

## Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias – a ten-year case review Diagnóstico pré-natal de displasias esqueléticas – revisão de casos da última década

Matilde Matos Martins\*, Carolina Vaz Macedo\*\*, Rui Marques Carvalho\*\*\*,  
Alexandra Pinto\*\*\*\*, Maria Antonieta Melo Alves\*\*\*\*\*, Luís Mendes Graça\*\*\*\*\*

Departamento de Obstetria, Ginecologia e Medicina da Reprodução do Hospital Santa Maria

### Abstract

**Overview and aims:** Skeletal dysplasias are a heterogeneous group of diseases with abnormal bone and cartilaginous growth. The aims of this study were to assess the type, number of cases, gestational age at specific prenatal diagnosis and diagnostic accuracy of skeletal dysplasias in a prenatal population, as well as to assess the rate of pregnancy termination, molecular tests and to analyze pathologic reports.

**Study Design:** Retrospective study with review of patient files.

**Population:** 17 prenatal cases from a mixed referral and screening population between 2002 and 2012.

**Methods:** Patient data files were consulted for the following data: type of skeletal dysplasia, biometric parameters, prenatal and definitive postnatal diagnosis and gestational age at diagnosis. Also, a descriptive analysis was performed.

**Results:** There were 7 different classifiable types of skeletal dysplasia: achondroplasia (3), osteogenesis imperfecta (3), femur-fibula-ulna (FFU) complex (2), diastrophic dysplasia (1), hypophosphatasia (1), asphyxiating thoracic dysplasia or Jeune Syndrome (1), thanatophoric dysplasia (1), and one unclassifiable skeletal dysplasia. In 67% (8/12) a correct prenatal diagnosis of skeletal dysplasia was achieved before 24 weeks of gestation.

**Conclusion:** Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias can present a considerable diagnostic challenge. Ultrasound remains the gold standard diagnostic procedure.

**Keywords:** Prenatal diagnosis; Skeletal dysplasias; ultrasound.

### INTRODUÇÃO

As displasias esqueléticas (DE)/osteochondrodysplasias consistem num conjunto heterogéneo caracterizado por anomalias do crescimento ósseo e cartilágneo, resultando em alterações da forma, do tamanho do esqueleto e desproporção dos ossos longos, coluna vertebral e cabeça<sup>1,2</sup>.

Actualmente (última revisão em 2010) estão incluídas 456 condições diferentes, reunidas em 40 grupos definidos por critérios moleculares, bioquímicos e/ou radiológicos<sup>3</sup>. Destas, 316 foram associadas a um ou mais dos 226 genes diferentes conhecidos<sup>2</sup>.

Podem dever-se a causas extrínsecas (exposição a teratogénios ou doenças auto-imunes maternas) ou intrínsecas (doenças genéticas)<sup>1</sup>.

Em termos gerais, a incidência global é de cerca 2,4 casos por cada 10.000 nascimentos, sendo que a incidência das DE letais varia entre 0,95 e 1,5 por cada 10.000 nascimentos. Em relação à mortalidade, 44% falecem no período perinatal<sup>4</sup>. Não existe nenhuma preponderância quanto à raça nem quanto ao sexo (exceto nas doenças recessivas ligadas ao cromossoma X, onde o sexo masculino é o mais afectado).

As DE podem ser classificadas genericamente como letais ou não letais. O primeiro grupo tipicamente tem um início mais precoce com características fenotípicas

\*Aluno do 6º ano do Curso de Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

\*\*Interna do Internato Complementar de Obstetria e Ginecologia, CHLN/HSM

\*\*\*Assistente Hospitalar de Obstetria e Ginecologia, Unidade de Ecografia do Departamento de Obstetria e Ginecologia e Medicina da Reprodução do CHLN/HSM

\*\*\*\*Mestre, Laboratório de Biomatemática da Faculdade de Medicina de Lisboa

\*\*\*\*\*Chefe de Serviço, Unidade de Ecografia do Departamento Obstetria e Ginecologia e Medicina da Reprodução do CHLN/HSM

\*\*\*\*\*Director de Serviço, Departamento Obstetria e Ginecologia e Medicina da Reprodução do CHLN/HSM

mais graves, passíveis de diagnóstico numa idade gestacional inferior. As DE letais mais comuns consistem na displasia tanatofórica (DT) (29%), osteogénese imperfeita (OI) tipo II (14%) e acondroplasia (9%). A displasia não letal mais frequente é a acondroplasia<sup>5-7</sup>.

