

Diagnóstico ecográfico prenatal en displasias óseas

Dr. Vicente Serra, Dra. Coral Lara y Dra. Inés Olmo

Unidad de Medicina Materno-Fetal. Instituto Universitario IVI Valencia

4^a JORNADA AVANCES en
DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO
de DISPLASIAS ÓSEAS
y ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS
en la INFANCIA
sábado, 22 febrero 2020
COLEGIO DE MÉDICOS
DE VALENCIA

ORGANIZA:

Unidad de Dismorfología y Genética
Reproductiva. Grupo de Investigación en
Neonatología. IIS Hospital La Fe. Hospital
Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Unidad de Pediatría Integral Quirón (UPIQ).
Consulta de Genética y Enfermedades raras.
Hospital Quirón Salud, Valencia.

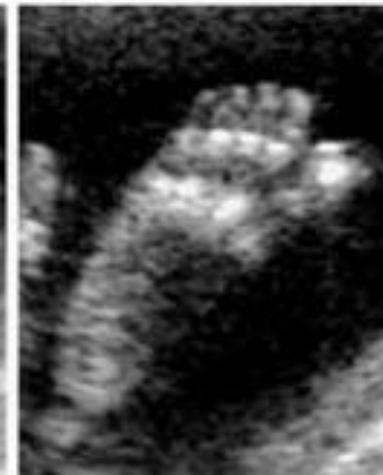
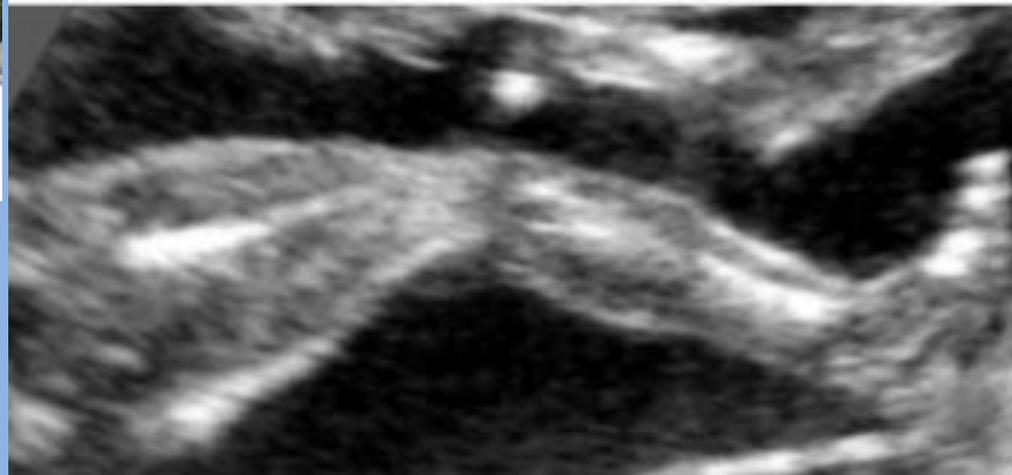
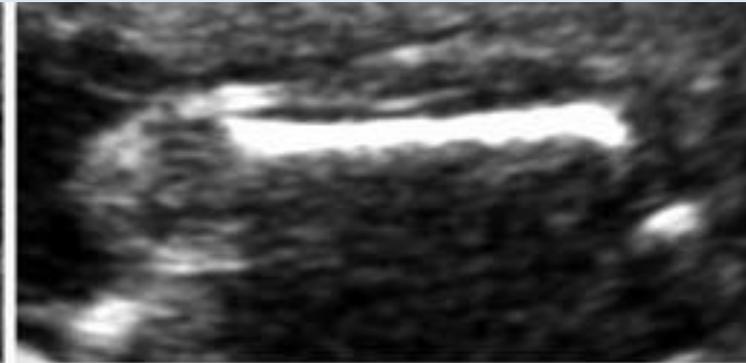
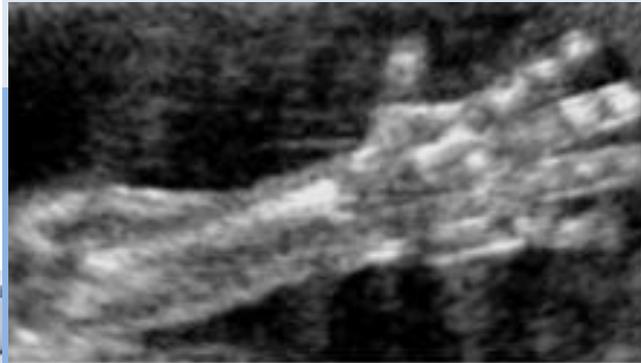


INFORMACIÓN ENSCRIPCIONES:

Lineabase
T: +34 949 700 | info@lineabase.es
Info@displasiasosas.es - www.displasiasosas.es



Hospital Quirónsalud
Valencia



Displasias esqueléticas fetales

- 7.5 / 10000 embarazos examinados
- 6.4% de las anomalías congénitas mayores
- Contribuyen al 4.8% de las muertes perinatales por anomalías

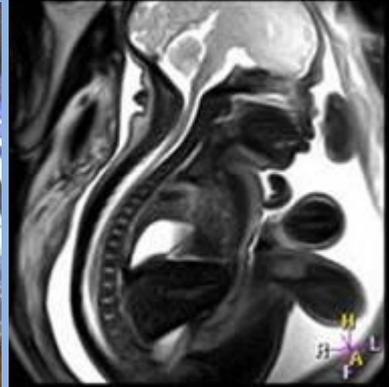
▪ Displasias más frecuentes (67%):

Displasia tanatofórica
Osteogénesis imperfecta tipo II
Acondroplasia homocigota
Acondrogénesis

- Acondroplasia
- Displasia tanatofórica
- Osteogénesis imp
- Acondrogénesis

Acondroplasia heterocigota (>24-28 sem)

▪ **Difícil diagnóstico prenatal** (*formas letales*) (*diagnósticos tardíos*)



