



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**Instituto Nacional De Perinatología
"Isidro Espinosa De Los Reyes"**

**"DIAGNÓSTICO PRENATAL DE DISPLASIAS
ESQUELÉTICAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"**

Tesis

Que Para Obtener El Título

De Especialista En: Medicina Materno-Fetal

PRESENTA DR. ALFREDO STEVEN MORALES MARIN

**DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
DIRECTOR DE TESIS**



MEXICO, D.F.

2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

"DIAGNÓSTICO PRENATAL DE DISPLASIAS ESQUELÉTICAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES"

Dr. Carlos Ramírez Isarraraz.
Subdirector Académico y de Gestión Educativa.
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Dr. Mario E. Guzmán Huerta
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno-Fetal
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

1. RESUMEN /ABSTRACT	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
3. MARCO TEORICO	9
I. DEFINICIÓN	9
II. EPIDEMIOLOGÍA	9
III. NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN DE LAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS	10
IV. FISIOPATOLOGIA	12
V. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS	12
VI. PASOS EN EL ABORDAJE DEL FETO CON ANORMALIDADES DE LAS EXTREMIDADES	14
VII. EVALUACIÓN POR ULTRASONIDO	14
VIII. ASESORAMIENTO GENÉTICO	20
IX. VIA DE NACIMIENTO	21
X. EVALUACION AL NACIMIENTO	21
XI. FLUJOGRAMA DE DIAGNÓSTICO	23
4. JUSTIFICACION	28
5. MATERIAL Y METODOS	29
I. OBJETIVO GENERAL	29
II. OBJETIVOS ESPECIFICOS	29
III. LUGAR DE ESTUDIO	30
IV. UNIVERSO DE ESTUDIO	30
V. POBLACIÓN DIANA	30
VI. CRITERIOS DE SELECCIÓN	30
VII. TAMAÑO DE LA MUESTRA	30
VIII. DEFINICIÓN DE VARIABLES	30
IX. ASPECTOS ÉTICOS	32
X. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	32
XI. ANÁLISIS ESTADISTICO	32
6. RESULTADOS	33
7. DISCUSIÓN	42
8. CONCLUSIONES	45
ANEXOS	46
I. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	46
10. BIBLIOGRAFÍA	47

DEDICATORIA

A Dios por demostrarme tantas veces su existencia.

A mis Padres Alfredo y Nila por su amor y ejemplo. A mis hermanos Alex y Daniel por su apoyo. A mi sobrina Yamile cuya sonrisa me alegro en esos días grises. A mi amigo Francisco por ser como es.

A mis profesores Mario, Juan Manuel, Sandra, Berenice, Andres y Lisbeth porque me enseñaron más que placenta, fotosíntesis y ultrasonido.

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mis Padres y Hermanos.

A mis Profesores y Amigos.

Por su Apoyo Incondicional

CAPITULO 1. RESUMEN

OBJETIVO: Determinar mediante el empleo de ultrasonido de II nivel, la prevalencia de displasias esqueléticas fetales en el departamento de medicina fetal, describir las más comunes y conocer cual fue su abordaje diagnóstico y terapéutico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, serie de casos de Enero de 1995 a Diciembre del 2009, la muestra fueron todos los casos con diagnóstico inicial de displasia ósea en el departamento de medicina materno fetal del INPer IER, los cuales se analizaron con SPSS 12.

RESULTADOS: Se incluyó a un total de 67 casos de displasias óseas fetales de Enero de 1995 a Diciembre del 2009 en el departamento de medicina materno fetal. Un total de seis embarazos no se resolvieron en el INPer. El total de nacidos vivos en el periodo estudio fue de 81 892, con un total de 67 casos de displasias esqueléticas fetales, que representó una prevalencia total de 8.4 por cada 10 000 nacidos vivos. Se uso en flujograma diagnóstico elaborado y utilizado en el departamento de medicina fetal para el abordaje de las displasias óseas. En cuanto a las alteraciones ultrasonográficas halladas predominó la micromelia en el 59.7% (40/67), rizomelia o mesomelia 25.3% (17/67); de las anomalías asociadas se encontró en 61.1%, 29 casos con polihidramnios (43.2%) y en un total de 12 casos cardiopatías predominando la comunicación interventricular. La edad gestacional a la que se realizó el diagnóstico tuvo una media de 24.5 semanas de gestación. El Cariotipo se realizó en tan solo 11.9% (8/67) de los casos. perinatales Se presentaron un total de 7 óbitos y 11 muertes, solo en 10 casos se realizó necropsia. La resolución fue en el tercer trimestre en el 88% (59/67), de estos el 85% (51/59) de los casos fue por vía abdominal, en tanto que en el segundo trimestre, que fue de 14% (10/67) predominó la resolución por vía vaginal en un 100%.

CONCLUSIONES: El diagnóstico prenatal de displasia esquelética con ayuda del ultrasonido de II nivel por el médico fetal es actualmente una herramienta de gran utilidad, sin olvidar que se este tipo de desórdenes requieren un manejo multidisciplinario perinatal.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Determined through the use of level II ultrasound, the prevalence of fetal skeletal dysplasias in fetal medicine department, describe the most common and know which was their diagnostic and therapeutic approach.

MATERIALS AND METHODS: We performed an observational study, retrospective case series from January 1995 to December 2009, the sample was all cases with initial diagnosis of bone dysplasia in the department of maternal fetal medicine INPer IER, which were analyzed with SPSS 12.

RESULTS. It included a total of 67 cases of fetal skeletal dysplasias January 1995 to December 2009 in the department of maternal fetal medicine. A total of six pregnancies were not resolved at INPer. The total live births in the study period was 81 892, with a total of 67 cases of fetal skeletal dysplasias, which represented a total prevalence of 8.4 per 10 000 live births. Use in diagnostic flowchart was developed and used in fetal medicine department for the approach of bone dysplasias. Regarding the sonographic changes found micromelia predominated in 59.7% (40/67), or mesomelia rizomelia 25.3% (17/67) of associated anomalies was found in 61.1%, 29 cases with polyhydramnios (43.2%) and a total of 12 cases predominant septal heart defects. The gestational age at which diagnosis was made had an average of 24.5 weeks of gestation. The karyotype was performed in only 11.9% (8 / 67) of cases. There were a total of 7 deaths and 11 deaths, only in 10 cases autopsy was performed. The resolution was in the third quarter at 88% (59/67) of these, 85% (51/59) of cases was through the abdomen, while in the second quarter, which was 14% (10 / 67) predominated vaginal resolution by 100%.

CONCLUSIONS: Prenatal diagnosis of skeletal dysplasia using the level II ultrasound for fetal health is now a very useful tool, not to mention that these disorders require multidisciplinary perinatal management.

CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La existencia de pacientes con esqueleto anormal ha existido desde el principio de la historia. Las displasias esqueléticas son dentro de los defectos al nacimiento únicas, ya que, aunque muchas de ellas son letales, algunos individuos afectados sobreviven y llevan una vida productiva sin la intervención de terapia **(1)**.

No existen datos epidemiológicos actualizados en México que hayan tenido por objeto el determinar la prevalencia de estos defectos congénitos, es así que el conocer estos es de suma importancia, con el fin de establecer maniobras encaminadas a un oportuno enfoque diagnóstico y manejo de las mismas.

Por otra parte no existe en nuestro medio una cultura acerca del abordaje que se debe de dar al feto portador de una displasia ósea, volviéndose necesario y de gran utilidad el establecer flujogramas diagnósticos y de toma de decisiones.

Cada vez es más raro el diagnóstico posnatal de una displasia ósea fetal, ya que si bien el ultrasonido de I nivel puede en muchos casos determinar alguna alteración del crecimiento óseo, cuando se encuentra como hallazgo una medición de la biometría fetal ósea por debajo de la media esperada para esa edad gestacional o alguna anomalía de la forma se vuelve necesario y es de gran importancia el estudio del feto para descartar la presencia de displasia ósea a través de **ultrasonido de II nivel realizado por el médico fetal**, con la finalidad de especificar un mayor número de rasgos que permitan establecer un diagnóstico preciso y el consiguiente asesoramiento a la pareja.

Si bien es cierto que la gran mayoría de los trastornos óseos tienen una base génica, existe un grupo de ellos, que se deben a anomalías cromosómicas **(2)** por lo cual es necesario hacer énfasis en que a todo feto portador de una probable displasia ósea se le realice un oportuno estudio genético, el cual debe de incluir al menos cariotipo, en tanto que en casos en los que se presente muerte fetal es de gran importancia la toma de muestra de cartílago de crecimiento y hueso para estudio génico **(3)**.

CAPITULO 3. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN.

Las displasias esqueléticas son un grupo amplio y heterogéneo de trastornos genéticos caracterizados por anomalías de la forma, crecimiento o integridad de los huesos, con diferentes patrones de herencia, presentación, historia natural y pronóstico. Las displasias esqueléticas y las disostosis comprenden un grupo de más de 350 desórdenes del esqueleto **(4,5)**. Por definición, las osteocondrodiasplasias, o displasias esqueléticas, hacen referencia a desórdenes con anomalías generalizadas del esqueleto, mientras que las disostosis son aquellos desórdenes que tienen uno o un grupo de huesos anormales. Sin embargo, es más lo que se conoce en la actualidad de estas alteraciones, por lo que la distinción entre condrodiasplasias y disostosis no es del todo clara.

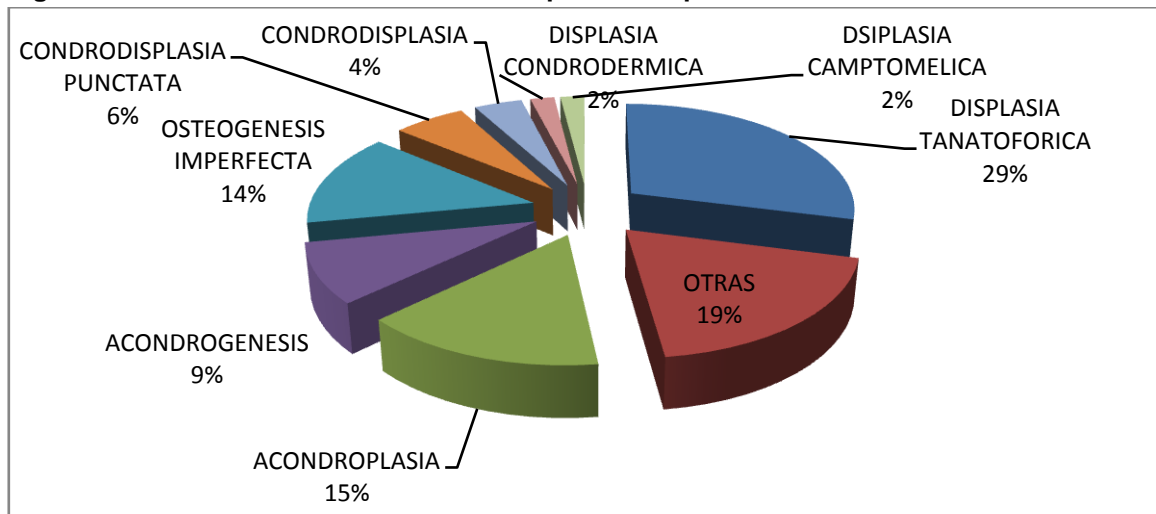
En la mayoría de las osteocondrodiasplasias, existe una anomalía en el esqueleto axial de crecimiento y en algunos desórdenes hay de manera concomitante anomalías de órganos y sistemas además del esquelético. **(6)**.

EPIDEMIOLOGÍA.

Se estima que los defectos congénitos, incluyendo a las displasias esqueléticas se encuentran en el 0.02% de la población general, el 80% de ellos ocurren en embarazos de bajo riesgo. La prevalencia de anomalías de las extremidades es de aproximadamente 6/ 10 000 nacidos vivos, con una mayor incidencia en las extremidades superiores comparadas con las inferiores (3.4/ 10 000 y 1.1/10 000 respectivamente) **(7)**.

La prevalencia al nacimiento de las displasias esqueléticas, excluyendo las amputaciones de miembros, reconocibles en el periodo neonatal ha sido estimada en 2.4/10,000 nacimientos **(8,9)**. En un estudio multicéntrico, 23% de los infantes afectados fueron mortinatos, y 32% murieron durante la primera semana de vida. En México un estudio realizado por Avila J y cols en el Centro Medico Nacional La Raza, revisó en forma retrospectiva malformaciones congénitas reportadas en el periodo de 1984 a 2003, se contabilizaron un total de 14 986 recién nacidos con un total de 3682 malformaciones (2.46%), el promedio de nacimientos por año fue de 7494 con una incidencia de 184 recién nacidos malformados por año, el tipo de anomalía congénita más frecuente incluyó a las del sistema músculo esquelético con 19.3% a penas precedidas por las de sistema cardiovascular con 26% del total **(10)**. La frecuencia total de displasias esqueléticas dentro de las muertes perinatales es de 9.1/1,000. Las frecuencias relativas de las diferentes displasias esqueléticas se muestran en la figura 1.

Figura 1. Frecuencias de las diferentes displasias esqueléticas



* Tomado de Nyberg Diagnostic imaging of fetal anomalies. Lippincot Williams & Williams

Las cuatro displasias esqueléticas más frecuentes son la displasia tanatóforica, acondroplasia, osteogénesis imperfecta y acondrogénesis. La displasia tanatóforica y la acondrogénesis suponen el 62% de todas las displasias esqueléticas letales. La displasia esquelética no letal más frecuente es la acondroplasia.

NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN DE LAS DISPLASIAS ESQUELÉTICAS.