No geral, este grupo de patologias pode ser identificado no período pré-natal através da ecografia, pois a maioria do esqueleto ossifica em fases iniciais do desenvolvimento. A capacidade de diagnosticar o tipo de displasia esquelética é muito importante, pois afecta a decisão de continuar ou interromper a gravidez<sup>1</sup>.

A ecografia às 18-22 semanas de gestação tem uma alta sensibilidade (94-96%) para a detecção de displasia letal. Contudo, o diagnóstico pré-natal do tipo de DE é alcançado somente em 30-50% dos casos. O comprimento do fémur é o melhor parâmetro para distinguir entre os cinco tipos de DE mais comuns, sendo que as medições de outros ossos longos, perímetro cefálico e torácico contribuem maioritariamente para o diagnóstico diferencial<sup>8</sup>.

O DPN (Diagnóstico pré-natal) assenta primariamente na ecografia, mas a ressonância magnética, tomografia computadorizada, radiografia e, em alguns casos, estudos moleculares podem ser usados para apoiar o diagnóstico.

Através da casuística da unidade de ecografia do nosso centro hospitalar, este estudo tem como objectivos avaliar a idade gestacional (IG) média do diagnóstico pré-natal, descrever as características ecográficas, analisar os parâmetros biométricos, avaliar o recurso a ITG (Interrupção Terapêutica da Gravidez) e a média da IG de realização deste procedimento, assim como a concordância entre o DPN e o relatório anátomo-patológico ou resultados de testes moleculares.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de 17 casos de suspeita de DE identificados na base de dados de malformações fetais da nossa unidade de ecografia, entre o início de 2002 e o início de 2012.

Foram analisados os processos de consulta de medicina materno-fetal, da unidade de ecografia, do internamento e da consulta de genética do nosso centro hospitalar. Foram registadas as biometrias: diâmetro biparietal (DBP), perímetro cefálico (PC), perímetro abdominal (PA), comprimento do fémur (CF), IG aquando do exame, presença de fracturas e descrição de anomalias importantes.

Foram ainda analisados a IG aquando o diagnóstico, a interrupção da gravidez (ITG) ou não, o cariótipo e os testes moleculares e ainda o relatório anátomo-patológico *post-mortem*.

Efectuou-se uma análise estatística exploratória univariada e bivariada. Para a análise dos parâmetros biométricos foram utilizados os gráficos de normalidade de Snijders e Nicolaides entre as 14 e 40 semanas<sup>9</sup>.

## RESULTADOS

Dos 17 casos de suspeita de DE, 13 casos foram confirmados após o nascimento/ITG, tendo sido identificados 7 tipos diferentes de DE: acondroplasia (3), osteogénese imperfeita tipos I e III (3), complexo FFU (2), displasia diastrófica (1), síndrome de Jeune (1), hipofosfatásia (1) e displasia tanatofórica tipo I (1). Num dos casos não foi possível chegar a um diagnóstico específico, mantendo a denominação como DE não especificada – Quadro I.

Durante este estudo observou-se a presença de 4 falsos-positivos, nomeadamente anomalias isoladas de membros, ou associadas a diabetes pré-existente e restrição do crescimento fetal (RCF) de causa placentar.

De uma forma geral, a incidência das DE no nosso centro hospitalar é de 0,00046 (13 casos em 28010 nascimentos entre o início de 2002 e o início de 2012). Dos casos em que havia registo, a média da idade gestacional no diagnóstico foi de 20 semanas e 3 dias (20,38).