Displasias óseas fetales

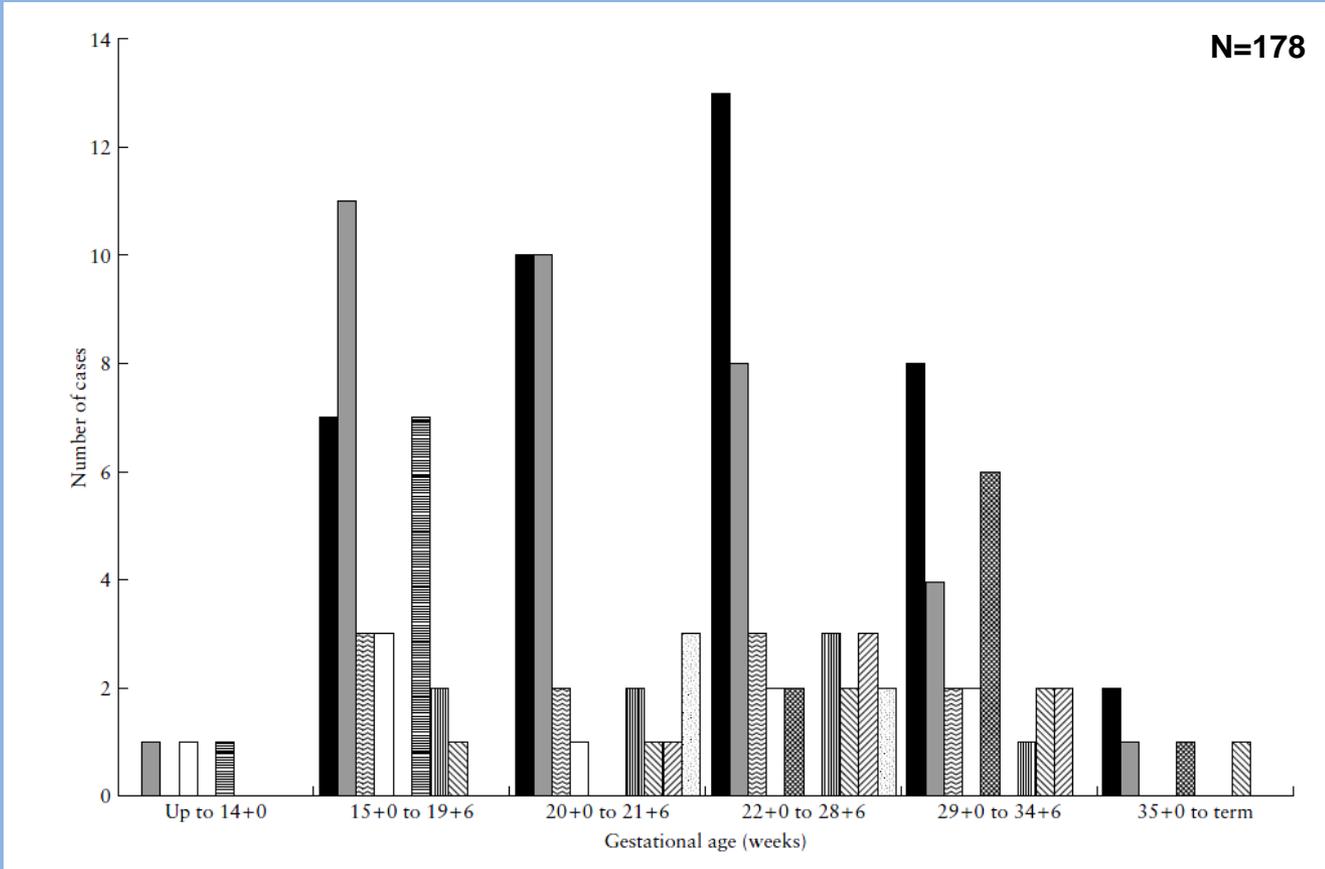


Figure 1 Prenatally diagnosed skeletal dysplasias: numbers of cases by gestational age groups for the 10 most common dysplasias: thanatophoric dysplasia (types 1 and 2) (■); osteogenesis imperfecta (all types) (■); short rib dysplasias (▣); Ellis-van Creveld (□); achondroplasia (▣); achondrogenesis (▣); campomelic dysplasia (▣); asphyxiating thoracic dysplasia Jeune (▣); hypochondrogenesis (▣) and diastrophic dysplasia (□). The peak of diagnoses is between 15 and 29 weeks, but some types are often first apparent in the third trimester.

Ecografía fetal 3D

Modo superficie



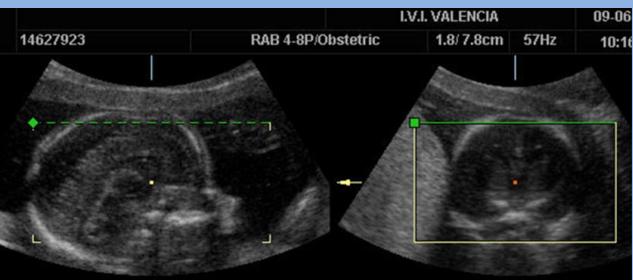
Modo óseo



Modo óseo



Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2011;5(1):45-55



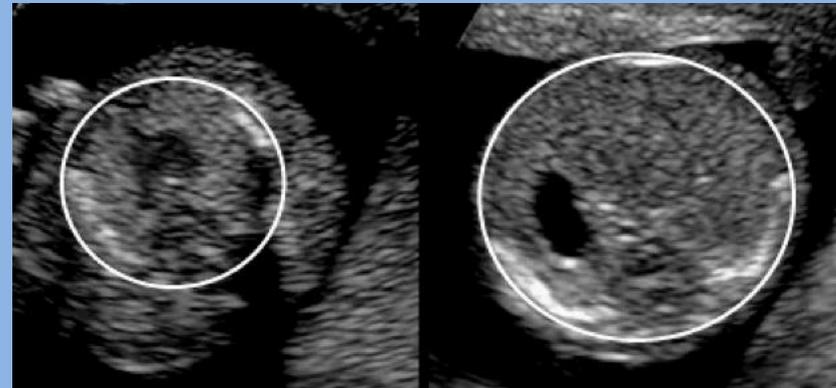
© Instituto Universitario IVI Valencia



Cribado ecográfico 11-13 semanas



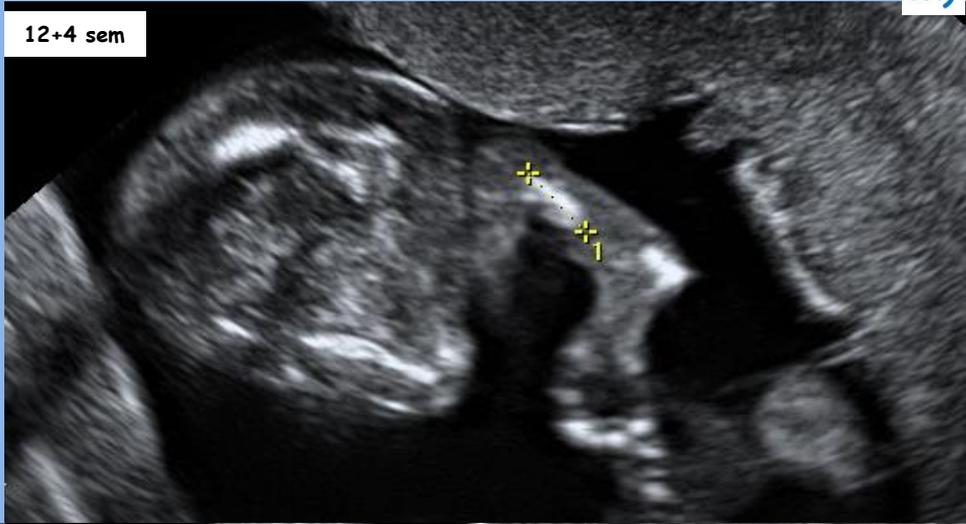
12 sem



Tórax Abdomen

- TN ↑ + displasia esquelética fetal = 85% formas letales
- Factores de riesgo: fémur corto, anomalías huesos e historia familiar

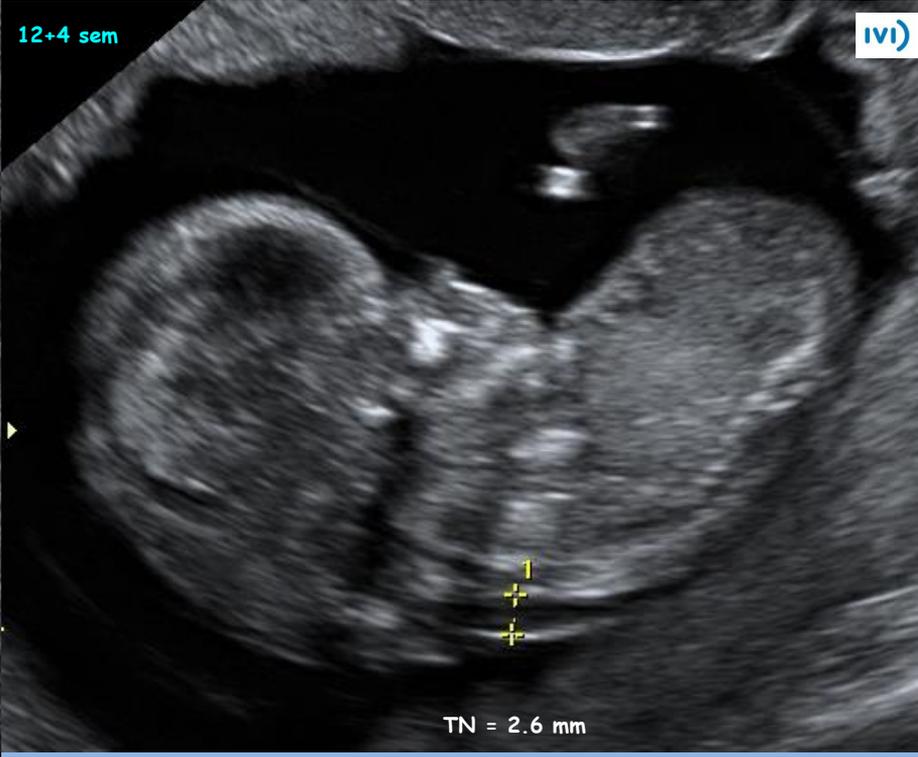
Cribado ecográfico 11-13 semanas



12+4 sem

ivi)