La primera clasificación de las displasias esqueléticas fue publicada en 1970, cuando un grupo de expertos de varios países la construyeron para alcanzar un acuerdo en la nomenclatura de dichos trastornos, denominándola en ese entonces como desórdenes constitucionales óseos, desde entonces muchas cosas han cambiado en la nomenclatura realizándose revisiones en 1977, 1983, 1992, 1997 y 2001. Debido a la riqueza de información disponible, acerca de características clínicas y radiológicas, patrones de herencia y en muchos casos de las bases moleculares, las displasias esqueléticas pueden ser clasificadas y denominadas de diversas maneras. La última Nosología y Clasificación de las Alteraciones Esqueléticas Genéticas publicada en 2007 (11) incluye trescientos setenta y dos diferentes alteraciones, las cuales fueron incluidas en 37 grupos en base a criterios moleculares, bioquímicos y/o radiológicos. De estas condiciones, 215 estuvieron asociadas con uno o más de 140 genes diferentes. Los resultados se presentan en la tabla I.

Tabla1.Nosología y clasificación de las Displasias Esqueléticas 2007.

TIPO	EJEMPLO
1. Grupo FGFR3	Displasia Tanatofórica Tipo I y II.
2. Grupo de la Colágena tipo 2	Acondrogénesis tipo 2, Síndrome Stickler tipo 1.
3. Grupo de la colágena Tipo 11.	Síndrome de Marshall, Displasia Otoespondilometafisial.
4. Desordenes del Grupo del sulfato	Acondrogénesis tipo 1B
5. Grupo perlecan	Síndrome Schwartz-Jampel
6. Grupo de Filamina	Síndrome Otopalodigital tipo 1 y 2.
7. Displasia costillas cortas con o sin polidactilia.	Displasia torácica asfixiante
8. Displasia epifisial múltiple y pseudoacondroplasia.	Displasia epifisial múltiple tipo 1,2,3,4,5,6.
9. Displasias metafisiales	Displasia metafisial (Sumid)
10. Displasia espondilometafisial	Displasia espondilometafisial Tipo Kozlowski
11. Displasia Espíndilo Epimetafisial	Displasia disegmental
12. Displasias espíndilodisplásicas severas.	Displasia de Scneckenbecken
13. Displasias espíndilo displásicas moderadas.	Braquiolmia Tipo Hobaek/Toledo
14. Displasias acromélicas.	Displasia tricorriofalangica Tipo 1/3
15. Displasia acromesomesomélicas	Displasia Greber
16. Displasia mesomelicas y rizomesomélicas	Discondroosteosis
17. Displasias con curvatura ósea.	Displasia camptomélica
18. Displasias con adelgazamiento óseo.	Displasia de Kenny Caffey 1
19. Displasia con múltiples Luxaciones articulares.	Displasia de Desbuquois
20. Condrodisplasia punctata	Displasia de Greenberg
21. Displasias neonatales Osteoescleróticas.	Enfermedad de Caffey
22. Grupo con incremento de la densidad ósea.	Ostopetrosis
23. Grupo con aumento de la densidad ósea con afectación metafisiaria o de diáfisis.	Osteoesclerosis, displasia de Braun Tinschert
24. Grupo con disminución de la densidad ósea.	Osteogenesis imperfecta 1,2,3,4,5,6,7.
25. Grupo de mineralización defectuosa.	Hipofosfatasa
26. Grupo de las disostosis múltiples.	Mucopolisacaraidosis

27. Grupo de la osteólisis.	Displasia mandíbulo acral
28. Grupo de desarrollo desorganizado del esqueleto	Fibrodisplasia osificante
29. Displasia cleidocraneal	Displasia de Yurin-Varon
30. Craneosinostosis.	Síndrome de Pfeiffer.
31. Disostosis con afectación facial.	Síndrome oral facial digital
32. Disostosis con afectación vertebral y costal.	Disostosis espondilocostal
33. Disostosis patelares	Síndrome de Nail
34. Braquidactilias.	Síndrome de Catel Manzke
35. Defectos con hipoplasia de las extremidades.	Síndrome de Holt Oram
36. Grupo de la polidactilia sindactilia trifalangica.	Polidactilia preaxial
37. Defectos en la formación de las articulaciones y sinostosis.	Síndrome de múltiples sinostosis tipo 1 y 2.

* Tomado de: Andrea Superti-Furga, Sheila Unger, and the Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2006 Revision. American Journal of Medical Genetics Part A 143A:1–18 (2007)

FISIOPATOLOGÍA.

Las displasias óseas poseen patrones de herencia autosómicos dominantes con 100% de penetrancia, recesivos e incluso ligados a X, sin embargo la mayoría aparece por mutaciones de novo siendo los padres genéticamente normales **(12,13)**.

En su fisiopatología se cree que todas las mutaciones ocurren como resultado del aumento de la función del gen del receptor 3 de crecimiento fibroblástico (FGFR3) que esta involucrado en la acondroplasia, la displasia tanatofórica y la hipoacondroplasia, que es capaz de iniciar las vías intracelulares de la señal en la falta de unión del ligando, lo que lleva a la diferenciación precoz de los condrocitos proliferativos y de la maduración ósea prematura. **(14)**.

Los mecanismos involucrados en las principales displasias óseas son:

- En la acondroplasia el 99% de los casos es resultado de la sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 1138 del gen FGFR3.
- En la displasia tanatofórica tipo 2 se describen 11 mutaciones de FGFR3 en 99% de los casos.
- Displasia tanatofórica tipo 1 se describe una mutación del FGFR3 y del K650E.
- En la displasia congénita espondiloepifisiaria, el síndrome de Kniest y el síndrome de Stickler, se describen varias mutaciones del gen COL21.
- En tanto que en la displasia camptomélica se debe a mutaciones del gen SOX 9.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS DISPLASIAS ESQUELETICAS.

Las displasias óseas tienen una amplia variedad de presentaciones clínicas, radiológicas y ultrasonográficas **(15)**, por lo que no hay un cuadro clínico uniforme que las describa a todas, es así que cada una posee características específicas, algunas de las principales son:

1. **Displasia tanatofórica.**

- Polihidramnios.
- Micromelia.
- Engrosamiento de tejidos blandos.
- Fémur arqueado.
- Platispondilia.
- Prominencia frontal. Puente nasal deprimido.
- Cráneo en trébol.

2. **Acondrogénesis.**

- Polihidramnios.
- Engrosamiento de tejidos.
- Micromelia.
- Falta de osificación de los cuerpos vertebrales.
- Osificación normal de cráneo.
- Tórax pequeño, fracturas costales IA.

3. **Osteogenesis imperfecta IIA.**

- Micromelia asimétrica.
- Engrosamiento irregular de huesos.
- Huesos angulados.
- Tórax pequeño.
- Pobre osificación del esqueleto.

4. **Osteogenesis imperfecta IIB.**

- Extremidades inferiores más afectadas.
- Fracturas costales.
- Pobre osificación del esqueleto.

5. **Acondroplasia.**

- Rizomelia.
- Mano en tridente.
- Prominencia frontal.
- Disminución en la distancia de interpedicular.

Manifestaciones esqueléticas de las trisomias.

- **Trisomía 13.**

- Acortamiento de huesos tubulares. RCIU.
- Polidactilia. Superposición de los dedos.
- Pie equinovaro.
- Microcefalia/ Hipotelorismo.

- **Trisomía 18.**

- Acortamiento de huesos tubulares. RCIU.
- Superposición de los dedos. Están cerrados.
- Defectos en las extremidades. Particularmente el radio.
- Cráneo en fresa.
- Micrognatia.

- **Trisomia 21.**
- Ligeramente acortamiento del fémur.
- Ligeramente acortamiento del húmero.
- Clinodactilia del quinto dedo.
- Perfil facial aplanado.

PASOS EN EL ABORDAJE DEL FETO CON ANORMALIDADES DE LAS EXTREMIDADES

Paso 1. Describir las anomalías de las extremidades usando la terminología apropiada.

El operador debe seguir de manera estricta las definiciones de malformación, deformación o disrupción, para caracterizar de manera apropiada el defecto desde el punto de vista patogenético porque este es de gran importancia para determinar la etiología, y el riesgo de recurrencia.

Paso 2. Ver las anomalías (Aisladas o no).

Cuando las anomalías de las extremidades están asociadas con otros trastornos detectables es más probable que se deban a anomalías cromosómicas, desórdenes genéticos, o exposición a teratógenos y es menos probable que se deban a alguna causa multifactorial o a una disrupción vascular.

Paso 3. Obtener la historia familiar.

Se debe obtener la historia familiar mediante la elaboración de un árbol genealógico, que contenga información sobre condiciones médicas importantes y sus relaciones biológicas. La información respecto a miembros de la familia con anomalías congénitas de las extremidades u otros trastornos, abortos recurrentes, mortinatos, retardo mental, trastornos hereditarios y la consanguinidad se deben incluir.

Paso 4. Recopilación de la información y elaboración de los diagnósticos diferenciales.

La existencia de anomalías en las extremidades mediante ultrasonido fetal puede ser detectada en la revisión de rutina o por otras indicaciones, como puede ser restricción del crecimiento intrauterino, acortamiento anómalo de las extremidades sugestivo de displasia ósea, u otras malformaciones congénitas mayores. En estos casos el hallazgo de una anomalía de alguna de las extremidades puede ayudar a ampliar los diagnósticos diferenciales. Al encontrarse una anomalía de las extremidades está indicada la referencia a un centro de tercer nivel el cual cuente con expertos en el abordaje diagnóstico fetal. Es necesaria la realización de una ecocardiografía fetal detallada, así como un abordaje diagnóstico multidisciplinario.

EVALUACIÓN POR ULTRASONIDO.

La evaluación del feto mediante ultrasonido de segundo trimestre para la detección de anomalías congénitas se está convirtiendo en un medio de cuidado prenatal en muchos países y centros hospitalarios (16,17). El esqueleto fetal es visible a través de ultrasonido 2D desde antes de las 14 semanas, y las mediciones del fémur y el húmero

son consideradas como básicas de la evaluación ultrasonográfica de la segunda mitad de la gestación. Cualquier feto que tenga o muestre mediciones o longitudes de huesos tubulares por debajo del percentil 5 o – de 2 desviaciones estándar de la media en el segundo trimestre (< de 24 semanas) debe de ser evaluado en un centro en el que sean expertos en la evaluación de la totalidad de los componentes del esqueleto fetal para la realización de un ultrasonido de II nivel por médicos fetales. Los siguientes parámetros ultrasonográficos deben de ser visualizados y cuestionados en contra de los valores normales cuando un feto manifiesta una sospecha de displasia esquelética.

Tabla 2. Abordaje por ultrasonido de las displasias óseas.

1. Edad gestacional basada en el último periodo menstrual o en el ultrasonido de primer trimestre.
2. Longitud de huesos tubulares (fémur, húmero, radio, ulna, tibia, peroné, clavícula).
3. Forma de los huesos largos (rectificado, encorvado, unilateral, bilateral).
4. Aspecto de la metafisis (irregularidades).
5. Densidad ósea (hipomineralizado, o bien mineralizado).
6. Tamaño de los pies y forma.
7. Manos (número de dedos, forma de las falanges, patrones de mineralización).
8. Circunferencias (cefálica, torácica, abdominal).
9. Vista lateral de tórax.
10. Mineralización y forma del cráneo.
11. Mineralización y forma de los cuerpos vertebrales.
12. Tamaño y forma de la escápula.

* Tomado de: T. SCHRAMM, K. P. GLONING, S. MINDERER, C. DAUMER-HAAS, K. HORTNAGEL, A. NERLICH and B. TUTSCHEK. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 160–170

Con el ultrasonido de II nivel de debe de evaluar, cráneo fetal (diámetro biparietal, diámetro occipito frontal, circunferencia cefálica), circunferencia abdominal, mandíbula, clavícula, escápula, circunferencia torácica, y todos los huesos tubulares. Comparando la longitud relativa de todos los huesos largos con los valores normales para determinar si el acortamiento es predominantemente rizomélico, mesomélico o si todos los segmentos están implicados. Una relación útil es la que guardan la longitud del fémur y la longitud del pie, la cual es de aproximadamente 1.0 a lo largo de la gestación. Muchas displasias esqueléticas muestran desproporción basada en estos parámetros **(18)**. Por ejemplo, aquellos desordenes que presentan principalmente rizomelia en el periodo prenatal pueden mostrar alteración de la relación fémur/pie (<1).

Adicionalmente en la evaluación de los huesos tubulares, se deben de tener en cuenta los parámetros ultrasonográficos descritos en la tabla 2, que son de utilidad para la diferenciación de los distintos desórdenes, incluyendo perfil facial (prominencia frontal, puente nasal deprimido, micrognatia) presencia y aplanamiento de los cuerpos vertebrales, y apariencia relativa de las manos y los pies (polidactilia, ausencia de dedos, malformaciones digitales).