Dos 13 casos confirmados de DE, em seis (46%) foi mantido o diagnóstico inicial após o nascimento/ITG.

O cariótipo foi realizado na maioria dos casos (54% - 7 dos 13 casos), e em todos estes foi normal. Todos os casos de DE suspeita foram avaliados na consulta de genética, tendo sido efectuados testes moleculares em 23% dos casos (3 dos 13 casos), com identificação de mutações genéticas.

A ITG foi praticada em 54% dos casos (7 em 13), sendo que a idade média de realização deste procedimento foi de 19 semanas e 1 dia (Figura 1). Dos 6 casos que não realizaram ITG, 4 nasceram e em 2 casos não há informação devido a perda de contacto posterior com a grávida por abandono das consultas de acompanhamento.

Pela análise dos parâmetros biométricos (Figura 2), podemos observar que quanto ao DBP apenas existem 3 valores fora do intervalo de normalidade: casos 7 e 12 com valores abaixo do percentil 5 e o caso 14 acima do percentil 95 (Figura 2, gráfico A).

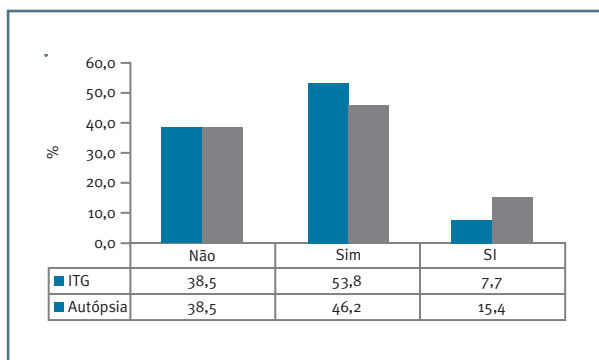
QUADRO I. CASOS ESTUDADOS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DE DIAGNÓSTICO

Casos	Hipótese de diagnóstico	IG de diagnóstico	Alterações ecográficas fetais	ITG	Resultado do estudo necrópsico e/ou molecular	Diagnóstico final
1	Acondroplasia	39s (referenciada)	Micromélia, mais acentuado nos membros inferiores (MI); macrocefalia com protusão das bossas temporais; tórax estreito, clavículas finas, omoplata curta; ossos longos < percentil 5	NR	Mutação Gly380Arg no gene FGFR 3	Acondroplasia
2	Osteogênese imperfeita	12s + 4d	Oligoâmnios; encurtamento harmonioso dos ossos longos	23 s	Ossos longos curvos; fracturas múltiplas e calos ósseos dos ossos longos; metafíses com trabéculas finas e irregulares; alterações histológicas compatíveis com OI tipo III forma autossômica dominante	Osteogênese imperfeita tipo III
3	Displasia esquelética não especificada	12s + 5d	Micromélia; encurtamento dos ossos longos; micrognatia; pés equinovarus	14 s	Peso de 52gr; retrognatismo; fenda do palato; micromélia; 1º dedo das mãos em abdução fixa; pés equinovarus; alterações da cartilagem hialina (focos de degenerescência quística e mixóide da matriz, compatível com displasia diastrófica, forma autossômica recessiva)	Displasia diastrófica
4	Acondroplasia	32 s + 5d (referenciada)	Discrepância entre medição do PC e CF	NR	NR	SI
5	Displasia esquelética não especificada	13s + 5d	Ausência do cúbito, rádio e mão bilateralmente; fêmur esquerdo curto, ausência do fêmur direito	14 s	Peso de 30,2gr; ausência bilateral do antebraço e da mão; hipoplasia da perna esquerda; ausência da coxa direita; orelhas de implantação baixa; estudo histológico sem alterações sugestivas de displasia	Complexo FFU
6	Displasia esquelética não especificada	12s + 6d	Edema acentuado dos tegumentos, mais marcado na face posterior e pólo cefálico; ossos longos curtos; pé direito equinovarus; coração anômalo (sem 4 cavidades distintas); agenesia renal bilateral	13 s	Peso de 29,2gr; pescoço curto e largo; hígroma quístico; hipertelorismo; orelhas de implantação baixa; polidactília pré-axial com dedo supranumerário e sindactília do 3º e 4º dedos direito e esquerdo; displasia renal quística	Síndrome malformativa associada a diabetes materna pré-existente
7	Osteogênese imperfeita	21s + 3d	SI	NR	NR	Osteogênese imperfeita