Displasia esquelética 12 semanas



12+4 sem

ivi)

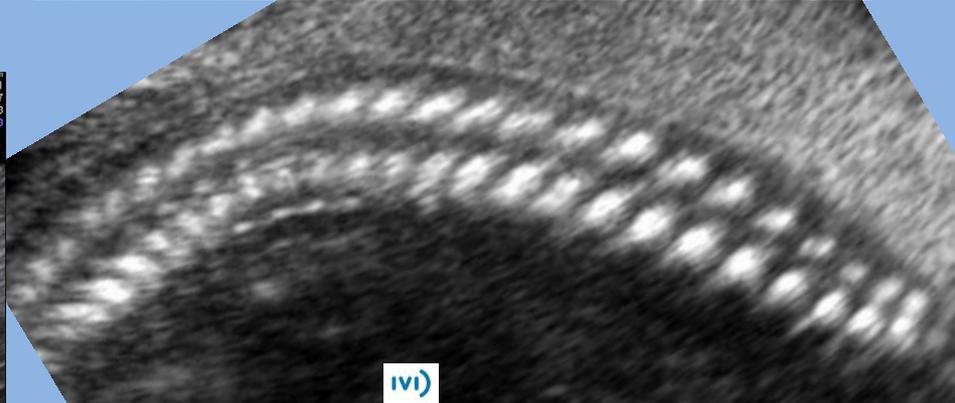
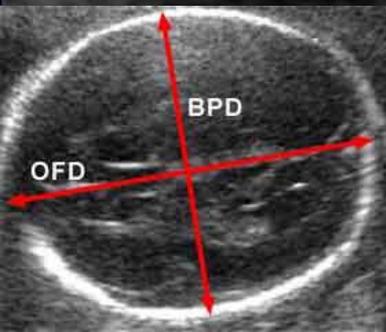
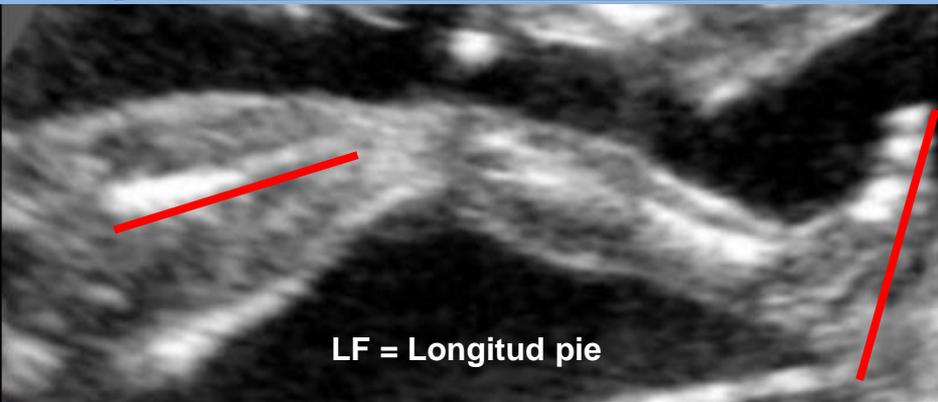
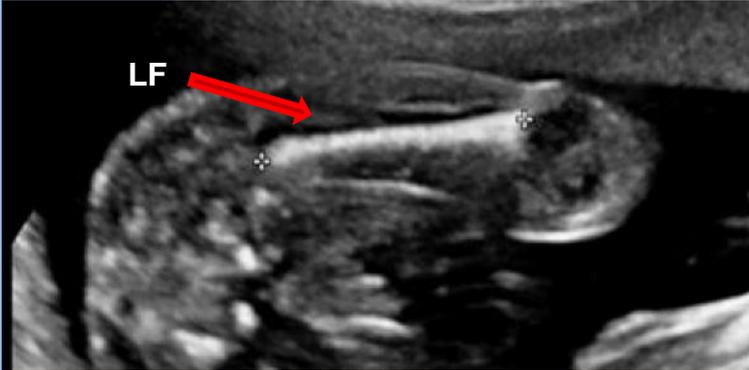
TN = 2.6 mm



12+4 sem

ivi)

Cribado ecográfico 20 semanas



Cribado ecográfico 20 semanas

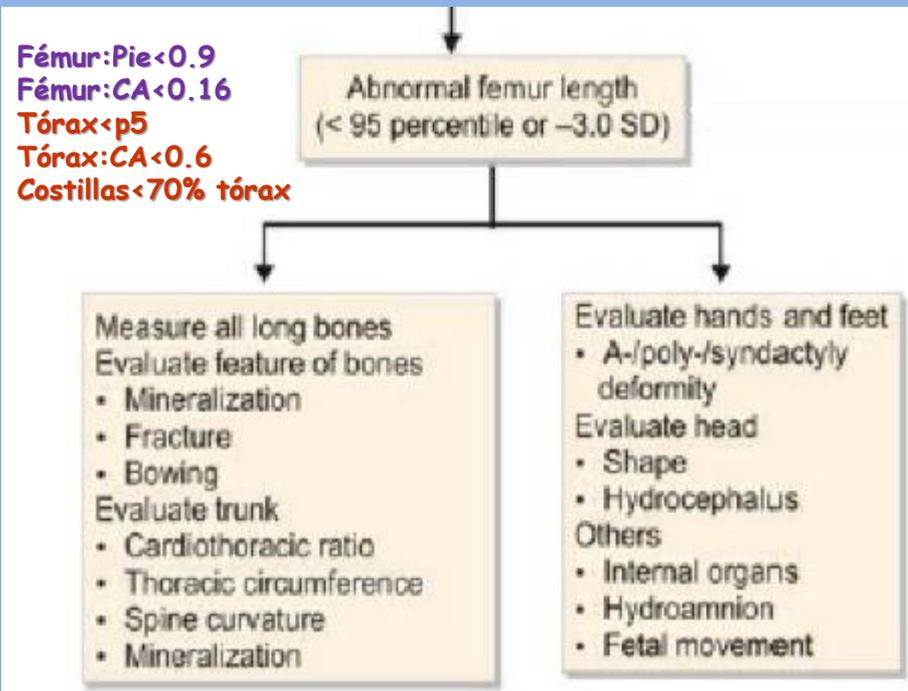
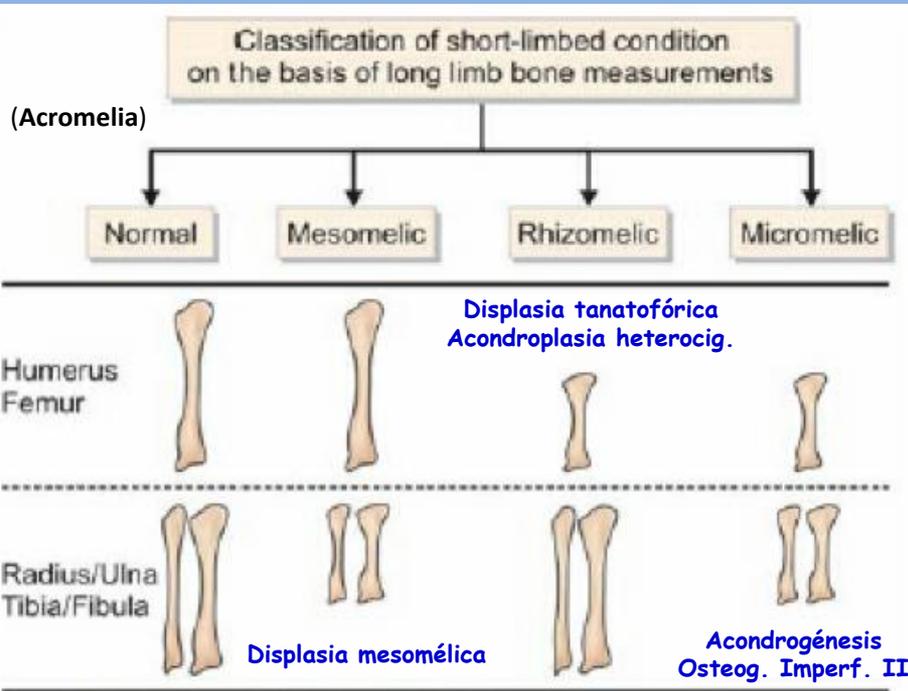
“Síndrome del fémur corto”