A continuación se mencionan los hallazgos ultrasonográficos más comunes útiles en el diagnóstico diferencial:

1. Pobre mineralización de la bóveda craneal.

- Acondrogenesis.
- Displasia cleidocraneal.
- Hipofosfatasa.
- Osteogenesis imperfecta II

2. Fracturas de huesos largos.

- Hipofosfatasa
- Neurofibromatosis
- Osteogenesis imperfecta II-III

3. Huesos curvados.

- Acondrogenesis IA
- Acondrogenesis IB
- Síndrome Antley-Bixter
- Ateloosteogénesis I
- Ateloosteogénesis II
- Ateloosteogénesis III
- Displasia camptomélica
- Hipofosfatasa
- Osteogénesis tipo II-III
- Síndrome de costillas cortas Polidactilia (I-IV)
- Síndrome de Stuve Wiedemann
- Displasia tanatofórica I-II

4. Hipomineralización vertebral.

- Acondrogénesis IA
- Acondrogénesis IB
- Acondrogénesis II
- Ateloosteogénesis I
- Ateloosteogénesis II
- Ateloosteogénesis III
- DSM
- Displasia tanatofórica I-II

5. Ausencia o hipoplasia de escapula.

- Displasia camptomélica

6. Equinvaro.

- Acondrogénesis IA
- Acondrogénesis IB
- Acondrogénesis II

- Ateloosteogénesis I
- Ateloosteogenesis II
- Ateloosteogénesis III
- Displasia camptomélica
- Displasia distrófica
- Hipofosfatasa
- Síndrome de Larsen
- Osteogénesis tipo II-III
- Síndrome de costillas cortas Polidactilia (I-IV)
- Displasia tanatofórica I-II

Los fetos con mediciones de huesos largos en ultrasonido 2D por debajo de la media puede sospecharse que tengan una displasia esquelética, especialmente si la circunferencia cefálica está por arriba del percentil 75 para la edad gestacional. Adicionalmente, se debe seguir muy de cerca el aspecto y el patrón de mineralización de la bóveda craneal y el esqueleto fetal (pobre o mineralización) **(19)**.

Una de las determinaciones más importantes que se debe realizar por ultrasonido es la letalidad fetal, la cual ocurre en la mayoría de las displasias esqueléticas como resultado de una disminución de la circunferencia torácica y la resultante hipoplasia pulmonar. Sin embargo, no todas las displasias asociadas a una caja torácica de diámetros reducidos esta asociada a muerte inmediata, por lo que es necesario mediante el empleo del ultrasonido los criterios de letalidad son:

Tabla 3. Criterios de Letalidad en Displasias Esqueléticas.

1. Temprana y severa micromelia.
2. Circunferencia Abdominal / Longitud Femoral < 0.16.
3. Circunferencia torácica menor a la percentila 5.
4. Circunferencia Torácica / Circunferencia Abdominal <0.60.
5. Circunferencia cardiaca /Circunferencia torácica >.60

Cuando se visualizan anomalías concomitantes en otros órganos o sistemas, se observa un incremento de la morbilidad y mortalidad en estos desordenes. Es importante hacer notar que la precisión en el diagnóstico prenatal de displasias esqueléticas usando el ultrasonido de rutina se aproxima a penas a 40% **(20,21)**. Por lo cual es de suma importancia que el diagnóstico prenatal ultrasonográfico sea realizado por un experto en ultrasonido de II nivel.

El ultrasonido en tercera dimensión puede ser de ayuda para distinguir anomalías faciales que puedan ayudar a diferenciar este tipo de desórdenes **(22)**.

En el abordaje ecográfico de las displasias esqueléticas el tipo de acortamiento de los huesos tubulares delimita el diagnóstico diferencial por lo que es necesario tomar en cuenta los parámetros de la tabla 4.

Tabla 4. Diagnóstico de las Displasias Esqueléticas según el Tipo de acortamiento de los Miembros

TIPO DE ACORTAMIENTO	DISPLASIA ESQUELETICA
RIZOMELIA	Acondroplasia Condrodisplasia punctata Fémur corto congénito Displasia Diastrófica Displasia Tanatofórica
MESOMELIA	Acromegalia Síndrome de Ellis Van Creveld Displasia Mesomélica
MICROMELIA	Androgénesis Atelosteogénesis Displasia Disegmentaria Ontogénesis Imperfecta Tipo II Síndrome de Hipoplasia Costal polidactilia tipo I y III

* Tomado de Nyberg Diagnostic imaging of fetal anomalies. Lippincot Williams & Williams

Además las anomalías de las manos y pies constituyen importantes claves diagnósticas para identificar el tipo de displasia esquelética tabla 5.

Tabla 5. Diagnóstico de las Displasias Esqueléticas según las Anormalidades de las manos y los pies.

TIPO DE ANOMALÍA DE MANOS Y PIES	DISPLASIA ESQUELETICA
POLIDACTILIA POSTAXIAL	Displasia Torácica asfixiante Displasia Condroectodérmica Displasia Mesomélica tipo Werner Síndrome de Hipoplasia Costal polidactilia tipo I y III
POLIDACTILIA PREAXIAL	Síndrome de Carpenter Displasia Condroectodérmica Síndrome de Hipoplasia Costal polidactilia tipo II
SINDACTILIA	Síndrome de Apert Síndrome de Carpenter Síndrome de Mesomelia tipo Werner Síndrome de Poland Síndrome de Roberts Síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio
BRAQUIDACTILIA	Displasia Mesomélica tipo Robinow

	Síndrome Otopalatodigital
PIES ZAMBOS	Displasia Diastrófica Displasia de Kniest Osteogénesis Imperfecta Displasia espondiloepifisiaria congénita

* Tomado de Nyberg Diagnostic imaging of fetal anomalies. Lippincot Williams & Williams

Las anomalías de la cabeza y la cara son también importantes durante el abordaje ecográfico de las displasias esqueléticas como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Diagnóstico de las Displasias Esqueléticas según las Anormalidades de la cabeza y cara.

ANOMALIAS DE LA CABEZA Y CARA	DISPLASIA ESQUELETICA
CABEZA GRANDE	Acondrogénesis Acondroplasia Síndrome Camptomélico Hipofosfatasa Osteogénesis imperfecta Displasia Mesomélica tipo Robinow Síndrome de Hipoplasia Costal polidactilia tipo III Displasia Tanatoforica
CRANEO EN TREBOL	Displasia Tanatoforica tipo II Síndrome Captomélico
OTRAS CRANEOSINOSTOSIS	Acrocefalosindactilia Síndrome de Apert Síndrome de Carpenter Hipofosfatasa
CATARATAS	Condrodisplasia Punctata
LABIO HENDIDO	Displasia Torácica Asfixiante Síndrome Camptomélico Displasia Condroectodermica Displasia Diatrófica Displasia de Jarcho-Levin Displasia Metatropica Síndrome Otopalatodigital tipo II Síndrome de Roberts
MICROGNATIA	Acondrogénesis Artrogriposis congénita múltiple Displasia Camptomélica Displasia Mesomélica Disóstosis acrofacial de Nager Hipogenesia oromandibular y de miembros

HIPERTELORISMO	Acondroplasia Síndrome de Apert Artrogriposis congénita múltiple Síndrome de Holt Oram Síndrome de Roberts Deformidad de Sprengel
-----------------------	--

* Tomado de Nyberg Diagnostic imaging of fetal anomalies. Lippincot Williams & Williams

En la mayoría de las displasias esqueléticas letales se debe valorar la circunferencia torácica la cual se encuentra disminuida en las siguientes displasias, tabla 7.

Tabla 7. Diagnóstico de las Displasias Esqueléticas según el Diámetro Torácico Disminuido.

DISPLASIAS ESQUELÉTICAS CON DIAMETROTORACICO DISMINUIDO
Acondrogénesis Displasia Torácica Asfixiante Displasia Camptomelia Displasia Condroectodermica Fibrocodrogéneis Hipofosfatasa Displasia de Jarcho-Levin Displasia de Kniest Osteogénesis Imperfecta Tipo I Síndrome Otopalatodigital Tipo II Síndrome de Pena Shoker Displasia Tanatoforica Síndrome de Hipoplasia Costal polidactilia tipo I y III

* Tomado de Nyberg Diagnostic imaging of fetal anomalies. Lippincot Williams & Williams

ASESORAMIENTO GENÉTICO.

Uno de los mayores retos al otorgar cuidados prenatales al feto con displasia esquelética es definir la etiología del trastorno, establecer el pronóstico y el riesgo de recurrencia. Debe por lo tanto involucrarse en este esfuerzo a un equipo multidisciplinario que incluya al obstetra, al médico fetal, al genetista, al neonatólogo y al psicólogo

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación que se apoya en la historia clínica, árbol genealógico, estudios de laboratorio y gabinete, así como estudios especiales de genética (citogenético, enzimático y molecular). En el campo de la reproducción humana el asesoramiento tiene una relevancia particular debido al enfoque preventivo en la planeación de un embarazo, abordaje del feto con displasia ósea, toma de decisiones y anticipación de las mejores condiciones para el nacimiento.

Los defectos moleculares han sido identificados en casi la mitad de las displasias esqueléticas. Para familias que han tenido previamente la afectación de un feto con displasia ósea confirmada y que se encuentren en riesgo de recurrencia, el análisis molecular de DNA procedente de biopsia de vellosidades coriales (BVC) entre las 11 y 13

semanas **(23)** o de amniocentesis entre las 16 a 20 semanas de gestación es una opción disponible, para el análisis directo de mutaciones.

Si ambos padres tienen por ejemplo acondroplasia, las pruebas durante el embarazo para el componente homocigoto o heterocigotos están disponibles para la identificación de mutaciones de FGFR3, ya que 97% de los pacientes con acondroplasia tienen esta mutación ya identificable **(24)**. Si los padres tienen displasias esqueléticas asociadas a mutaciones aisladas, deben de alentarse en ellos las pruebas de diagnóstico molecular antes de la planeación de un embarazo, ya que el tiempo necesario para el diagnóstico genético (DNA) puede ser largo y no todas las mutaciones pueden ser identificadas.

El papel de las pruebas moleculares en displasias óseas que ocurren esporádicamente es controversial. El momento para realizar las pruebas diagnósticas prenatales invasivas puede no cambiar los resultados del embarazo, sobre todo si el ultrasonido sugiere la existencia de criterios de letalidad, sin embargo optimiza el abordaje y resolución de las gestaciones complicadas con este tipo de desórdenes.

A pesar de las facilidades crecientes para el diagnóstico de las displasias esqueléticas que incluye el diagnóstico histológico, radiológico, ultrasonográfico y molecular, se reporta hasta un 7% de los casos sin corroborar el diagnóstico **(25)**.

VIA DE NACIMIENTO.

Las consultas prenatales, el modo de nacimiento y las maniobras de reanimación se deben de planear de manera conjunta con el genetista, neonatólogo, obstetra y anestesiólogo para mejorar el manejo posnatal de estos fetos.

Con los mejores cuidados prenatales tanto de la madre como del feto, es necesario hacer consideraciones especiales para la vía de nacimiento de cada feto afectado por una displasia esquelética

Además, los obstetras deben de ser sumamente cuidadosos con respecto a que muchos fetos con displasia esquelética letal o no letal que nacen de término o cerca del término pueden manifestar una macrocefalia relativa que puede complicar el nacimiento por vía vaginal por lo que siempre deben de tener en cuenta el nacimiento por vía abdominal.

EVALUACIÓN AL NACIMIENTO

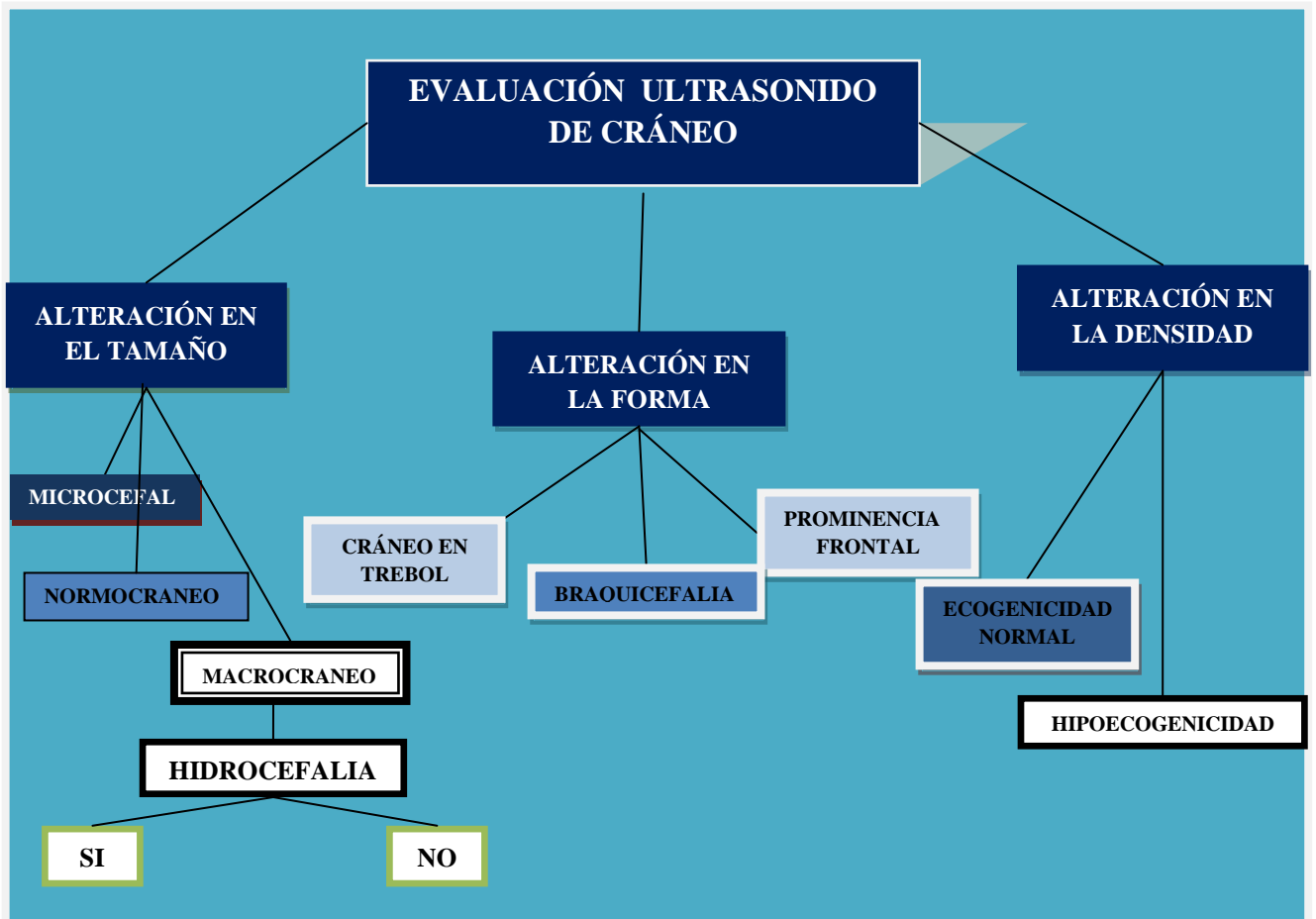
A pesar de todos los esfuerzos para establecer un diagnóstico prenatal exacto, en todos los casos es indispensable un estudio cuidadoso del recién nacido. La evaluación deberá incluir un examen físico detallado realizado por un genetista o por una persona con experiencia en el campo de las displasias esqueléticas y las radiografías del esqueleto. El examen de las radiografías óseas permitirá un diagnóstico preciso en algunos de los casos. En las displasias esqueléticas letales, deberá incluirse el examen histológico de los tejidos cartilaginoso y óseo, ya que esta información puede ayudar a llegar a un diagnóstico específico. También deberán incluirse estudios cromosómicos, ya que existe un grupo específico de trastornos óseos constitucionales asociados con anomalías citogenéticas. Los estudios bioquímicos son útiles en raros casos (por ejemplo, hipofosfatasa). Las restricciones de ADN y los ensayos de actividad enzimática deberán