*continua na página seguinte*

QUADRO I. CONTINUAÇÃO						
Casos	Hipótese de diagnóstico	IG de diagnóstico	Alterações ecográficas fetais	ITG	Resultado do estudo necrópsico e/ou molecular	Diagnóstico final
8	Displasia esquelética não especificada	21s + 4d	Hiperecogenicidade intestinal; tibia e perónio direitos curtos; tórax hiperplásico, costelas aplanadas, diminuição do ângulo costovertebral; pés equinovarus	22 s	Peso de 478 gr; MI direito curto e curvo; hipoplasia da tibia e do perónio; pé em abdução extrema, ausência do 1º e 2º dedos	Anomalia isolada do MI direito
9	Acondroplasia	19s + 6d	Fémures curvos e no percentil 5; restantes ossos longos dos MI entre o percentil 5 e 50	Sim* (sem?)	SI	Anomalia isolada dos MI
10	Displasia esquelética não especificada	22s + 1d	Tórax estreito; costelas e membros curtos.	Sim* (sem?)	SI	Síndrome de Jeune/distrofia torácica asfixiante
11	Displasia esquelética não especificada	28s + 2d (referenciada)	Bossas parietais salientes; ventriculomegália ligeira; micrognatia, pectus excavatum; hipotelorismo.	30s + 3d	Peso de 970 gr; bossas parietais salientes, diástese das suturas cranianas, micrognatia acentuada	Displasia esquelética não especificada
12	Displasia esquelética não especificada	14s + 6d	Malformação no membro superior esquerdo; hipoplasia do cúbito; angulação do rádio; sindactilia; fémur direito encurvado	15s + 1d	Ossos do antebraço esquerdo curtos e encurvados; hipoplasia do cúbito; ausência do polegar esquerdo; sindactilia 2º e 3ºdedos; angulação do fémur direito	Complexo FFU
13	Displasia tanatofórica	12s + 4d	Ossos longos curtos e encurvados; alteração da forma das mãos	SI	SI	Hipofosfatásia
14	Acondroplasia/ displasia tanatofórica	17s + 3d	Fémures curtos e arqueados; presença de bossa frontal; tórax em forma de sino	18 s	Mutação C742CT, p Arg248Cys no gene FGFR 3, em heterozigotia	Displasia tanatofórica tipo I
15	Acondroplasia	28s + 4d	Ossos longos abaixo do percentil 5; relação CF/pé <0,9	NR	Mutação Gly380Arg no gene FGFR 3, em heterozigotia	Acondroplasia
16	Displasia esquelética não especificada/RCF	12s + 2d	Feto de pequenas dimensões; ossos longos curtos	NR	NR	RCF de causa placentar
17	Osteogénese imperfeita	27s + 4d	Angulação da diáfise do fémur esquerdo (fractura)	NR	NR	Osteogénese imperfeita tipo I

Legenda: IG: Idade Gestacional; NR: Não realizado; SI: Sem Informação; \* ITG realizada mas sem dados adicionais)