EG errónea

Retraso crecimiento fetal
PEG

Displasia ósea
LF < p5 o -3DS

Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2011;5(1):45-55
Glanc P, Chitayat D. Prenatal diagnosis of the lethal skeletal dysplasias. UpToDate Septiembre 2011
Gratacós et al: Medicina Fetal. Edit. Panamericana, 2007



Displasias óseas fetales

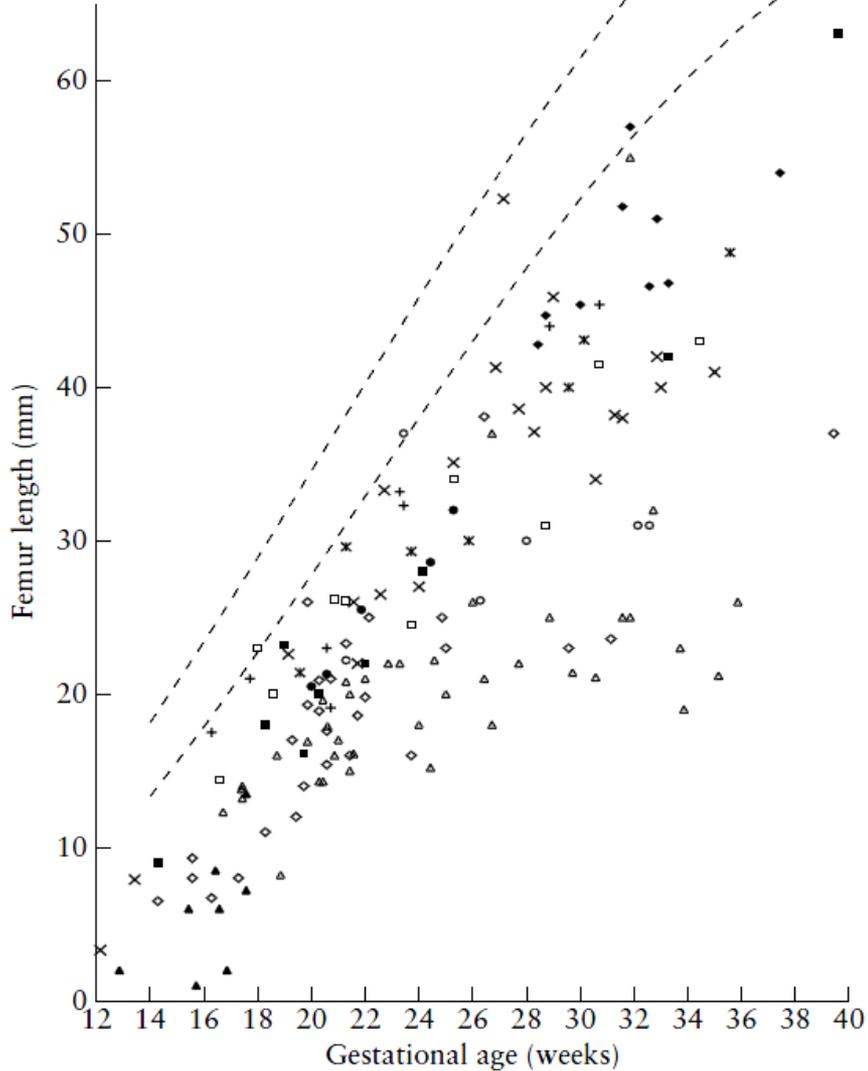


Figure 3 Femur length (a), thoracic circumference (b) and head circumference (c) plotted against gestational age in skeletal dysplasias (thanatophoric dysplasia (types 1 and 2) (Δ); osteogenesis imperfecta (all types) (\diamond); short rib dysplasias (\square); Ellis-van Creveld (\blacksquare); achondroplasia (\blacklozenge); achondrogenesis (\blacktriangle); campomelic dysplasia (+); asphyxiating thoracic dysplasia Jeune (\times); hypochondrogenesis (\circ); and diastrophic dysplasia (\bullet)) and for all other skeletal dysplasias (\times). The 5th and 95th centiles are indicated^{8,9}; for thoracic circumference, centiles before 20 weeks' gestation were extrapolated from normal data⁹. Each fetus is plotted only once, at the gestational age of the first diagnostic examination.

Displasia tanatofórica

DSJUOG, 2011;5(1):1-6

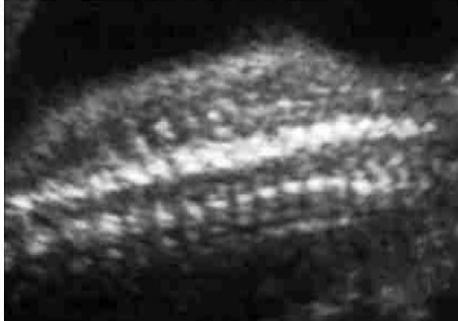


- Rizomelia/micromelia marcada
- Miembros engrosados
- Huesos largos curvados
- Macrocefalia (en hoja de trebol)
- Tórax hipoplásico
- Vértebras planas
- **Polihidramnios**



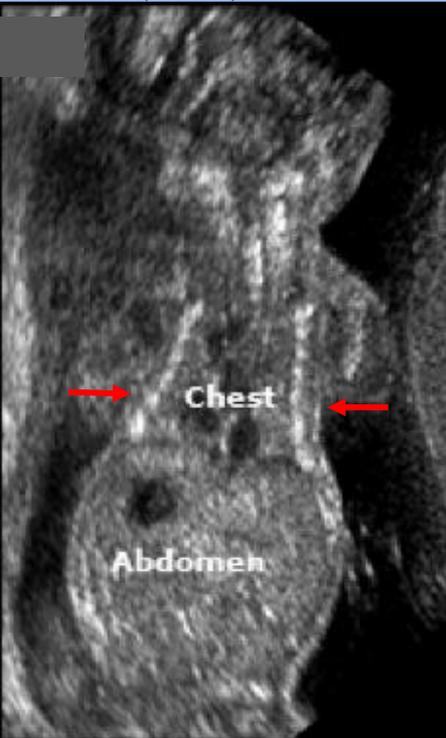
Glanc P, Chitayat D. Prenatal diagnosis of the lethal skeletal dysplasias. UpToDate Sept 2011

→ Dx posible desde sem 12

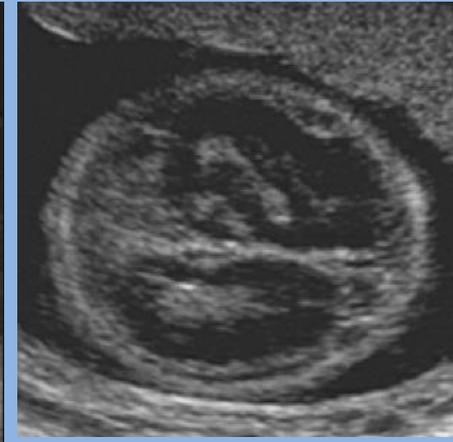
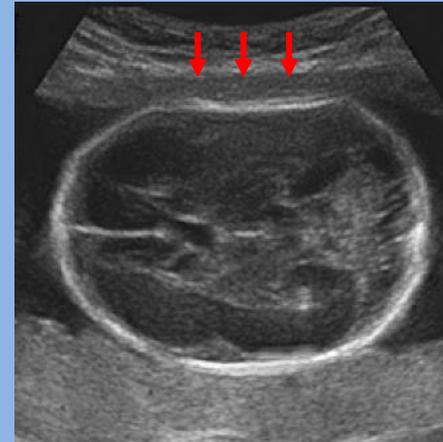