ser considerados en aquellos casos en los cuales el fenotipo sugiera un trastorno metabólico, como en el caso de la mucopolisacaridosis.

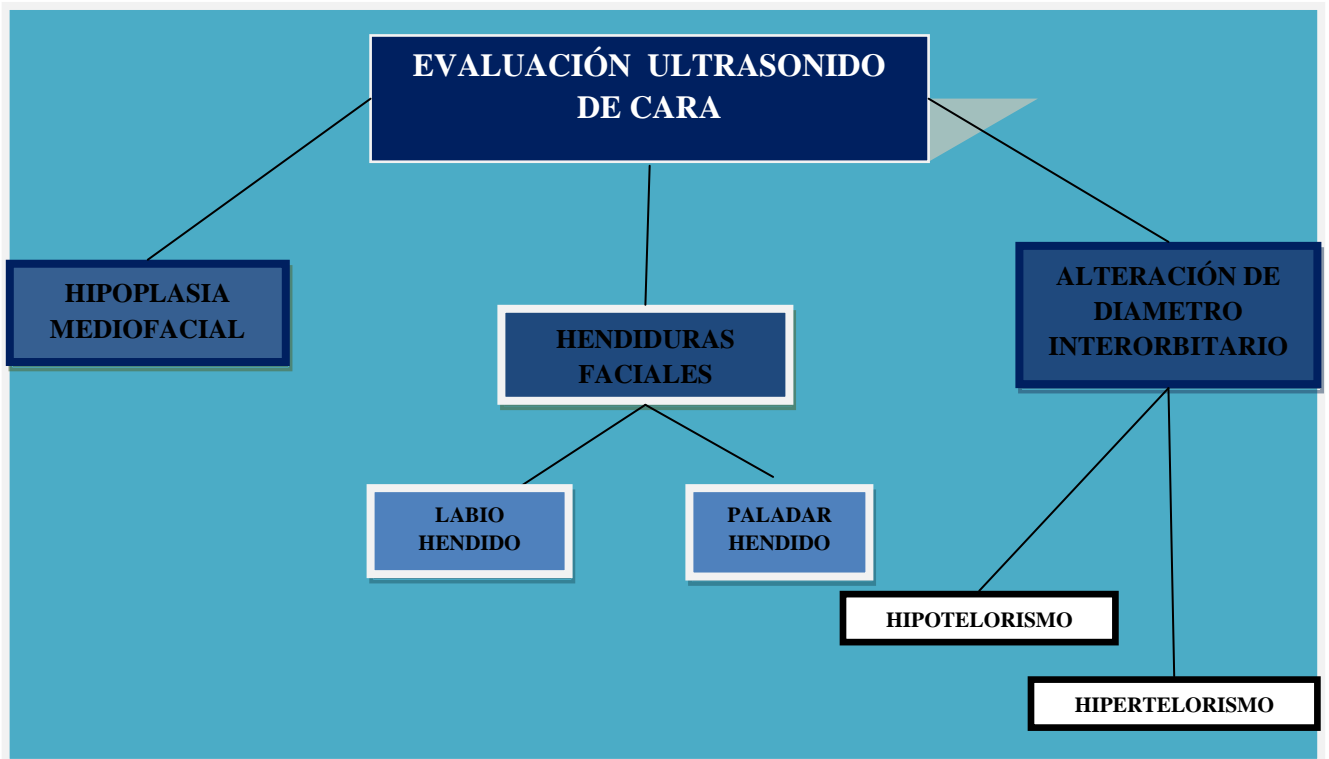
Cuando este disponible, es de gran importancia la realización de la autopsia y en análisis histopatológico de la placa del cartílago de crecimiento, especialmente en aquellos casos raros de displasias óseas. Esto es esencial para la consejería a la familia y para los médicos con la finalidad de considerar el almacenamiento de muestras de tejido y/o DNA, debido a que muchas displasias esqueléticas están asociadas con un significativo riesgo de recurrencia.

Es por ello que en el departamento de medicina fetal del INPer se han construido flujogramas para el abordaje de las displasias esqueléticas en el feto, el cual se encuentra en uso actualmente y se presenta a continuación:

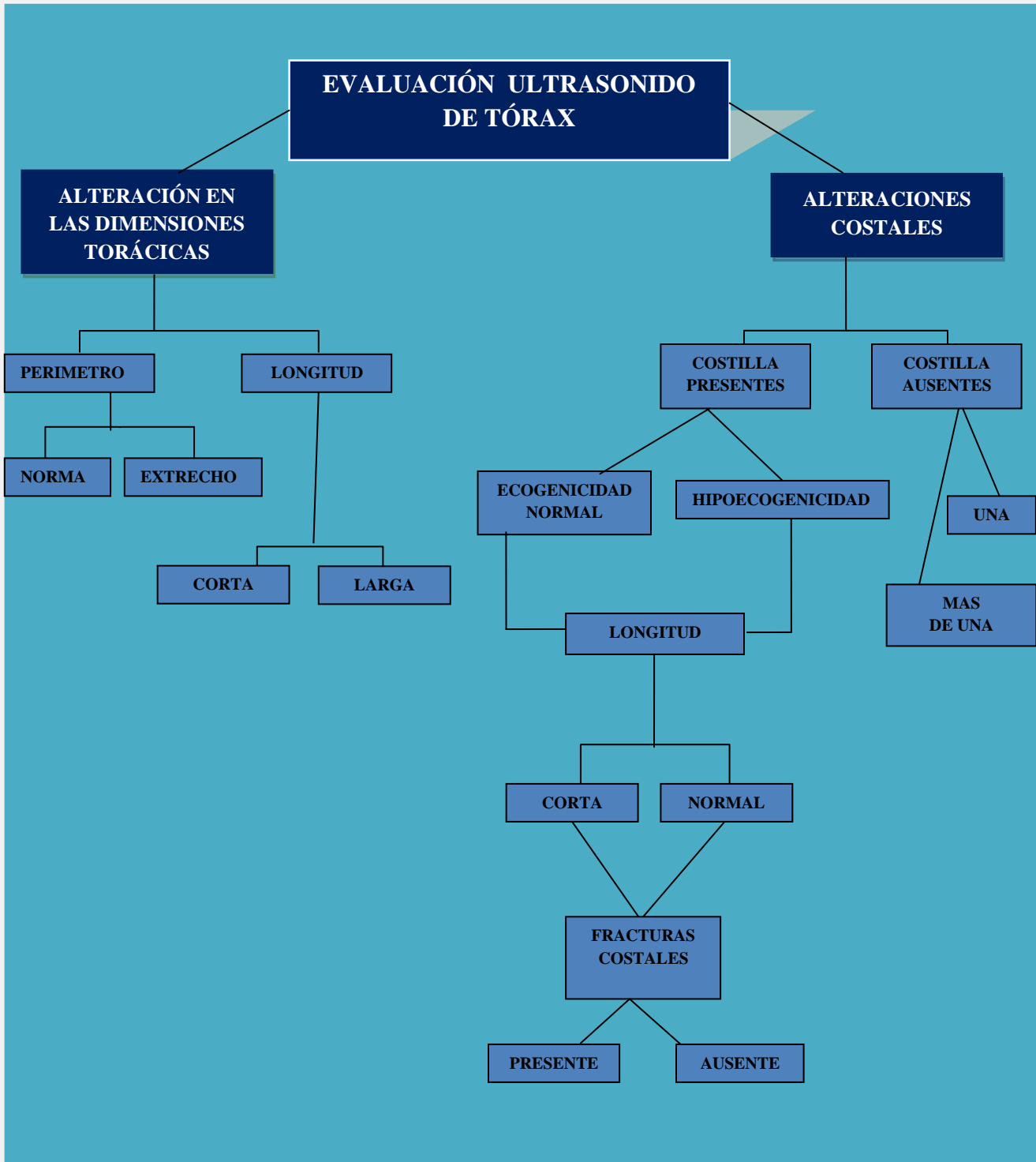
**MARCADORES ULTRASONOGRAFICOS EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL
DE DISPLASIA OSEAS
FLUJOGRAMA DE ABORDAJE DIAGNÓSTICO**



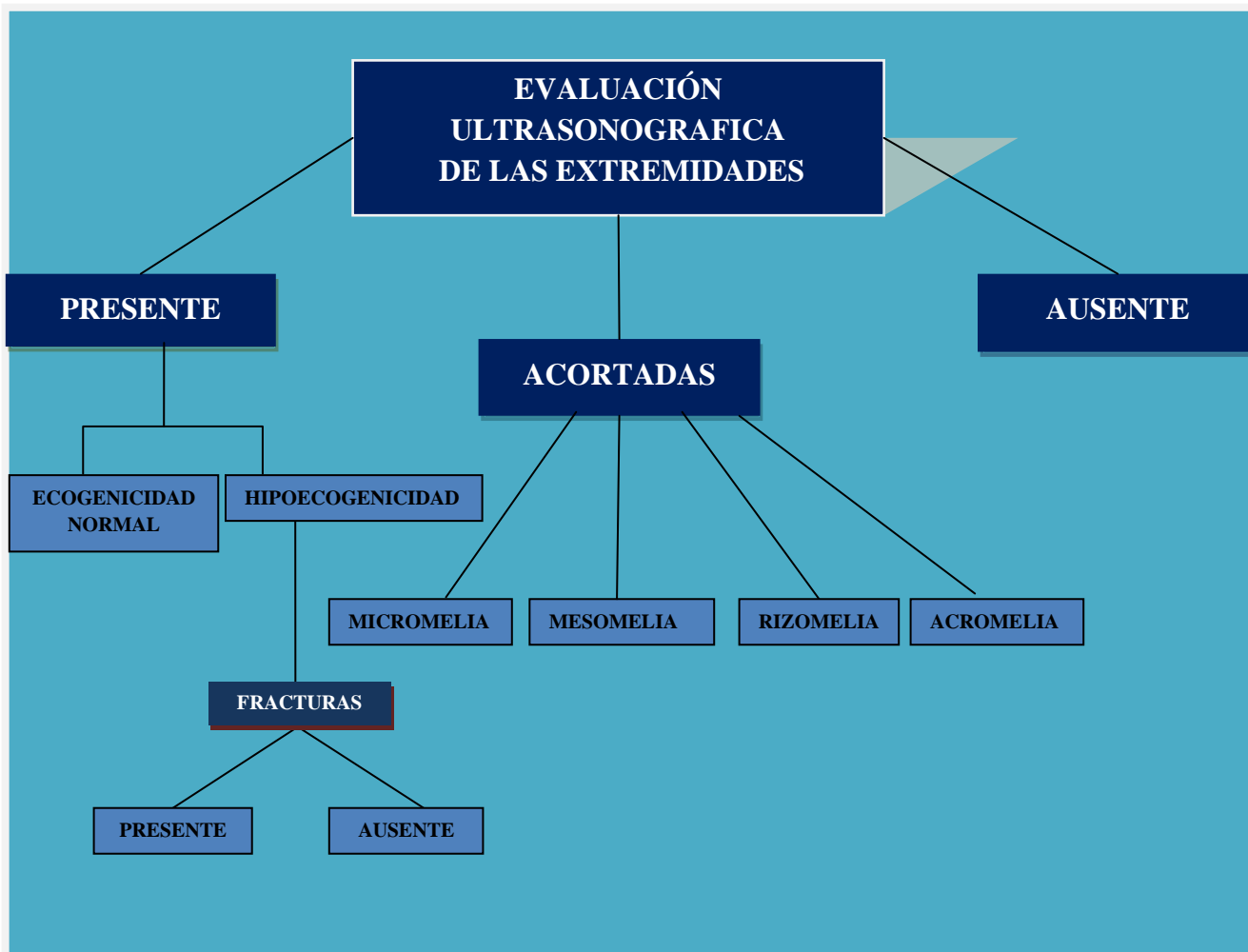
* Fuente: Normas de medicina materno fetal INPer 2009.