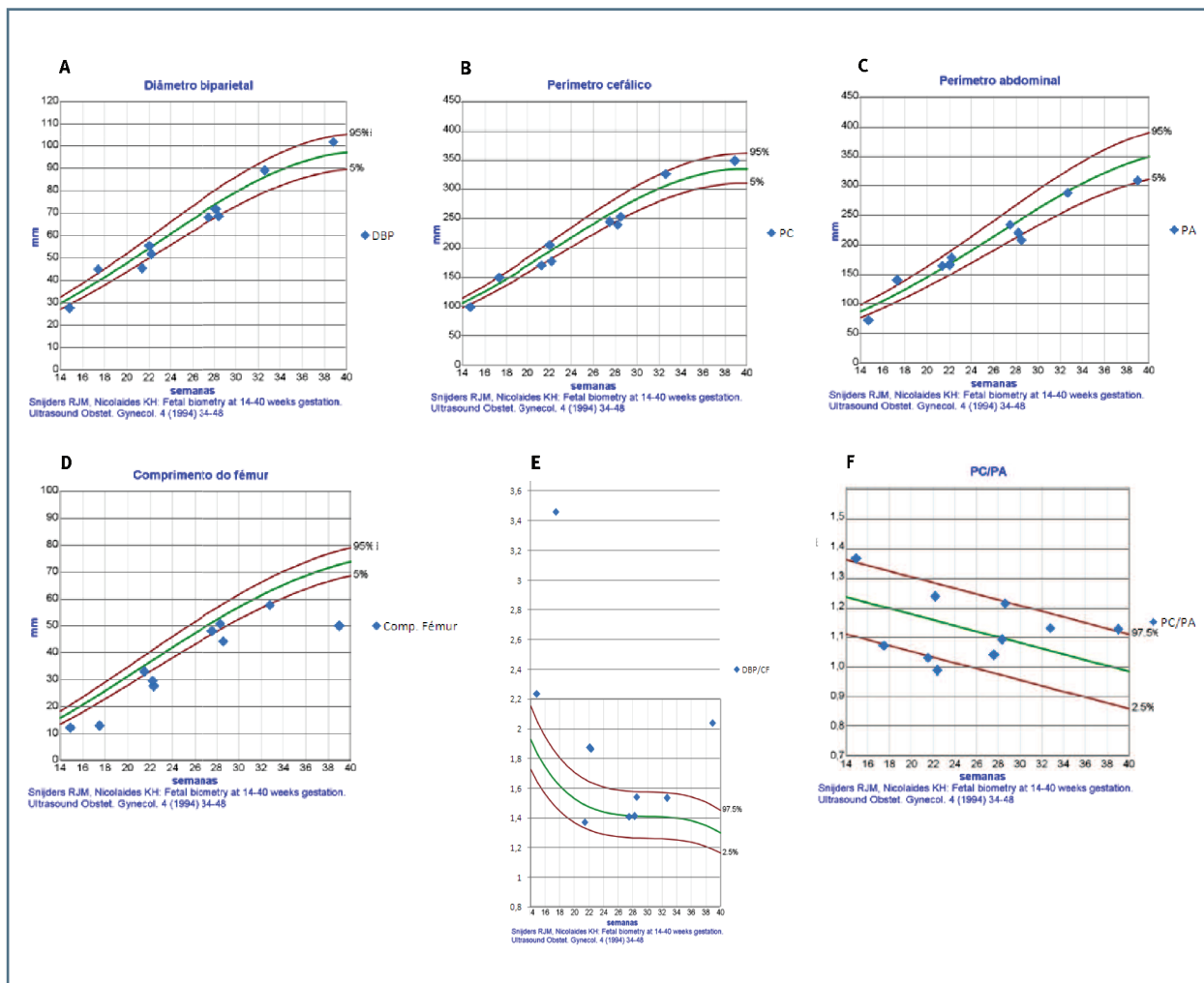
**FIGURA 1.** Dados Realização de ITG e Autópsia (N: Não realizada; S: Realizado; SI: Sem Informação)

No caso do PC, não ultrapassaram o intervalo de normalidade, sendo que a maioria dos valores encontra-se entre os percentis 5 e 50 (6 dos 13 casos), e nos restantes casos (4), entre o percentil 50 e 95 (Figura 2, gráfico B).

Quanto ao PA, a maioria encontra-se no percentil 50, excepto o caso 14 acima do percentil 95 e os casos 12 e 15 abaixo do percentil 5 (Figura 2, gráfico C).