Osteogénesis imperfecta tipo II

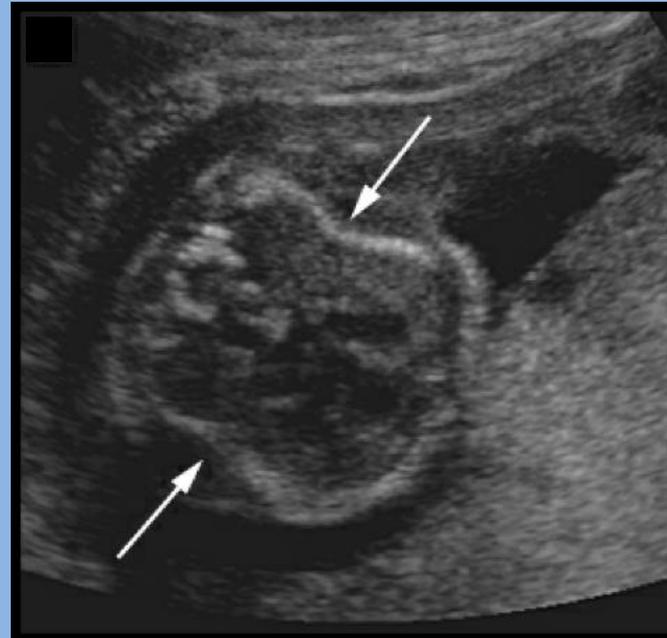
UpToDate Sept 2011



- Micromelia grave
- Hipomineralización
- Fracturas frecuentes
- Huesos angulados
- Cráneo deformable
- Tórax hipoplásico
- Polihidramnios

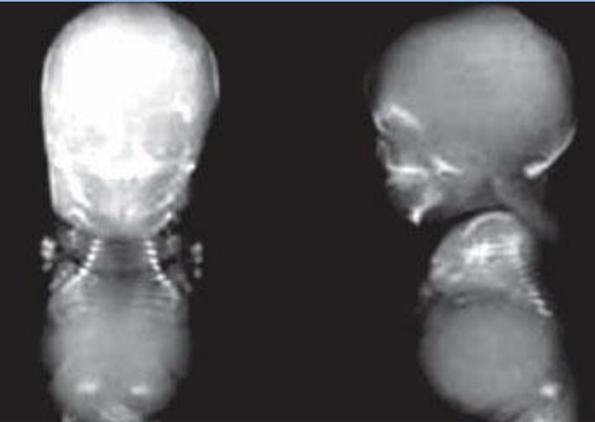


DSJUOG, 2011;5(1):45-55

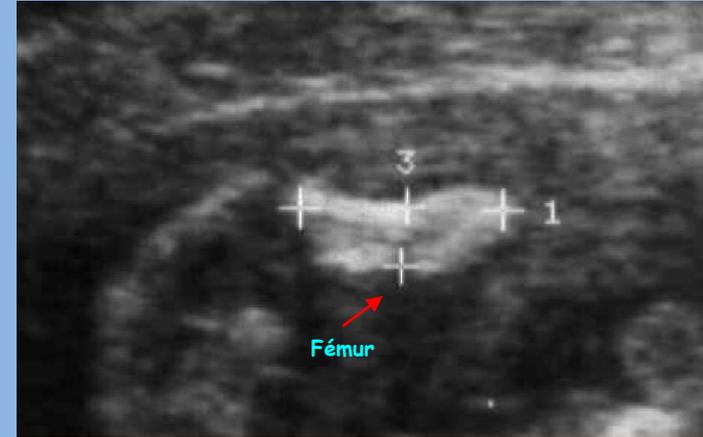


Acondrogénesis

- Micromelia extrema
- Hidrops
- Hipomineralización
- Macrocefalia
- Tórax hipoplásico
- Polihidramnios



DSJUOG, 2010;4(4):391-403



Jeanty P: <http://www.sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=322>



Acondroplasia

DSJUOG, 2010;4(4):391-403



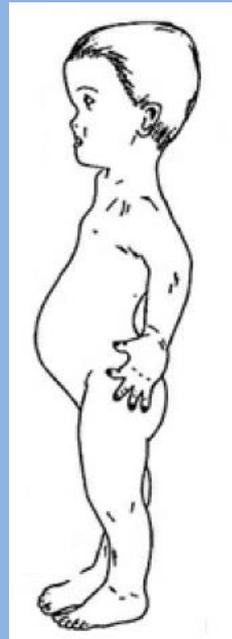
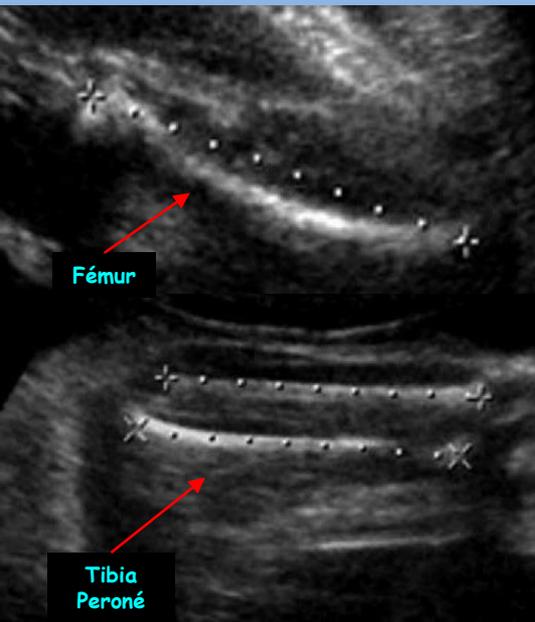
- Rizomelia moderada tardía
- Braquidactilia
- Macrocefalia moderada
- Prominencia frontal
- Puente nasal deprimido
- Tórax normal
- Líquido amniót: Nr o hidramnios

→ Dx tardío > sem 24-28



DSJUOG, 2011;5(1):1-6

Burmagina Y: <http://sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=2531>

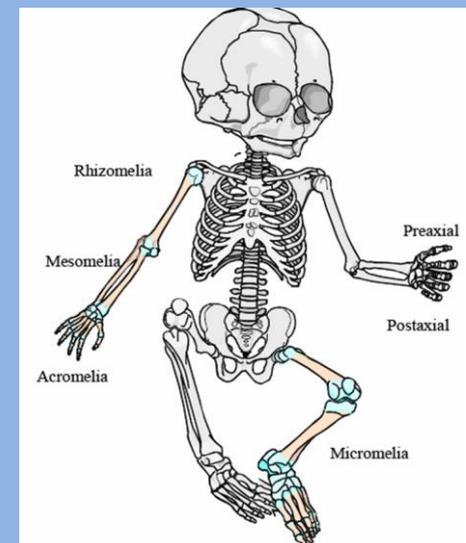


Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2011;5(1):45-55

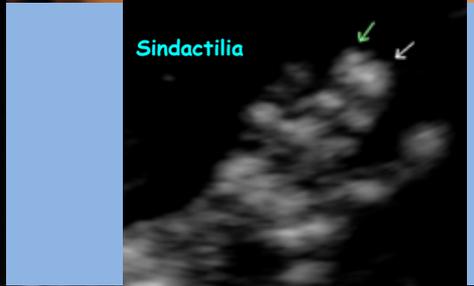
Evaluación ecográfica de los huesos fetales

- ➔ Desde semana 12 (algunos diagnósticos posibles desde semana 9)
- ➔ Cráneo / cara - Tronco - Extremidades
- ➔ Cribado mediante longitud fémur
- ➔ Preferible estudio extendido de todos los huesos largos + manos/pies + cráneo-columna-tórax
- ➔ Parámetros a evaluar:

- Presencia o ausencia
- Longitud
- Tipo de acortamiento
- Curvatura huesos y columna
- Fracturas
- Mineralización ósea



Anomalías óseas precoces







obrigado

Dank U

Merci

mahalo

Köszi

спасибо

Grazie

Thank
you

mauruuru

Takk

Gracias

Dziękuję

Děkuju

danke

Kiitos

- **Las displasias óseas son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan al hueso.**
- **Patología de difícil diagnóstico prenatal** debido al gran número de displasias esqueléticas, son sumamente variables en lo que concierne a su expresión fenotípica, la etiología, la evolución natural, el patrón hereditario y el pronóstico.(1)
- **Prevalencia** : 2,4/10.000 nacidos vivos

Frecuencia total dentro de las muertes perinatales: 9.1/1,000.