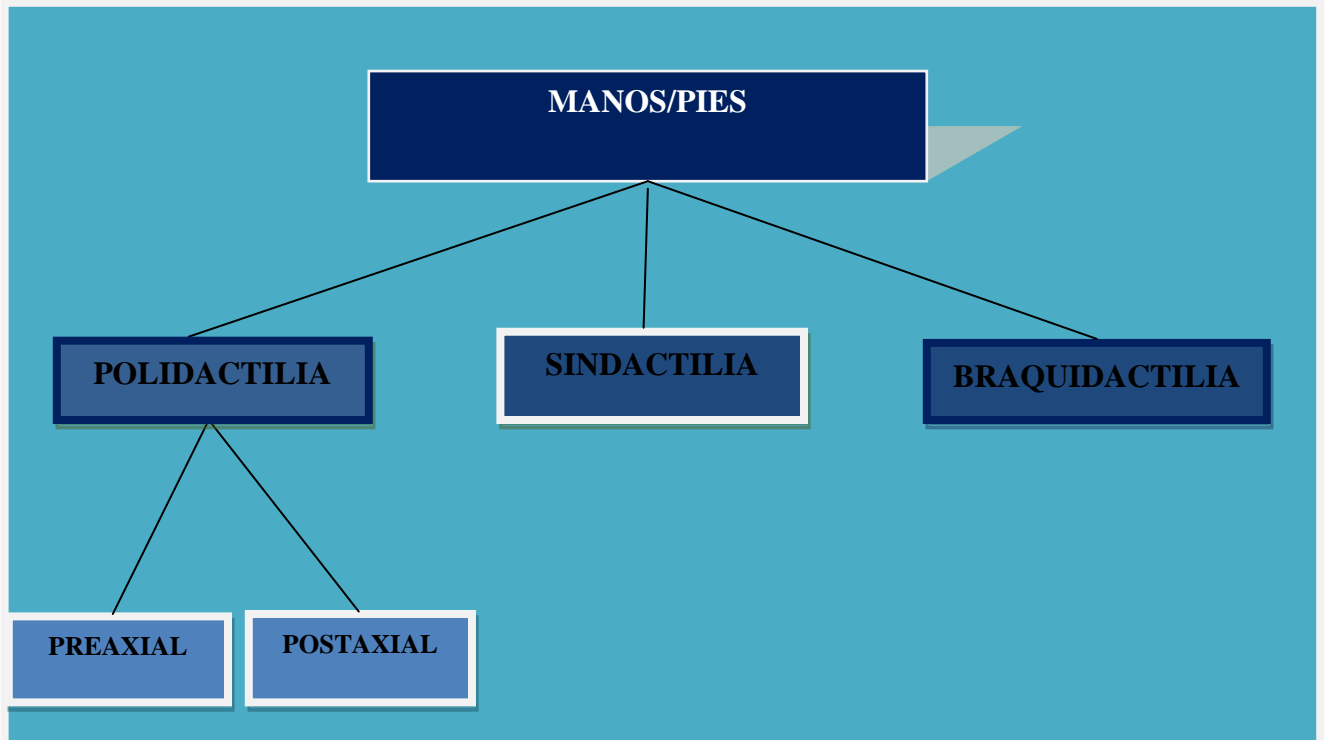
* Fuente: Normas de medicina materno fetal INPer 2009.



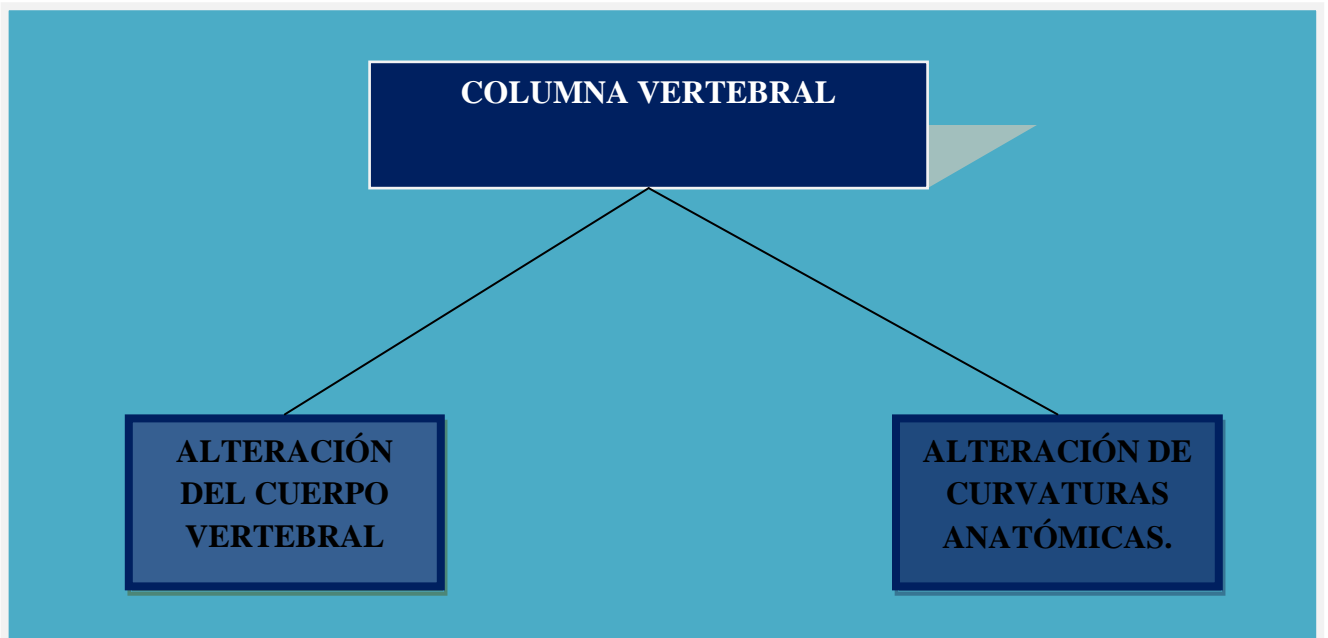
* Fuente: Normas de medicina materno fetal INPer 2009.



* Fuente: Normas de medicina materno fetal INPer 2009.



* Fuente: Normas de medicina materno fetal INPer 2009.



* Fuente: Normas de medicina materno fetal INPer 2009.

CAPITULO 4. JUSTIFICACIÓN

Las displasias esqueléticas del feto son malformaciones congénitas caracterizadas por una alteración generalizada del tejido óseo. Si bien algunas son más comunes que otras en conjunto se presentan con una frecuencia al nacimiento que ha sido estimada en varios estudios entre 1.1 **(26)** y 7.6 por cada 10 000 **(27,28)**. Aunque muchas de ellas son raras entre las más frecuentes se hallan la displasia tanatofórica y la acondrogénesis que representan el 62% de todas las displasias esqueléticas letales, en tanto que la displasia esquelética no letal más frecuente es la acondroplasia.

Las displasias óseas tienen distinta presentación e historia natural por lo que es necesario establecer en la medida de lo posible y siempre que esté al alcance un diagnóstico preciso, ya que esto influirá en el manejo y tratamiento de las mismas **(29)**. Es por eso que se realizó el presente estudio en el departamento de medicina fetal del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" con el objetivo de determinar la prevalencia de las displasias esqueléticas fetales y el diagnóstico certero a través del ultrasonido de II nivel, el cual es de gran importancia ya que permite identificar cada una de las características de los distintos segmentos que componen el esqueleto fetal, estableciendo los rasgos diagnósticos de cada una de estas displasias así como los criterios de letalidad, de manera que al tener un diagnóstico certero de forma prenatal nos permita ofrecer el asesoramiento genético y las mejores condiciones para el nacimiento y manejo multidisciplinario del feto portador de una displasia esquelética o en su defecto una oportuna interrupción de la gestación de aquellas displasias esqueléticas incompatibles con la vida.

CAPITULO 5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes que acudieron a evaluación estructural fetal al Departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer IER), de la Ciudad de México, D.F. de acuerdo a la normativa y criterios de ingreso de la institución. Se incluyó a pacientes con ultrasonido de nivel I con datos de alteración estructural ósea fetal.

El diagnóstico prenatal de sospecha consistió en la valoración de los distintos segmentos que conforman el esqueleto fetal en busca de anomalías del crecimiento (forma y tamaño), textura (aumento o disminución de los procesos de mineralización y/o remodelación) así como el número (aumento o disminución), así como de anomalías asociadas.

Todos los estudios se realizaron por médicos materno-fetales con alguno de estos equipos de ultrasonido: Ultramark 9 HDI con transductor abdominal de 3.5 MHz, ATL HDI5000 de Philips con transductor abdominal de multifrecuencia 5.2 MHz o GE Voluson 730 Expert. La evaluación estructural fetal, en todos los casos sospechosos, ameritó un tiempo adicional de evaluación oscilando entre los 30 a 40 minutos.

Ante la presunción diagnóstica de displasia ósea fetal se discutieron los casos en sesión multidisciplinaria en conjunto por los servicios de Medicina Materno Fetal, Genética, Psicología y Trabajo social. Se realizó a posteriori el asesoramiento de la pareja explicando ampliamente sobre todos aquellos métodos diagnósticos (invasivos y no invasivos) complementarios, las opciones de tratamiento y el seguimiento de cada caso en particular.

Durante el seguimiento ultrasonográfico se evaluaron hallazgos fetales tales como curva de crecimiento, criterios de letalidad y anomalías asociadas para la toma de decisiones, la vía de nacimiento, y los estudios complementarios realizados al mortinato o neonato.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar mediante la realización de ultrasonido de II Nivel cuales son las displasias esqueléticas fetales más comúnmente diagnosticadas, así como su prevalencia relativa y los resultados perinatales en el departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la prevalencia de las diferentes displasias óseas fetales en la institución.
2. Determinar las principales displasias esqueléticas diagnosticadas por ultrasonido de II Nivel así como la edad gestacional al momento de la realización.
3. Determinar los marcadores ultrasonográficos identificados en el diagnóstico de las displasias esqueléticas.
4. Determinar las principales anomalías asociadas al diagnóstico de displasia ósea.
5. Determinar con que frecuencia se corrobora el diagnóstico posnatal de displasia ósea fetal.
6. Determinar el resultado del cariotipo y autopsia en los fetos con displasias esqueléticas.

7. Determinar la mortalidad perinatal según el tipo de displasia esquelética.
8. Determinar las principales vías de nacimiento.

LUGAR

Departamento de Medicina Materno-Fetal, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

UNIVERSO

Mujeres embarazadas con diagnóstico fetal de displasia ósea que resuelven su evento obstétrico en el INPer "Isidro Espinosa de los Reyes".

POBLACIÓN DIANA

Mujeres embarazadas con feto con displasia esquelética a quienes se les resolvió su evento obstétrico en el INPer en el periodo comprendido de Enero de 1995 a Diciembre del 2009.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de Inclusión

Pacientes con gestación única con diagnóstico fetal de displasia esquelética en el INPer en el periodo de tiempo comprendido de Enero de 1995 a Diciembre del 2009.

Criterios de No inclusión

Mujeres que no resolvieron su embarazo en el INPer.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El número total de casos en el período de estudio fue de 67 displasias óseas.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Displasia Esquelética.

Definición conceptual: Son un grupo heterogéneo de alteraciones del crecimiento, desarrollo y morfología de los distintos segmentos que componen el esqueleto fetal.

Definición operacional: Diagnóstico de displasia esquelética fetal realizado por especialistas y anotado en el expediente clínico de acuerdo a la Nosología y Clasificación de las Alteraciones Esqueléticas Genéticas 2007 las cuales son: Osteogénesis imperfecta, displasia tanatofórica, acondroplasia, displasia camptomélica, síndrome de costillas cortas polidactilia, condrodisplasia metafisiaria, acondrogénesis, hipocondroplasia, hipoplasia femoral, displasia xifomélica, síndrome de Pfeifer, síndrome de Apert, hemihipertrofia miembro pélvico, displasia espondilocostal y displasia esquelética sin especificar.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Nivel de medición: Presente o ausente.

Semanas de gestación al momento del diagnóstico de displasia ósea fetal.

Definición conceptual: Duración total del embarazo tomado en cuenta desde el primer día del último periodo menstrual confiable o mediante el empleo de ultrasonido de primer trimestre.

Definición operacional: Edad gestacional en semanas y días confirmada a partir de el ultimo periodo menstrual confiable o por ultrasonido del primer trimestre.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Nivel de medición. Semanas y días.

Óbito.

Definición conceptual: Muerte fetal.

Definición operacional: Registro en el expediente de muerte fetal.

Tipo de variable: Dicotómica.

Nivel de medición: Presente o ausente.

Recién nacido vivo.

Definición conceptual: neonato que presenta al nacimiento datos de vitalidad.

Definición operacional: Registro en el expediente clínico de datos de vitalidad neonatal.

Tipo de variable: Dicotómica.

Nivel de medición: Presente o ausente.

Muerte neonatal.

Definición conceptual: Muerte dentro de los primeros 28 días de vida extrauterina.

Definición operacional: Registro en el expediente clínico de muerte neonatal.

Tipo de variable: Dicotómica.

Nivel de medición: Presente o ausente.

Cariotipo fetal.

Definición conceptual: es un esquema, foto o dibujo de los cromosomas de una célula metafásica ordenados de acuerdo a su morfología

Definición operacional: Registro en el expediente clínico de cariotipo fetal.