Ao nível do CF, no geral os valores encontram-se abaixo do percentil 50, sendo que a sua maioria se encontra abaixo do percentil 5 (7 casos em 11) (Figura 2, gráfico D).

No gráfico da razão DBP/CF observam-se valores



**FIGURA 2.** (A) Gráfico do diâmetro biparietal (mm) por Idade Gestacional (semanas); (B) Gráfico do perímetro cefálico (mm) por Idade Gestacional (semanas); (C) Gráfico do perímetro abdominal (mm) por Idade Gestacional (semanas); (D) Gráfico do comprimento do fémur (mm) por Idade Gestacional (semanas); (E) Gráfico da razão DBP/CF pela Idade Gestacional (semanas); (F) Gráfico da razão PC/PA pela Idade Gestacional (semanas)

da amostra muito acima do percentil 97,5, nomeadamente os casos 1, 2, 10, 12 e 14 (Figura 2, gráfico E).

Quanto à razão PC/PA os valores encontram-se dispersos dentro do intervalo de normalidade, excepto os casos 1 e 12 que apresentam-se acima do percentil 97,5 e os casos 2 e 7 abaixo do percentil 2,5 (Figura 2, gráfico F).

## DISCUSSÃO

As DE representam um encargo sócio-económico bastante elevado, quer pela sua potencial letalidade e morbilidade, quer pelas complicações médicas a curto e médio prazo e risco de recorrência<sup>10</sup>.

Este estudo de 13 casos no período entre o início de 2002 e o início de 2012, revela uma incidência cumulativa de 0,00046 (que corresponde a 4,64 casos por cada 10.000 nascimentos), o dobro do esperado, dado que a incidência internacional é de cerca 2,4 casos por cada 10.000 nascimentos, com a premissa de que entre os 28.010 nascimentos não tenham existido casos de nascimentos de recém-nascidos com DE sem suspeita pré-natal. Para além disso, o valor calculado pode não ser o exacto por, primeiro, a amostra não ser representativa e, segundo, pelo facto do Serviço ser uma Unidade de apoio perinatal diferenciado com referência de casos seleccionados. Posto isto, não é possível calcular a incidência de tipos específicos de displasias esqueléticas, bem como a taxa de detecção.

Os tipos mais comuns de DE observados neste estudo e suas frequências são semelhantes aos publicados na literatura em estudos recentes: acondroplasia 23%, (3 casos em 13, ligeiramente superior aos resultados de Schramm *et al* e Doray *et al*, respectivamente 6% e 17%) e osteogénese imperfeita 23% (igualmente 3 casos em 13 - semelhantes aos valores de Schramm *et al* e Doray *et al*, respectivamente 22% e 31%)<sup>11,12</sup>. A análise das frequências relativas de cada tipo de DE é limitada pelo pequeno número da amostra. No entanto, por se tratar de um conjunto de doenças pouco frequentes, consideramos que a série de casos apresentada é significativa.

Para além dos sete tipos diferentes de DE identificados, em um dos casos manteve-se não classificável (8%), valor sobreponível a outros estudos publicados: Schramm *et al*, Rasmussen *et al*, Gaffney *et al* e Doray *et al*, respectivamente com 5%, 16%, 20% e 6% de casos de DE não classificáveis<sup>4,11-13</sup>.

Como referido anteriormente, durante este estudo

observou-se a presença de 4 falsos-positivos, que mostra a variedade de patologias e heterogeneidade de achados clínicos que se podem assemelhar aos diferentes tipos de DE, realçando assim o vasto leque e a importância do diagnóstico diferencial das DE. Pela metodologia seguida não nos foi possível avaliar a presença de falsos-negativos (durante o período de estudo não há referência ao nascimento de crianças em que o diagnóstico de DE foi realizado no período pós-natal).