Durante el embarazo, es algo mayor de 7,5 por cada 10.000 gestantes examinadas.

En nuestro medio constituyen el 6,4% de las anomalías congénitas mayores y contribuyen con un 4,8% de la mortalidad atribuible a malformaciones. (2)

- Las **displasias mas frecuentes** son acondroplasia, displasia tanatofórica, osteogénesis imperfecta y acondrogénesis.

Todas ellas, constituyen alrededor del 70% de todas las displasias esqueléticas pero existen mas que pueden reconocerse durante le periodo neonatal y la infancia. (2)

- La identificación del riesgo de padecer una displasia esquelética no es difícil, ya que el fémur se mide regularmente en las ecografías rutinarias, pero el problema adquiere complejidad a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de las múltiples entidades que conforman el síndrome del feto con fémur corto.
- Más que el diagnóstico preciso de la patología es **importante el diagnóstico entre displasia letal y no letal** para orientación de los padres.

La displasia tanatofórica y la osteogénesis imperfecta de tipo II son las displasias esqueléticas letales mas frecuentes , en tanto que la condición compatible con la vida mas común es la acondroplasia heterocigota. (2)

- La RMN, TAC, realización de pruebas invasivas para obtener estudio genético son técnicas complementarias que apoyan el diagnóstico.

EVALUACION ECOGRAFICA

- **Las displasias esqueléticas van a sospecharse porque:**
 - se va a observar un fémur corto en un estudio ecográfico rutinario,
 - presencia de anomalías en los huesos (ausencia, curvatura, mineralización ósea)
 - existencia de historia familiar de displasia esquelética.
- **El diagnóstico suele retrasarse hasta el segundo trimestre de embarazo,** pero cada vez es más común sospecharlo a finales del 1er trimestre durante el examen realizado para el cribado de sd.down (sobre todo realizado vía transvaginal). Un aumento de la TN (traslucencia nucal) puede asociarse a displasia esquelética y si esta asociación está presente un 85% de los casos se trata de una displasia esquelética letal(3)
- La valoración del feto con sospecha de displasia esquelética debe incluir un **análisis exhaustivo de los huesos largos, el cráneo y cara, tórax, columna vertebral, manos y pies, líquido amniótico y presencia de hidrops fetal.**

Long bones – All long bones to be measured

Bones	Measurement (mm)	Standard measurement for _____ wks	Mineralization	Curvature	Fractures
Femur	Right				
	Left				
Tibia	Right				
	Left				
Fibula	Right				
	Left				
Humerus	Right				
	Left				
Ulna	Right				
	Left				
Radius	Right				
	Left				
Bones					
	Absent				
	Hypoplastic				
	Any malformation				

Thorax
Chest circumference to be obtained at the level of the four chamber view of the heart

Measurement	Normal measurement for _____ wks	Shape of thorax – Bell Shaped – Yes / No
Chest circumference		
Chest Cir/ Abdominal Cir		Any bones missing? Fore – Yes / No Hinds – Yes / No
Clavicle	Measurement	Normal measurement of clavicles at _____ wks
	Clavicles Right / Left	
Hands and feet		Polydactyly: Preaxial Postaxial Syndactyly – Yes / No Postaxial deformities: Clubfoot – Yes / No Clubbed – Yes / No
Foot measurement	Measurement	Normal measurement of foot at _____ wks
Foot		Micrognathia: Yes / No Short upper lip: Yes / No Abnormally shaped ears: Yes / No
Femur/foot ratio		Normal = 1 Fetal Motion – Normal / Decreased AFL – Normal / Decreased / Increased

Skull and Face:

Measurement	Normal / Decreased / Increased
Macrosesania: Yes / No	Relative length – Normal / Decreased
Mineralization of skull bones: Normal / Decreased	Mineralization of vertebral bodies – Normal / Decreased
Frontal bossing: Yes / No	Vertebral Height – Normal / Decreased

Spine

Bicribital diameter – Distance between the inner margins of the orbits

Measurement	Normal measurement of bicribital diameter at _____ wks
Bicribital diameter	

Any other organ abnormality:
3D dataset of the following to be acquired:

1. Face (profile view to look at the facial features)
2. Chest (transverse and sagittal 3D dataset from anterior aspect preferably to calculate lung volumes for pulmonary hypoplasia)
3. Hand (one only)
4. Foot (one only)
5. Pelvis (transverse 3D dataset from anterior aspect for iliac flaring)
6. Spine (sagittal 3D dataset to look at the vertebral height)

Figure 1. Worksheet used in the Department of Radiology and Obstetrics at the University of Washington Medical Center while imaging a fetus with suspected skeletal dysplasia.

EVALUACION DE LOS HUESOS LARGOS

- La evaluación ecográfica de los huesos fetales incluye su **presencia o ausencia, longitud, tipo de acortamiento, curvatura y mineralización ósea**. Estas variables pueden verse a partir de las 14 semanas gestacionales (SG).
- En general, el único hueso largo que se mide de forma rutinaria es el fémur, actualmente se recomienda la **comprobación sistemática de la presencia de todas las extremidades, y cada vez se tiende más a incluir la longitud humeral en la biometría fetal**.
- Medición de los huesos largos del feto correcta, estandarización.

El **fémur corto** se define a aquel cuya longitud (LF) sea menor del percentil 5 (P5) o que esté por debajo de dos desviaciones estándar de la media (DEM) para la edad gestacional.

Es fundamental hacer el diagnóstico diferencial entre un fémur corto verdadero con: un error al haber medido el húmero en vez del fémur, un feto pequeño constitucional, un crecimiento intrauterino retardado, un feto con aneuploidia o, lo que es más frecuente, una mala datación de la gestación.

Hallazgos predictivos de displasia esquelética (3):

Longitud fémur mas de 5 mm por debajo 2DEM

Relación LF:longitud pie <1

Relación LF: Circunferencia abdominal < 0,16

- Una vez establecida la magnitud del acortamiento del fémur, hay que revisar todos los huesos largos, fémur, húmero, cúbito, radio, tibia, peroné y las clavículas
- establecer el patrón de acortamiento:
 - Rizomélico: acortamiento a expensas de la porción proximal de la extremidad (fémur, húmero)
Displasia asociada: acondroplasia, displasia tanatofórica, displasia torácica asfixiante.
 - Mesomélico: acortamiento del segmento medial (cubito, radio, tibia, peroné)
Displasia asociada: Displasia mesomiélica
 - Acromélico: acortamiento del segmento distal (manos, pies).
Displasia asociada: displasia acromesomiélica.
 - Micromélico: acortamiento de todos los segmentos de la extremidad.
Displasia asociada: acondrogénesis, osteogénesis imperfecta tipo II, displasia tanatofórica.

- El compromiso de la longitud de los huesos largos fetales **puede ser tardío**. Es el caso de la acondroplasia, cuyo diagnóstico ecográfico mas frecuente sería a partir de las 24 semanas.
 - En el transcurso de la evaluación ecográfica hay que identificar también si los huesos largos presentan una **hipercurvatura**, como el fémur en auricular de teléfono en las displasias campomélicas y tanatofórica de tipo I o el fémur sigmoide característico de la acondroplasia
- la apariencia de **fracturas**, como ocurre en la osteogénesis imperfecta tipo II y la acondrogénesis.
- La ausencia de sombra acústica, las fracturas y la hiporrefringencia, sugieren **hipomineralización**.

EVALUACION DEL CRANEO Y LA CARA

- Las alteraciones más comunes en cráneo son la macrocefalia y el cráneo en forma de hoja de trébol asociado a una fusión prematura de las suturas.
 - La hipomineralización permite ver las estructuras intracraneales con una nitidez mayor de lo normal, y puede inducir deformaciones en la forma solo con la presión del transductor.
 - También pueden observarse en la clavícula, que normalmente tiene un tamaño normal o grande.
 - En cuanto a la cara, en corte sagital se puede visualizar una prominencia frontal muy evidente en algunos casos, así como la **depresión del puente facial**.
- También hay que buscar en el examen un posible telorismo, labio leporino o micrognatia.