Tipo de variable: Dicotómica.

Nivel de medición: Presente o ausente.

Vía de nacimiento.

Definición conceptual: El parto humano, o nacimiento, es la culminación del embarazo humano, el periodo de salida del feto del útero.

Definición operacional: Vía de nacimiento del feto, vaginal o abdominal.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Nivel de medición: Vaginal o abdominal.

Anomalías Ultrasonográficas asociadas.

Definición conceptual: Son anomalías congénitas estructurales presentes al momento del diagnóstico de la displasia ósea y que no tengan que ver con esta.

Definición operacional: Hallazgos al momento de la realización del estudio ultrasonográfico de II nivel diferentes a la displasia.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

ASPECTOS ÉTICOS

Riesgo menor al mínimo, por tratarse de un estudio observacional y descriptivo.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

La información fue recolectada de los expedientes clínicos de las madres de fetos portadores de displasias óseas en la ficha de recolección de datos del anexo número 1 y posteriormente se procesó la información en planilla de cálculos Excel, y para el análisis estadístico se usó el programa SPSS v.13 para Windows

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron pruebas de estadística descriptiva acordes con la escala de medición de las variables. Para variables cualitativas se calculará la moda, proporciones y porcentajes. En el caso de variables cuantitativas se calculó la media y desviación estándar.

Para el análisis de los resultados se utilizó el paquete estadístico SPSS v.13 para Windows

CAPITULO 6. RESULTADOS

El total de nacidos vivos durante el periodo de Enero de 1995 a Diciembre del 2009 fue de 81 892, de los cuales hay 67 casos de displasias esqueléticas fetales, con una prevalencia total de 8.1/10 000 recién nacidos vivos por año. **Tabla 1.**

Tabla 1. Prevalencia de Displasias Esqueléticas en el INPer del año 1995 al 2009.

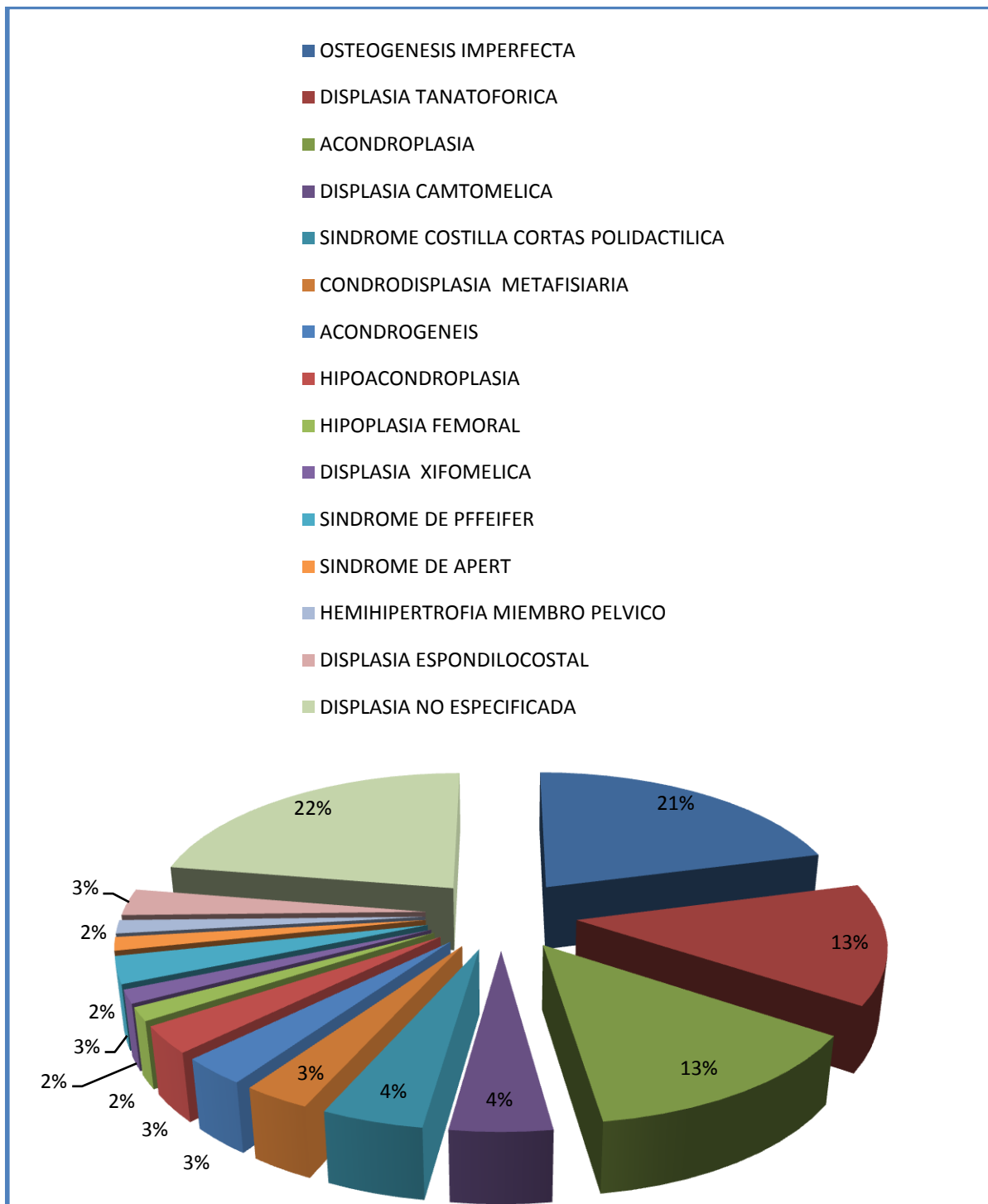
AÑO	NACIMIENTOS	No. CASOS	PREVALENCIA 10 000 NACIDOS VIVOS
1995	5891	2	2.4
1996	5745	7	8.5
1997	5415	7	8.5
1998	4741	4	4.8
1999	5076	4	4.8
2000	5165	3	3.6
2001	5377	4	4.8
2002	6098	5	6.1
2003	5795	8	9.7
2004	5765	7	8.5
2005	5709	3	3.6
2006	5408	4	4.8
2007	5459	2	2.4
2008	5362	5	6.1
2009	4976	2	2.4
TOTAL	81892	67	8.1

* Fuente: Expedientes de seguimiento del departamento de medicina fetal INPer.

Las displasias esqueléticas más frecuentemente diagnosticadas fueron en orden de frecuencia en el estudio la osteogénesis imperfecta 20.8% (14/67), la acondroplasia en 13.4% (9/67), displasia tanatofórica 13.4% (9/67), displasia camptomélica 4.4% (3/67), síndrome de costillas cortas polidactilia 4.4% (3/67), condrodisplasia metafisiaria 2.9% (2/67), acondrogénesis 2.9% (2/67), hipoacondroplasia 2.9% (2/67), Síndrome de Pfeifer 2.9% (2/67), displasia espondilocostal 2.9% (2/67), hipoplasia femoral 1.4% (1/67), displasia xifomélica 1.4% (1/67), Síndrome de Apert 1.4% (1/67), hemihipertrofia miembro pélvico 1.4% (1/67), y displasias esqueléticas sin especificar 21.8% (15/67).

La principal displasia esquelética no letal más común fue la acondroplasia con 13.4%, siendo la osteogénesis imperfecta la de mayor frecuencia del grupo de las displasias esqueléticas letales 20.8%. **Figura 1.**

Figura1. Frecuencia de las Displasias Esqueléticas en el INPer del año 1995-2009.



* Fuente: Expedientes de seguimiento del departamento de medicina fetal INPer

La edad gestacional a la que se realizó el diagnóstico oscilo entre las 13.2 y 38.4 semanas de gestación, con una media de 24.5 semanas de gestación y una desviación estándar de 5.66. El diagnóstico se realizó en segundo trimestre en 46.33 % de los casos, en el tercer trimestre fue de 49.2%.**(Tabla2)**

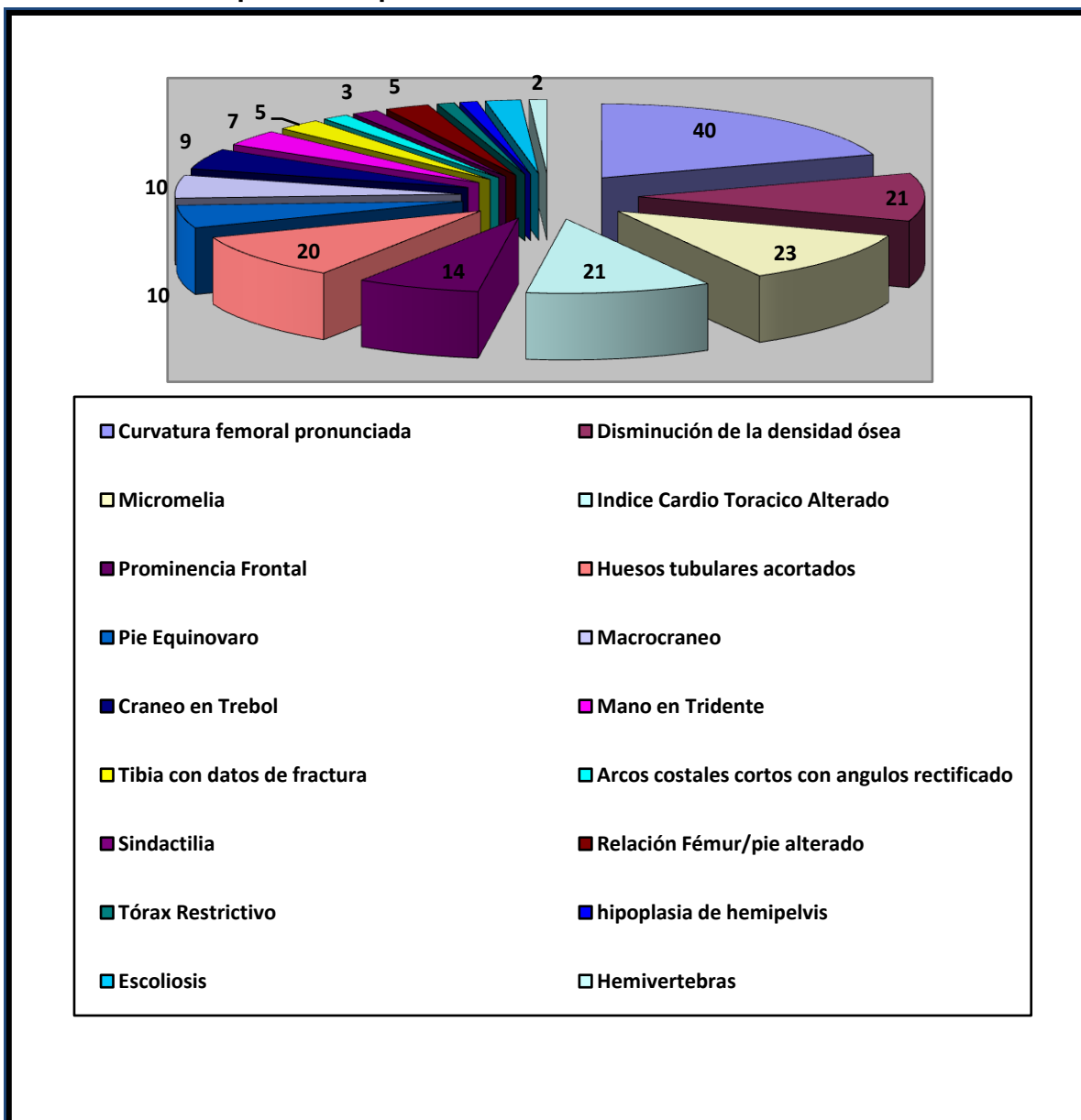
Tabla 2. Semanas de gestación al momento del Diagnóstico de las Displasia Esquelética en el INPer del año 1995-2009.

<i>Semanas de Gestación</i>	<i>Numero</i>	<i>Porcentaje</i>
11 -14	3	4.4%
15 – 19	4	5.9%
20 – 24	27	40.2%
25 – 36	20	29.8%
> 37	13	19.4%
Total	67	100%

* Fuente: Expedientes de seguimiento del departamento de medicina fetal INPer

Los marcadores sonográficos de displasias esqueléticas que encontramos con mayor frecuencia en el estudio, fueron fémur con curvatura pronunciada en 40 casos (59.7%), seguido de una disminución en la densidad ósea y alteración del índice cardiorácico con 31.3% (21/67), en el 29.8% (20/67) se encontró acortamiento de los huesos tubulares y en un total de 14 casos se visualizó prominencia frontal (20.8%). **Figura 2.**

Figura 2. Principales marcadores ultrasonográficos en el diagnóstico de Displasias Esqueléticas en el INPer del año 1995-2009.



* Fuente: Expedientes de seguimiento del departamento de medicina fetal INPer

Las anomalías óseas más representativas fueron craneales en 40.2% (27/67) (craneosinostosis y prominencia frontal), 5.9% (4/67) de columna vertebral (platispondilia, desmineralización, hemivértebra y ausencia de columna sacra), de extremidades con micromelia el 59.7% (40/67), rizomelia o mesomelia 25.3% (17/67) y sin alteración de extremidades 15%. Con anomalías en los dedos se presentaron en 7.4% (5/67) (2 polidactilia, 1 sindactilia y 2 clinodactilia), y 17.9% (12/67) (1 con comunicación

interauricular y dos con comunicación interventricular, es resto no fueron especificadas) cardiopatías, en las que se sugirió revisión al nacimiento. En cuanto a las alteraciones del líquido amniótico se encontró en 61.1%, 29 casos con polihidramnios (43.2%), 11 con oligohidramnios (16.4%) y 1 (1.4%) con anhidramnios. (Tabla 3 y 4)

Tabla 3. Hallazgos en Displasia óseas fetales en el INPer del año 1995-2009.