Neste estudo, verifica-se que em 67% (8/12) dos casos houve concordância entre o diagnóstico pré-natal (considerando aqueles com diagnóstico antes das 24 semanas) e pós-natal. Esta capacidade de diagnóstico é reportada na literatura em Serviços com características similares, tais como Alemanha, França e Reino Unido (62% e 71%)<sup>11</sup>.

O diagnóstico precoce é resultado do programa de vigilância pré-natal existente no nosso país no qual estão previstas uma ecografia entre as 11 e 14 semanas e uma segunda ecografia entre as 20 e 24 semanas, o que permite ao casal de acordo com a legislação vigente solicitar uma ITG (Diário da República, 1ª série—Nº 118— Portaria nº 741-A/2007, capítulo V).

De referir que os casos detectados após as 24 semanas foram na sua maioria casos de acondroplasia (3 casos, nomeadamente às 39 semanas, 32 semanas e 5 dias e 28 semanas e 4 dias), facto já expectável quer por referência tardia quer por, segundo a literatura, esta patologia ser diagnosticada mais tardiamente, por exemplo, Schramm *et al* apresentou 9 casos após 24 semanas, Gaffney *et al* 4 casos após 31 semanas e Doray *et al* 7 casos entre as 28-35 semanas<sup>11-13</sup>.

Os casos de acondroplasia (3), DE não letal mais comum, foram diagnosticados em IG mais avançadas (39 semanas, 32 semanas e 5 dias e 28 semanas e 4 dias), apresentando características ecográficas clássicas desta condição, nomeadamente micromélia, macrocefalia e ossos longos abaixo do percentil 5, tendo sido identificada em dois casos a mutação típica Gly380Arg do gene FGFR3.

Igualmente em três casos foi diagnosticada OI entre as 12 e as 27 semanas, com quadro típico de ossos longos curtos e encurvados, com presença de fracturas e formação de calos ósseos.

O terceiro tipo mais frequente consistiu no complexo FFU, com 2 casos, diagnosticado precocemente (por volta das 14 semanas), evidenciando-se nos casos apresentados alterações no fémur, peróneo e cúbito, bem como alterações das mãos e dedos desde sindacti-

lia até à sua ausência. Apesar de a literatura referir que as malformações são frequentemente unilaterais, podemos observar que nestes dois casos houve atingimento bilateral.

Seguidamente, identificou-se um caso de displasia diastrófica (caso 3), de realçar a presença da fenda do palato, pés equinovarus e polegar em abdução fixa (hitchhiker thumb) e um caso de hipofosfatásia (caso 13), diagnosticados cerca das 12 semanas de gestação, após ITG e observação *post mortem*.

Para além disso, identificou-se um caso de síndrome de Jeune (distrofia torácica asfixiante), com alterações ecográficas típicas: tórax estreito e costelas e membros curtos. Apesar da descrição de alterações renais ou respiratórias serem critérios diagnósticos, estas não foram detectadas.

Por último, apesar de ser a DE letal mais comum, apenas se observou 1 caso às 17 semanas e 3 dias de DT tipo I com confirmação molecular (mutação c742CT pArg248cYS no gene FGFR3, em heterozigotia), com características ecográficas típicas, nomeadamente presença de bossa frontal, tórax em forma de sino e micromélia.

Genericamente, apesar de a amostra não ser representativa, de todos os parâmetros biométricos avaliados, o CF é o mais relevante, pois a maioria dos valores eram inferiores ao percentil 5<sup>14</sup>. Esta observação está de acordo com os dados publicados previamente.

A distribuição irregular (com grandes valores da razão DBP/CF) é esclarecida pela existência de valores de CF muito baixos (inferiores ao percentil 5), originando uma razão mais elevada.

Quanto aos outros parâmetros biométricos (DBP, PC e PA) mostravam uma distribuição, no geral, dentro do intervalo de normalidade.

A avaliação das extremidades distais e da face, em adição ao esqueleto, fornece informações que permitem agrupar uma diversidade de achados que determinam um diagnóstico, bem como refinar o diagnóstico diferencial e, por isso, deve ser obrigatória a avaliação sistemática e completa do feto<sup>10</sup>.