EVALUACION DEL TORAX

- La presencia de un tórax hipoplásico o estrecho se acompaña casi siempre de hipoplasia pulmonar, por lo que es uno de los factores determinantes a la hora de la letalidad del cuadro. El pronóstico se ensombrece aun más si se acompaña de micromelia grave.
- Se debe evaluar la morfología de las costillas, del corazón y la medida de la circunferencia torácica. Se asocian a hipoplasia pulmonar:
 - Circunferencia torácica inferior al percentil 5 para la edad gestacional.
 - Circunferencia torácica/Circunferencia abdominal menor de 0,75.
 - Cardiomegalia relativa.

EVALUACION DE LA COLUMNA VERTEBRAL

- Valoración de la mineralización ósea. (sobre todo a nivel lumbar)
- Anomalías en la morfología de los cuerpos vertebrales, como la platispodilia (aparición aplastada).
- Anomalías en la disposición de las vértebras, que pueden dar como resultado, por ejemplo, una hiperlordosis.

EVALUACION DE MANOS Y PIES

- Deformidades posturales como el pie equinovaro y desviaciones laterales de la mano
- alteraciones en el número de dedos, como la polidactilia o la sindactilia.
- alteraciones en su longitud, como la braquidactilia.
- También se recomienda medir la longitud del pie. Habitualmente está conservada en las displasias esqueléticas, por lo que es útil si la edad gestacional es incierta. La relación longitud fémur/longitud pie se mantiene constante desde la semana 14, con un valor aproximado de 1. Debe considerarse anormal cuando sea menor de 0,85.

EVALUACION DEL LIQUIDO AMNIOTICO

- Normalmente encontramos un polihidramnios en las displasias consecuencia de un tórax hipoplásico.
- Siempre debe **descartarse la presencia de una displasia esquelética al diagnosticar un fémur corto asociado a polihidramnios.**
- El **hídrops fetal** es infrecuente y afecta casi siempre a las displasias esqueléticas letales.

TECNICAS DIAGNOSTICAS ADICIONALES

Ecografía 3D: muy útil sobre todo para visualizar la dismorfía facial, prominencia frontal, depresión del puente, telorismo, labio leporino, micrognatia, distorsión craneal debida a la craneostosis y las anormalidades de manos y pies.

RMN: A partir de la semana 20, la RMN juega un papel importante como complemento al diagnóstico ecográfico, sobretodo para identificar y definir algunas anomalías, particularmente de columna vertebral, y no tiene efectos secundarios para el feto en desarrollo. También puede ser útil para hacer una “autopsia virtual” en familias que declinen la autopsia tradicional.

Radiografía: Las placas de rayos X tienen un papel limitado en el diagnóstico prenatal debido a que la superposición de los huesos maternos y fetales hace difícil su interpretación. Sin embargo, después del nacimiento, sí son definitivas a la hora de distinguir las características esqueléticas de la displasia.

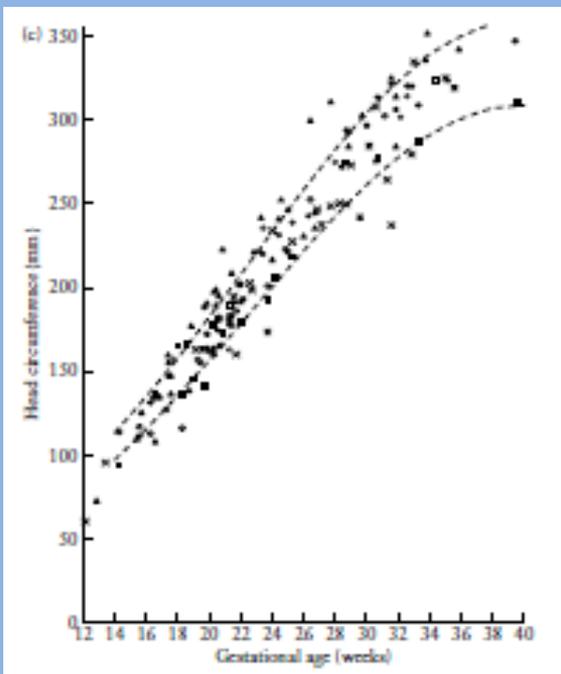
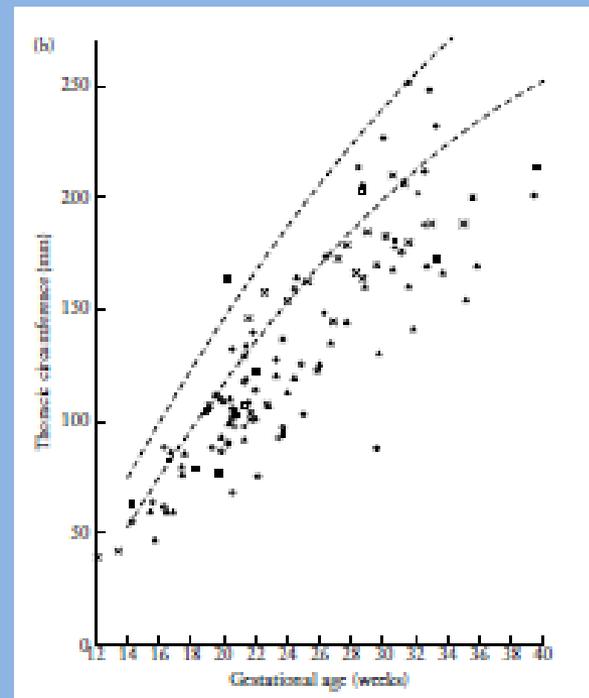
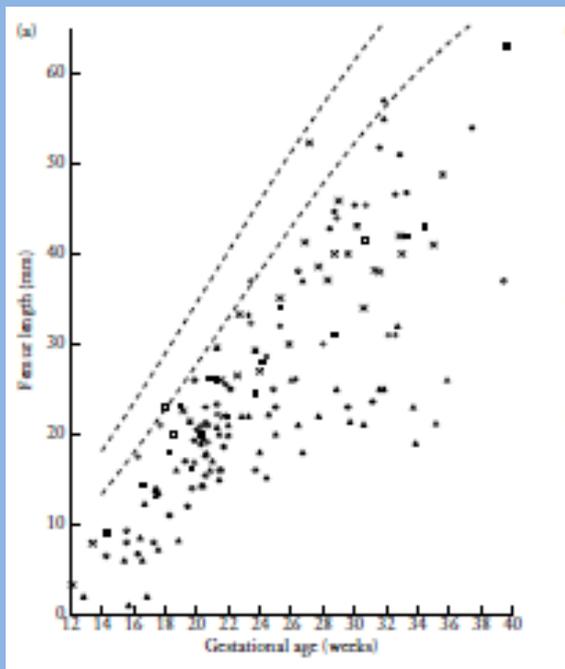
Tomografía computarizada tridimensional (3D-TAC): Con esta técnica se podrían obtener imágenes más detalladas de la estructura ósea fetal, pero la exposición a una radiación del rango de 3mGy hace que su uso se limite bastante.

Técnicas invasivas: Mediante la biopsia de vellosidades coriales, entre la 11-14 semanas de gestación, o la amniocentesis, a partir de la semana 15, se puede obtener muestra de ADN fetal para estudios genéticos. Se pueden realizar análisis de mutaciones concretas en fetos con un riesgo conocido de displasia esquelética por un progenitor afectado (para enfermedades autosómicas dominantes), una madre portadora (para las enfermedades ligadas al cromosoma X) o padres identificados como portadores de una displasia esquelética autosómica recesiva.

Se han identificado aproximadamente el 50% de los defectos genéticos de las más de 350 displasias esqueléticas, y esto permite el diagnóstico precoz prenatal, el diagnóstico preimplantacional en familias de riesgo o la confirmación del diagnóstico de presunción ecográfico en gestaciones avanzadas. Normalmente suele hacerse en el mismo tiempo un cariotipo fetal.