Anormalidad ósea	Número	Porcentaje
Craneal.	27	40.2%
Columna vertebral	4	5.9%
Extremidades	57	85%
Líquido amniótico	41	61.1%

* Fuente: Expedientes de seguimiento del departamento de medicina fetal INPer

Tabla 4. Anormalidades asociadas en Displasia óseas fetales en el INPer del año 1995-2009.

Anormalidades asociadas a displasias óseas.	Número	Porcentaje
Cardiopatías	12	17.9%
Comunicación interauricular	1	1.4%
Comunicación interventricular	2	2.98

* Fuente: Expedientes de seguimiento del departamento de medicina fetal INPer

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares, en la acondroplasia existió en 33.3% (3/9) de los casos; en el primer caso ambos padres tuvieron diagnóstico de acondroplasia, el diagnóstico fetal se realizó a las 16 semanas de gestación, con acortamiento severo de extremidades y resolución a las 36 semanas de gestación, el desenlace fue muerte neonatal temprana no se determinó la causa. En el segundo caso la paciente tenía una hija con acondroplasia, el diagnóstico fetal se realizó a las 26.4 semanas de gestación, con resolución a las 39.6 semanas, existió MNT de causa no especificada. En el tercer

caso la paciente también tuvo una hija con diagnóstico de acondroplasia finada debido a neumonía, el diagnóstico fetal se realizó a las 22.1 semanas de gestación, la resolución fue a las 36.4 semanas sin presentar MNT. En cuanto a la osteogénesis imperfecta destaca solo un caso con antecedente familiar directo, el diagnóstico fue osteogénesis imperfecta tipo IV, en abuela, madre y hermano presentaron ese diagnóstico sin especificar el tipo. De los nueve casos de displasia tanatofórica solo existió el antecedente en un caso, 11.1%. Sin embargo en aproximadamente el 80% de los casos no existió el antecedente heredo familiar de displasia esquelética y/o de defectos al nacimiento, esto debido a la existencia de mutaciones de novo. **(Tabla 5)**

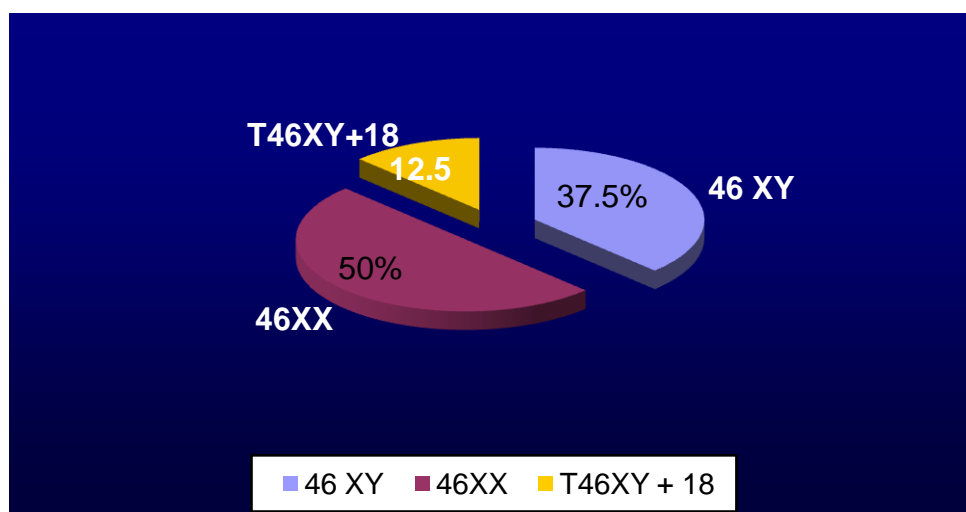
Tabla 5. Antecedente Heredo-Familiar en casos de displasia esquelética.

<i>Displasia Ósea.</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
Acondroplasia	3	4.3%
Displasia Tanatofórica	1	1.4%
Sin antecedente familiar	63	94.2%
Total	67	100%

* Fuente: Expedientes de seguimiento del departamento de medicina fetal INPer

El estudio de cariotipo se realizó en tan solo 11.9% (8/67) de los casos. Es resultado de cariotipo de los ocho casos con displasia esquelética fetal es 46XX (4/8) 50%, 46 XY 37.5% (3/8) y uno de ellos con diagnóstico de trisomía 18 (12.5%). Figura 3

Figura 3. Cariotipo en Displasias esqueléticas en el INPer del año 1995-2009.

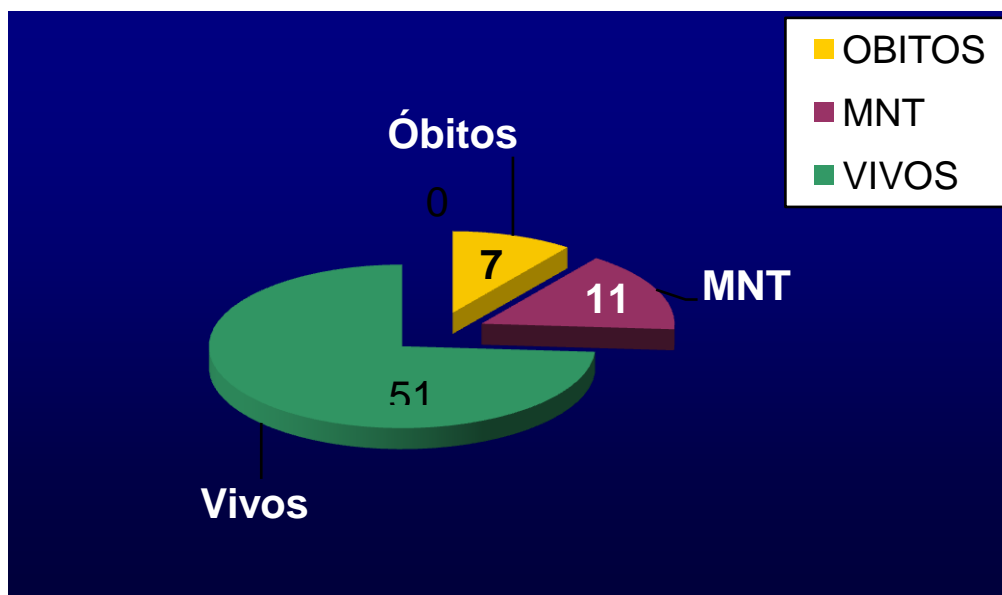


* Fuente: Expedientes de seguimiento del departamento de medicina fetal INPer

En relación a los resultados perinatales se presentaron un total de 7 óbitos y 11 muertes neonatales tempranas que representan el 26.8%. Las muertes neonatales se encontraron en un 9.0 % (1/11) de los casos con diagnóstico de acondrogenesis, en 36.3% (4/11) con

displasia tanatofórica, y en 54.5% (6/11) del grupo de displasias óseas sin especificar. (Figura 4)

Figura 4. Letalidad en casos de Displasia ósea en el INPer del año 1995 al 2009.



*MNT: muerte neonatal temprana

* Fuente: Expedientes de seguimiento del departamento de medicina fetal INPer

Se realizó estudio anatomopatológico en el 45.4% (5/10) de las muertes neonatales tempranas con diagnóstico en el 70% de ellas. Se logró la integración del diagnóstico clínico en 72% de los casos. La revisión por médico genetista fue en 77% (52/67) de los casos y se realizó diagnóstico en 62.6% (42/67) **tabla 6**. En el 22% de los casos que no se concluyó el diagnóstico influyeron datos incompletos en el expediente, necropsias realizadas en fin de semana, falta de asistencia a la consulta posnatal principalmente.

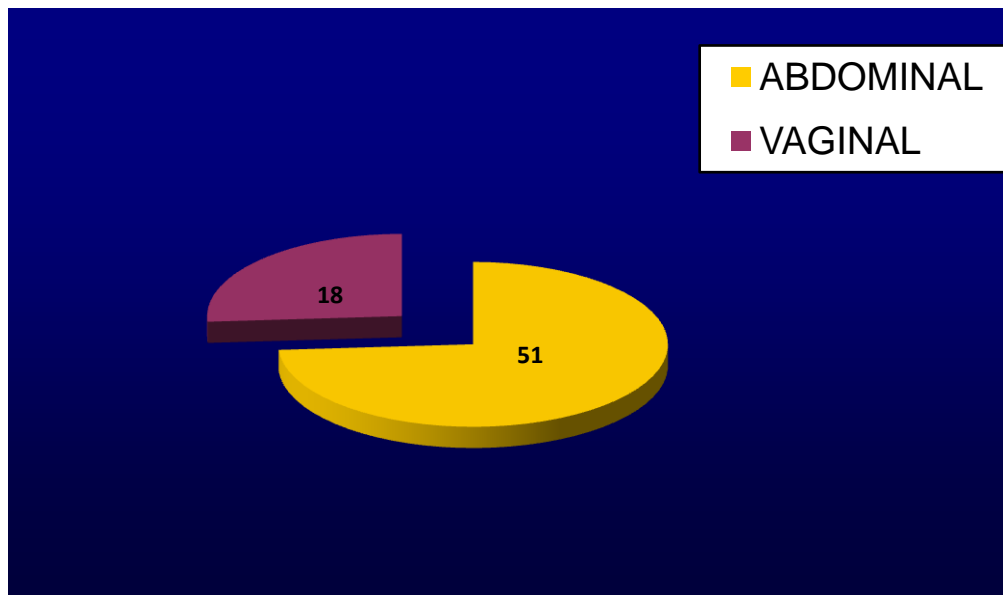
Tabla 6. Confirmación del Diagnóstico Ultrasonográfico de Displasias Esqueléticas por medio de Necropsia y diagnóstico clínico por genética en el INPer del año 1995 al 2009.

DIAGNOSTICO POR US IIN	REALIZACIÓN NECROPSIA	DIAGNÓSTICO POSTMORTEM	REVISIÓN GENETISTA	DIAG SI	DIAG. NO	NO SE REALIZÓ DIAGNÓSTICO
Osteogénesis Imperfecta n=14	0	0	14	11	3	3
Acondroplasia n=9	0	0	9	9	0	0
Displasia Tanatofórica n=9	4	3	9	7	2	2
Displasia Camptomélica n=3	0	0	3	2	1	1
Síndrome de costillas cortas polidactilia n=3	2	2	2	2	1	1
Condrodisplasia Metafisiaria n=2	0	0	2	1	1	1
Acondrogénesis n=2	2	1	2	1	1	1
Hipocondroplasia n=2	0	0	2	1	1	0
Síndrome de Pffeifer n=2	0	0	2	2	0	0
Displasia espondilocostal n=2	0	0	2	1	1	1
Hipoplasia Femoral n=1	0	0	0	0	0	0
Displasia xifomélica n=1	0	0	0	0	0	1
Síndrome de Apert n=1	0	0	0	0	0	0
hemihipertrofia miembro pélvico n=1	0	0	0	0	0	1
Displasias esqueléticas sin especificar n=15	2	1	5	5	10	15
TOTAL= 67	10	7	52	42	21	19

* Fuente: Expedientes de seguimiento del departamento de medicina fetal INPer

La resolución fue en el tercer trimestre en el 88% (59/67), de estos el 85% (51/59) de los casos fue por vía abdominal, en tanto que en el segundo trimestre, que fue de 14% (10/67) predominó la resolución por vía vaginal en un 100%, representando la principal causa la pérdida de la vitalidad fetal. Las semanas de gestación al momento del nacimiento oscilaron entre las 17 a 39.5 semanas; la media fue de 36.3 semanas.(Figura 5)

**Figura 5. Vía de resolución del embarazo
En las Displasias Esqueléticas del INPer del año 1995 a 2009.**



* Fuente: Expedientes de seguimiento del departamento de medicina fetal INPer

CAPITULO 7. DISCUSIÓN

Actualmente se reconocen más de 200 displasias esqueléticas, clasificadas de acuerdo a su fenotipo, y, un número de 400 casos displasias óseas aproximadamente conocidas a través de su genotipo y/o de sus proteínas, y que se encuentran plasmadas en la Clasificación y Nosología de las Displasias Esqueléticas del 2007 y que se encuentran en incremento día con día.

Muchas de estas anomalías óseas solo pueden ser visibles y diagnosticadas al momento del nacimiento sin embargo con el mejor entrenamiento médico, aunado a una franca mejoría tanto en la disponibilidad de equipos de ultrasonido más sofisticados y la disponibilidad de métodos complementarios y confirmatorios en el diagnóstico de displasias óseas tales como el **ultrasonido de II nivel**, la amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales y a los avances en los métodos de diagnóstico genético tales como el análisis citogénéticos y molecular, es posible un diagnóstico prenatal cada vez más preciso de el grupo tan amplio de entidades, tanto en número, como en manifestaciones sonográficas que representan las displasias óseas fetales, que con un abordaje adecuado, no solo permitirá un óptimo asesoramiento a la pareja en torno al modo de seguimiento y riesgo de recurrencia, sino que además se busca permita una mejor toma de decisiones.

En nuestra revisión la prevalencia de displasias esqueléticas es elevada, esto debido fundamentalmente a que el INPer es un hospital de referencia nacional de tercer nivel para la atención y resolución de muchas gestaciones de alto riesgo, en donde se incluye al feto portador de displasia ósea. . Es así que estos resultados no reflejan el estado actual de estas entidades en nuestro país.