O estudo genético toma particular importância uma vez que a classificação actualmente aceita baseia-se em critérios moleculares e bioquímicos para além dos radiológicos.

Dado que este tipo de condições se baseia, maioritariamente, em defeitos monogénicos, explica-se que os cariótipos realizados mostrem resultados normais, pelo que se reforça que o cariótipo não deve ser percebido como um meio de diagnóstico deste tipo

de patologias, mas sim apenas como um exame para excluir alterações cromossómicas.

O melhor exame para a identificação do tipo específico de DE é a avaliação molecular do DNA através das vilosidades coriônicas ou amniócitos. No entanto, está comprovado que, na maioria dos casos, o diagnóstico específico é possível através da avaliação ecográfica, e nos casos inconclusivos, a ecografia deve ser utilizada para reduzir os diagnósticos possíveis, de forma a seleccionar o correcto estudo genético e/ou molecular<sup>11</sup>.

Nesta análise, os estudos moleculares foram efectuados apenas em 23% dos casos (3), nomeadamente casos de acondroplasia com identificação da mutação clássica Gly380Arg no gene FGFR3, e outro caso de DT tipo I por mutação R248C no mesmo gene.

A ITG foi praticada na maioria dos casos (54%), designadamente os casos considerados letais: OI tipo III, displasia diastrófica, complexo FFU e síndrome de Jeune. De ressaltar que todos os casos de acondroplasia e dos restantes casos de OI prosseguiram a gravidez.

Com este trabalho concluímos que a ecografia continua a ser o meio de diagnóstico de 1ª linha para as DE, sendo que o melhor parâmetro ecográfico consiste no CF.

Os casos de suspeita de DE devem ser avaliados num centro especializado e por uma equipa multidisciplinar, abrangendo o apoio de Genética e, em casos seleccionados, deve ser equacionado o estudo genético.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krakow, D; Rimoin, D.L. – The Skeletal Dysplasias. *Genetics in Medicine*. Volume 12, Number 6, 2010; 327-341.
2. Krakow, D., [et al]. – Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *American College of Medical Genetics Practice Guidelines*. *Genetics in Medicine*. Volume 11, Number 2, 2009; 127-133.
3. Warman, M, [et al]. – Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision. *American Journal of medical genetics*. Wiley-Liss, 2011. *Am J Med Genet Part A* 155:943-968
4. Rasmussen, S.A. [et al]. – Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet*, 1996 61:49.
5. Waller, D.K. [et al]. – The population based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A*, 2008 146A:2385.
6. Antsaklis, A; Anastasakis, E. – Skeletal Dysplasia, Review Article. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2011 5(3):205-212.
7. Alanay, Y; Lachman, R.S. – A Review of the Principles of Radiological Assessment of Skeletal Dysplasias. *J Clin Res Pediatr*

Endocrinol, 2011, 3(4):163-178

8. Dighe, M., [et al]. – Fetal Skeletal Dysplasia: an Approach to Diagnosis with Illustrative Cases. *RadioGraphics*, 2008; 28: 1061-1077.

9. Snijders RJM, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14–40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 34–48.

10. Krakow, D. [et al]. – Evaluation of Prenatal-Onset Osteochondrodysplasias by Ultrasonography: a retrospective and prospective analysis. 2008. *American Journal of Medical Genetics Part A* 146A:1917-1924.

11. Schramm, T. [et al]. – Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. 2009. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34:160-170.

12. Doray B, Favre R, Viville B, Langer B, Dreyfus M, Stoll C. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. *Ann Genet* 2000; 43: 163–169.

13. Gaffney, G, [et al]. – Prenatal Sonographic Diagnosis of Skeletal Dysplasias – a report of the Diagnostic and Prognostic Accuracy in 35 cases. 1998. *Prenat. Diagn.* 18:357-362.

14. Khalil, A. [et al]. – Early prenatal diagnosis of skeletal anomalies. 2011. *Prenat Diagn* 31:115-124.