CARACTERISTICAS DE LAS DISPLASIAS ESQUELETICAS MAS FRECUENTES



Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 34: 160-170

Figure 3 Femur length (a), thoracic circumference (b) and head circumference (c) plotted against gestational age in skeletal dysplasias (thanatophoric dysplasia (types 1 and 2) (Δ); osteogenesis imperfecta (all types) (\diamond); short rib dysplasias (\square); Ellis-van Creveld (\blacksquare); achondroplasia (\blacklozenge); achondrogenesis (\blacktriangle); campomelic dysplasia (+); asphyxiating thoracic dysplasia Jeune (\times); hypochondrogenesis (\circ); and diastrophic dysplasia (\bullet)) and for all other skeletal dysplasias (\times). The 5th and 95th centiles are indicated^{8,9}; for thoracic circumference, centiles before 20 weeks' gestation were extrapolated from normal data⁹. Each fetus is plotted only once, at the gestational age of the first diagnostic examination.

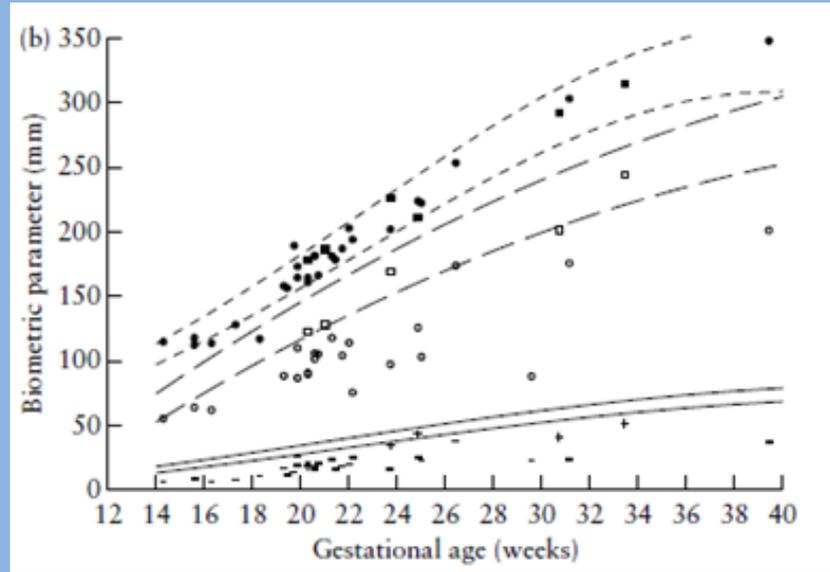
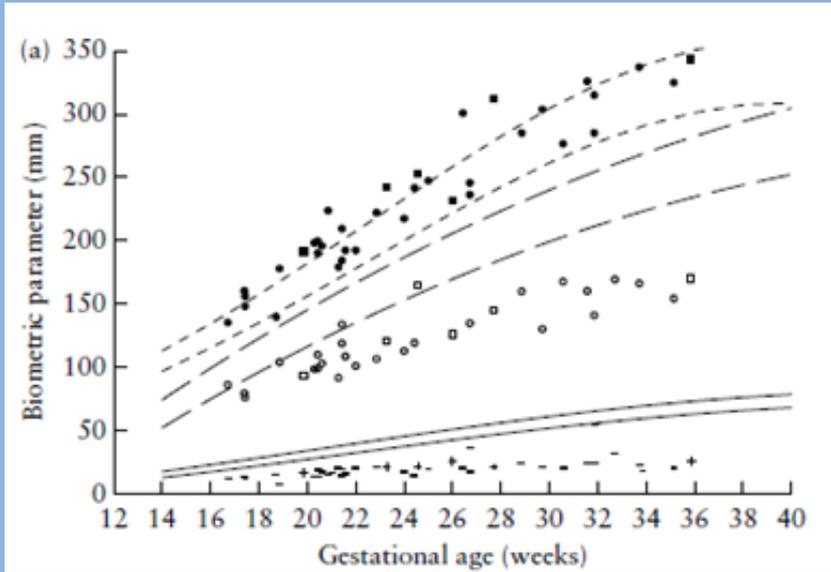


Figure 4 Head circumference (filled symbols), thoracic circumference (open symbols) and femur length (+ and – symbols) in thanatophoric dysplasia Type 1 (●, ○, –) and Type 2 (■, □, +) (a) and in osteogenesis imperfecta lethal (●, ○, –) and non-lethal (■, □, +) forms (b), with 5th and 95th centiles indicated^{8,9}. For thoracic circumference, centiles before 20 weeks’ gestation were extrapolated from normal data⁹.

Tabla 2. Características de las displasias óseas más frecuentes

Parámetro	Acondroplasia heterocigota e Hipocondroplasia	Displasia tanatofórica	Acondrogénesis	Osteogénesis imperfecta	
				Tipo I	Tipo II
H. largos	Rizomelia moderada tardía	Rizomelia marcada. Fémur en auricular de teléfono (tipo I)	Micromelia grave	longitud normal, Fc escasas.	Micromelia grave, fc frecuentes
Cráneo y cara	Macrocefalia moderada y puente nasal deprimido	Macrocefalia grave. Hidrocefalia. Hoja trébol (tipo II)	Macrocefalia. Micrognatia.	Hipomineralización difícil visualizar	Hipomineralización visible en tipo II
Tórax	Normal	Hipopláxico	Hipopláxico	Normal	Hipopláxico. Costillas en rosario
Columna	Hiperlordosis	Platispodilia	Hipomineralización lumbar	Normal	Normal. Deformidades.
Manos y pies	Braquidactilia	Dedos redundantes	Gran redundancia tejidos blandos	Normal	Normal
Mineraliz.	Normal	Normal	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Líquido amniótico	Normal o polihidramnios	Polihidramnios constante	Polihidramnios casi constante	Normal	Polihidramnios
Genética y patogenia	Herencia AD. Gen FGFR3, cromosoma 4p16.3	Esporádica. Gen FGF3, cromosoma 4p16.3	Tipo II: más frecuente. Herencia AR gen Col-2. Tipo IB: gen transportador de sulfato (matriz extracelular), recurrencia del 25%, diagnóstico molecular	AD. Codifica prot. A-1 procolágeno (Col-1A) en cromosoma 7 y 17	
Otros	Homocigota: letal	Detección posible desde 12SG	A veces higroma quístico.	Difícil diagnóstico prenatal	DD: Acondrogénesis y D. tanatofórica

AD: autosómica dominante, AR: autosómica recesiva, Fc: fractura, DD: diagnóstico diferencial

PRONÓSTICO FETAL

Realizar un diagnóstico exacto de la displasia esquelética (la certeza diagnóstica es de un 50%) es difícil, lo que no podemos dejar de intentar es establecer la letalidad del cuadro, determinada en gran parte por la hipoplasia pulmonar que produzca.

Son de mal pronóstico:

- Micromelia grave en las cuatro extremidades
- Hipoplasia torácica:
 - <P5 medido en un corte de cuatro cámaras cardiacas.
 - Circunf torácica / Circunf abdominal < 0,6 – 0,79.
- Polihidramnios
- Relación fémur/abdomen < 0,16
- Hidrops fetal

La triada micromelia grave, hipoplasia torácica y polihidramnios es una de las más ominosas presentaciones de una displasia esquelética, como ocurre en la acondrogénesis o en la osteogénesis imperfecta tipo II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dighe M, Fligner C, Cheng E, Warren, Dubinsky T. RadioGraphics 2008; 28:1061–1077 Fetal Skeletal Dysplasia:An Approach To diagnosis with Illustrative.
2. 2. Gómez R., Schepeler S. Displasias esqueléticas. En: Medicina Fetal. Gratacós E, Gómez R, Nicolaides K, Romero R, Cabrero L. Editorial Panamericana . Cap. 50, pp: 491-502.Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias
3. Glanc P, Chitayat D. Prenatal diagnosis of the lethal skeletal dysplasias. UpToDate septiembre 2011.,
4. Schramm,K, Gloning,S Minderer C, Daumer-Haas, Nerlich A. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. Obstet Gynecol 2009; 34: 160–170.
5. Papageorghiou T, Fratelli, N, Leslie, A, Bhide A. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur
6. Krakow,D ,Lachman, RS, Rimoin. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias.Genet Med. 2009 February ; 11(2): 127–133