En esta revisión las cuatro displasias más frecuentemente diagnosticadas fueron la osteogénesis imperfecta con 20.8%, seguida de la acondroplasia con 13.4%, la displasia tanatofórica también con 13.4% y el síndrome de costillas cortas polidactilia con 4.4%. En los 67 casos estudiados se diagnosticaron 20 tipos diferentes de displasias.

La edad presentó una distribución normal y confirma lo ya descrito, que no es un factor de riesgo para el desarrollo de displasias óseas en el feto. La mayoría de los casos se situaron entre los 25 y 29 años, con extremos que oscilaron entre los 16 y 42 años y que no representaron un factor de riesgo para la presencia de displasias esqueléticas, lo cual nos puede indicar que estos casos son debidos a mutaciones de novo.

El diagnóstico de las mismas predominó durante el tercer trimestre, esto esta influido ya que la mayoría de los casos, proceden de un I o II nivel de atención médica, con posterior referencia al INPer, tanto para la confirmación de un diagnóstico por imagen ultrasonográfica de nivel I, por parte de médicos fetales y genetistas, como para la resolución de este tipo de gestaciones.

Los marcadores ultrasonográficos de displasias esqueléticas que encontramos con mayor frecuencia en el estudio, fueron fémur con curvatura pronunciada en 40 casos (59.7%),

seguido de una disminución en la densidad ósea y alteración del índice cardiotorácico con 31.3% (21/67), en el 29.8% (20/67) se encontró acortamiento de los huesos tubulares y en un total de 14 casos se visualizó prominencia frontal (20.8%).

El diagnóstico anatomo-clínico se logró integrar en poco más de 70% de los casos, cabe mencionar que en aquellos en los que no se realizó, influyeron la falta de datos en el expediente clínico y la falta de asistencia posnatal por parte de las pacientes.

La gran mayoría de los casos se tuvo un desenlace obstétrico en el tercer trimestre de la gestación (93.60%) en el que se resolvieron 86.4% de los casos con displasia esquelética a través de cesárea.

Encontramos una letalidad global de 26.08% (11/67) en el que hubo un total de 7 óbitos y de 11 muertes neonatales tempranas, la displasia tanatofórica, cuya letalidad ya ha sido establecida, represento en este estudio el 54.5% de los casos (6/11).

Cabe destacar que en muchos de los expedientes los resultados posnatales son incompletos, de igual manera la asistencia posnatal a la asesoría por parte de las pacientes fue casi nula, por lo que es necesario trabajar de manera exhaustiva en la concientización por parte de la paciente y familia a fin de darle continuidad a todos los casos en lo que se haya diagnosticado una displasia ósea fetal.

Es necesario por ellos hacer una serie de recomendaciones las cuales mencionamos a continuación.

1. Los fetos con mediciones de la longitud de huesos tubulares menores al percentil 5 o más de 3 desviaciones estándar por debajo de la media deben de ser evaluados en un centro de tercer nivel con la experiencia y recursos necesarios (ultrasonido de II nivel) para el reconocimiento de displasias esqueléticas en el feto. Si estas pacientes no pueden viajar, se deben de establecer acuerdos que hagan posible que se realice la evolución de imágenes sonográficas o imágenes almacenadas en un disco duro.
2. Las siguientes mediciones fetales ultrasonográficas deben de ser visualizadas y comparadas con tablas de normalidad: cráneo fetal (diámetro biparietal y circunferencia cefálica), características del perfil facial, mandíbula, clavícula, escápula, circunferencia torácica, cuerpos vertebrales y todos los huesos tubulares, así como manos y pies. Los fetos con huesos tubulares con valores menores a 3 desviaciones estándar debajo de la media tiene una alta probabilidad de ser portadores de una displasia esquelética.
3. Se deben de buscar en la exploración fetal la presencia de criterios de letalidad.
4. Las pruebas moleculares se deben ofrecer a todas aquellas madres portadoras de fetos con displasia ósea que cuenten con un patrón hereditario homocigotos o heterocigotos. Las mutaciones en los progenitores deben de ser identificadas, idealmente antes del embarazo.
5. Las personas con displasia esquelética conocida y debido a diferentes mutaciones se les debe orientar para la obtención de muestras para análisis molecular después de terminada la gestación.
6. Todos los fetos con sospecha diagnóstica de displasia ósea deben de tener un diagnóstico confirmatorio y complementario con evaluación clínica y radiológica.

La evolución postnatal y postmortem incluye la realización de placas radiográficas anteriores y posteriores del esqueleto que incluya manos y pies, y placas también anterior y posterior así como laterales de cráneo y columna vertebral. En todos los casos se deben de tomar fotos, y ofrecer la realización de autopsia, ya que esto nos da información de gran utilidad para precisar el diagnóstico. El patólogo debe de tomar muestras de cartílago y hueso, de manera ideal de fémur y húmero para análisis histológico. Los tejidos (fibroblastos, cartílago y hueso) y/o DNA debe de guardarse para análisis molecular siempre que sea posible, ya que muchos desordenes esqueléticos están asociados con un riesgo significativo de recurrencia.

7. Las madres que tengan alguna displasia esquelética necesitan ser asesoradas por el obstetra y el anestesiólogo para un óptimo manejo, incluido la vía de nacimiento.
8. Para los fetos con probabilidad diagnóstica de displasia esquelética las consultas prenatales, el plan de manejo y seguimiento deben de establecerse por un equipo multidisciplinario conformado por el obstetra, el neonatólogo, el genetista y el anestesiólogo.
9. Recursos tales como el Registro Internacional de Displasias Esqueléticas, la Red Europea de Displasias Esqueléticas y otros centros genéticos calificados deben de ser usados siempre que sea posible y existan dudas diagnósticas.

CAPITULO 8. CONCLUSIONES

Las displasias esqueléticas encontradas con mayor frecuencia en este estudio coinciden, con las reportadas en otros estudios y centros. En el abordaje diagnóstico son de gran importancia las características ultrasonográficas, se debe de dar especial importancia a una descripción detallada de cada una de ellas durante la realización del ultrasonido de II nivel inicial, así como en los de seguimiento, a fin de obtener la mayor precisión al momento de elaborar un diagnóstico, y poder ofrecer a la pareja alternativas diagnósticas tales como el uso de radiografías, de tomografía o resonancia magnética nuclear para la evaluación del esqueleto fetal, o invasivos tales como la biopsia de vellosidades coriales o la amniocentesis, los cuales se realizan en nuestro centro; esto con la finalidad de otorgar un adecuado asesoramiento a la pareja, y dar el mejor de los tratamientos al feto con displasia esquelética, en el cual se debe involucrar a un equipo multidisciplinario en el que se encuentran el medico materno-fetal, el obstetra, el genetista, el anestesiólogo, el neonatólogo y el ortopedista.

El estudio posnatal es de gran importancia, y además de una exploración física detallada por el genetista, debe de incluir estudios de gabinete (rayos X, TAC, RMN); en caso de fallecimiento fetal o neonatal la necropsia con previa autorización de la paciente es una herramienta diagnóstica de gran utilidad; siempre que sea posible hacer uso de pruebas genéticas, para estudio cromosómico y molecular.

CAPITULO 9. ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS GENERALES

FECHA ___/___/___ REGISTRO _____ Nº DE IDENTIFICACION _____

NOMBRE DE LA PACIENTE _____

EDAD _____ FUM o USG _____ SEMANAS DE GESTACIÓN _____

G ___ P ___ C ___ A ___ ,

ANTECEDENTES

ANTECEDENTE DE DISPLASIA ESQUELÉTICA SI () NO ()

QUIEN Y TIPO DE DISPLASIA _____

PATOLOGÍA MATERNA SI () NO ()

OTRA PATOLOGÍA MATERNA _____

HALLAZGOS SONOGRÁFICOS PRENATALES

EDAD GESTACIONAL POR FUM O USG _____ FETOMETRÍA PROMEDIO _____

DBP _____ CC _____

CA _____ LF _____

HUMERO _____ CUBITO _____

RADIO _____ TIBIA _____

PERONE _____ ILA _____

COMENTARIO _____

CRITERIOS LETALIDAD

RELACION CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL/LONGITUD FEMORAL MENOR 0.16 _____ SI () NO ()

CIRCUNFERENCIA TORACICA MENOR P5 SI () NO ()

RELACIÓN CIRCUNFERENCIA TORACICA/CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL MENOR 0.60 _____ SI () NO ()

RELACIÓN CIRCUNFERENCIA CARDÍACA/CIRCUNFERENCIA TORÁCICA MAYOR 0.60 _____ SI () NO ()

COMENTARIO _____

TIPO ACORTAMIENTO

RIZOMELIA SI () NO () MESOMELIA SI () NO ()

ACROMELIA SI () NO () MICROMELIA SI () NO ()

PERCENTIL _____

DIAGNÓSTICO PRENATAL

COMENTARIO _____

AMNIOCENTESIS SI () NO () SDG _____

BVC SI () NO () SDG _____

ANORMALIDAD (ES) ASOCIADAS AL DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA ÓSEA _____

VIA DE NACIMIENTO PARTO () CESÁREA ()

EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DE LA RESOLUCIÓN Y CAUSA _____

DIAGNÓSTICO POSNATAL

COMENTARIO _____

RESULTADO DE CARIOTIPO

MUERTE FETAL SI () NO () SDG _____

RESULTADO PERINATAL.

MUERTE SI () NO () DIAS DE VIDA _____

AUTOPSIA SI () NO ()

RESULTADO _____

CAPITULO 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Berenice Doray, Romain Favre, Brigitte Viville, Bruno Langer, Michel Dreyfus, Claude Stoll. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. *Annales de Genetique* 43 (2000) 163–169.
2. Stoll C., Dott B., Roth M.P., Alembik Y., Birth prevalence rates of skeletal dysplasias, *Clin. Genet.* 35 (1989) 88–92.
3. Unger S, Korkko J, Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL, Cohn DH. Double heterozygosity for pseudoachondroplasia and spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Am J Med Genet* 2001;104:140 –146.
4. Superti-Furga A, Bonafe´ L, Rimoin DL. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet* 2001;106:282–293.
5. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A* 2007;143:1–18.
6. Lachman RS, editor. *Taybi and Lachman’s radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias.* Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007.
7. Johnson J-AM. Overview of obstetric sonography. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, editors. *Diagnostic Ultrasound.* 3rd edition. St. Louis, MO: Elsevier; 2005. p. 1039–58.
8. Jane A. Hurst, Helen V. Firth, Sarah Smithson *Skeletal dysplasias. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2005) 10, 233e241
9. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Gene* 1986;23:328 –332
10. Avila J Lievano SA Santo I Ahumada E. Incidencia de malformaciones congénitas durante 20 años en una unidad de alta especialidad. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2006; 63(1):23
11. Andrea Superti-Furga, Sheila Unger, and the Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society. *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2006 Revision.* *American Journal of Medical Genetics Part A* 143A:1–18 (2007)
12. Sutton VR, McAlister WH, Bertin TK, et al. Skeletal defects in paternal uniparental disomy for chromosome 14 are re-capitulated in the mouse model (paternal uniparental disomy 12). *Hum Genet* 2003;113:447– 451.
13. Savarirayan R. Common phenotype and etiology in warfarin embryopathy and X-linked chondrodysplasia punctata (CDPX). *Pediatr Radiol* 1999;29:322.
14. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott Jr Cl. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet* 1998;35:705e12.
15. Van Zalen-Sprock RM, Brons JT, van Vugt JM, van der Harten HJ, van Geijn HP. Ultrasonographic and radiologic visualization of the developing embryonic skeleton. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:392–397.
16. Bahado-Singh RO, Raymond M. The 20-week scan: beyond biometry and anatomy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:478–486.
17. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation-a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG* 2006;113:664–674.
18. Campbell J, Henderson A, Campbell S. The fetal femur/foot length ratio: a new parameter to assess dysplastic limb reduction. *Obstet Gynecol* 1988;72: 181–184.
19. Deborah Krakow, Ralph S. Lachman, and David L. Rimoin. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias *Genetics IN Medicine* • Volume 11, Number 2, February 2009.

20. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, Chilis P, MacGregor SN. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med* 2003;22:255–258.
21. Donnenfeld AE, Mennuti MT. Second trimester diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Obstet Gynecol Surv* 1987;42:199–217.
22. Krakow D, Williams J, Poehl M, Rimoin DL, Platt LD. Use of threedimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:467–472.
23. Golden CM, Ryan LM, Holmes LB. Chorionic villus sampling: a distinctive teratogenic effect on fingers? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67(8): 557–62.
24. Unger S, Korkko J, Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL, Cohn DH. Double heterozygosity for pseudoachondroplasia and spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *Am J Med Genet* 2001;104:140–146
25. Sharony R, Browse BS, Lachman RS. Prenatal Diagnosis of the Skeletal dysplasias. *Am J Obstet Gynecol* 1993. 169; 668-75.
26. Stoll C., Dott B., Roth M.P., Alembik Y., Birth prevalence rates of skeletal dysplasias, *Clin. Genet.* 35 (1989) 88–92.
27. Andersen P.E. Jr, Hauge M., Congenital generalised bone dysplasias, a clinical, radiological, and epidemiological study, *J.*
28. Chamberlain P., Manning F., Morrisson I., Lange I., Harman C., Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 150 (1984) 250–254.
29. T. SCHRAMM, K. P. GLONING, S. MINDERER, C. DAUMER-HAAS, K. HORTNAGEL, A. NERLICH and B. TUTSCHEK. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 160–170