistente), hemangiomas capilares. Los hemangiomas cavernosos fueron descartados con resonancia magnética. A diferencia de los casos previos, presentó dificultad en la alimentación, perforación intestinal, insuficiencia renal aguda en contexto de depleción de volumen. La tabla 1 muestra una comparación entre nuestro caso y los previamente descritos en la literatura.

Conclusión

Se describe una nueva variante truncante en homocigosis en *THSD1* como causante de HF no inmune. Reportar nuevos casos de cuadros recientemente descritos ayuda a delimitar el fenotipo del mismo, así como a evaluar el pronóstico de la entidad. La identificación temprana de causas monogénicas permite orientar el manejo clínico y pronóstico, así como proporcionar

Tabla 1. Comparación de nuestro reporte de caso con casos previamente reportados de HF asociada a THSD1. Todos los casos reportados a la fecha se han presentado en homocigosis.

Caso/Serie de casos	Presente caso	Al Rawi et al. (2021) ⁷	Abdelrahman et al. (2018) ¹	Shamseldin et al. (2015) ⁶	Shamseldin et al. (2015) ⁶
Variante	c.1009delC: p.Gln337Arg fs*73	c.1561C>T:p .Gln521Ter	c.1322_1329 delGGCTG GCC:p. Arg4 41Glnfs*66 (4/4)	c.670G>A:p. Arg224Ter (4/4)	c.617G>A:p. Cys206Tyr (6/6)
Consanguinidad	No	Sí	Sí	Desconocido	Desconocido
Género	Masculino	Femenino	1 Femenino, 3 Masculino	4 Masculino	2 Femenino 4 Masculino
Complicaciones del embarazo	PHA Pretérmino 31 semanas	Pretérmino 25+5 semanas	PHA (2/4) Pretérmino 33-34 semanas	Desconocido	Desconocido
Fallecimiento	Vivo	Vivo	Vivos	2 vivos, 2 fallecidos	3 vivos, 3 fallecidos a edad desconocida
Dismorfias	Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo Puente nasal deprimido Implantación baja de pabellones auriculares	Frente prominente Puente nasal deprimido Hipertelorismo	Frente prominente (2/4) Puente nasal deprimido (2/4) Hipertelorismo (2/4) Filtrum largo y liso (2/4)	Desconocido	Desconocido
Signos de HF	Efusión pleural Ascitis Hidrocele	Efusión pleural Ascitis	Efusión pleural (3/4) Ascitis (4/4) Hidrocele (3/4)	Desconocido	Desconocido
Hemangioma	Sí	Sí, cavernoso	Sí (4/4)	Desconocido	Desconocido
Cardiopatía congénita	DAP	DAP, CIA, IM	DAP (1/4) FOP (2/4) CIA (2/4) IM (2/4)	Desconocido	Desconocido

HF: Hidropesía fetal; PHA: Polihidramnios. DAP: Ductus arterioso persistente. CIA: Comunicación interauricular. IM: Insuficiencia mitral. FOP: Foramen oval permeable.

asesoramiento genético preciso a las familias. Si bien, dada la escasez de casos reportados, no es posible realizar una correlación genotipo-fenotipo, estos mismos, sumado a la evolución del paciente, nos indican que es probable que tenga un pronóstico favorable.

Responsabilidades 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.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Abdelrahman HA, Al-Shamsi A, John A, et al. A recessive truncating variant in thrombospondin-1 domain containing protein 1 gene THSD1 is the underlying cause of nonimmune hydrops fetalis, congenital cardiac defects, and haemangiomas in four patients from a consanguineous family. *Am J Med Genet A*. 2018;176(9):1996-2003. doi: 10.1002/ajmg.a.40424.
2. Quinn AM, Valcarcel BN, Makhamreh MM, Al-Koutly HB, Berger SI. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med*. 2021;23(1):3-12. doi: 10.1038/s41436-020-00967-0.
3. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(2):127-39. doi: 10.1016/j.ajog.2014.12.018.
4. Bellini C, Donarini G, Paladini D, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(5):1082-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36988.
5. Yates CL, Monaghan KG, Copenheaver D, et al. Whole-exome sequencing on deceased fetuses with ultrasound anomalies: expanding our knowledge of genetic disease during fetal development. *Genet Med*. 2017;19(10):1171-8. doi: 10.1038/gim.2017.31.
6. Shamseldin HE, Tulbah M, Kurdi W, et al. Identification of embryonic lethal genes in humans by autozygosity mapping and exome sequencing in consanguineous families. *Genome Biol*. 2015;16(1):116. doi: 10.1186/s13059-015-0681-6.
7. Al Rawi WN, Ibrahim FH, El Nakeib OAS, Al Zidgali FM. Manifestations of thrombospondin type-1 domain-containing protein 1 gene mutation in an extremely premature infant with nonimmune hydrops fetalis. *Am J Med Genet A*. 2021;185(5):1598-601. doi: 10.1002/ajmg.a.62108.