

## Diagnóstico prenatal de displasia tanatofórica tipo I: caso clínico y revisión de la literatura

Drs. Juan Caripidis,<sup>1</sup> Maryori Zapata,<sup>1</sup> Evelyn Álvarez,<sup>1</sup> Eva Zucker.<sup>1</sup>

### RESUMEN

*La displasia tanatofórica, es la displasia esquelética letal más frecuente, tiene una prevalencia de 0,69 por cada 10 000 nacidos vivos y 1 por cada 246 muertes perinatales. Las características clínicas identificables clásicamente incluyen miembros micromélicos, costillas cortas, tórax estrecho, macrocefalia relativa, prominencia frontal, hipoplasia medifacial, altura reducida de los cuerpos vertebrales y anomalías del sistema nervioso central. Se describe el siguiente caso clínico, atendido en el Hospital de Clínicas Caracas, de displasia esquelética con criterios ecográficos de letalidad detectada prenatalmente, con signos ecográficos sugestivos de displasia tanatofórica, corroborado por estudios radiológicos y anatomía patológica posnatal. Se incluyen imágenes prenatales y posnatales, con revisión de la literatura.*

**Palabras clave:** Displasia esquelética letal, Displasia tanatofórica.

### SUMMARY

*Thanatophoric dysplasia, the most common lethal skeletal dysplasia, has a prevalence of 0.69 for each 10000 births and 1 per 246 perinatal deaths. The most prominent clinical features include micromelia, short ribs, narrow thorax, relative macrocephaly, myofascial hypoplasia, reduced height of the vertebral bodies and central nervous system anomalies. The following case report at Clinicas Caracas Hospital, describes a skeletal dysplasia with sonographic findings suspicious for thanatophoric dysplasia and criteria for lethality, corroborated by radiological studies and postnatal pathological anatomy. Prenatal and postnatal images are included, with a review of the literature.*

**Key words:** Lethal skeletal dysplasia, Thanatophoric dysplasia.

## INTRODUCCIÓN

Las displasias esqueléticas son grupos heterogéneos de condiciones que afectan primariamente la formación y crecimiento de huesos y cartílagos junto a las disostosis, desórdenes óseo-metabólicos y síndromes relacionados forman parte de una entidad denominada desórdenes esqueléticos genéticos (1-4).

La importancia de esta patología radica en que pese a tener una prevalencia relativamente baja, ya que es responsable del 5 % de todos los defectos congénitos encontrados en el recién nacido (2-4), con una incidencia prenatal entre 1/1300 nacidos vivos y 1/1350 nacidos vivos, es responsable de 9,1 muertes perinatales por 1000 nacidos vivos, con una letalidad cercana al 50 % (5, 6). Las displasias esqueléticas tienen

amplia variabilidad en lo que concierne a la expresión fenotípica, la etiología, la evolución natural, el patrón hereditario y el pronóstico (6-10).

El avance del ultrasonido y las pruebas moleculares con técnicas invasivas ha permitido no solo un diagnóstico precoz, con sospecha desde el primer trimestre e inicio del segundo trimestre, sino también una definición más precisa de letalidad, con criterios para definir entre displasias esqueléticas letales y no letales, si bien frecuentemente el diagnóstico se realiza en forma tardía a finales del segundo trimestre. Ambos permiten también un mejor manejo y planificación de la vía de parto, disminuyendo tanto la morbilidad psicológica como física de la madre (1, 2). La clasificación actualmente en expansión con los avances más recientes en genética, comprende más de 450 desórdenes divididos en 32 grupos, según la Nomenclatura Internacional de los Desórdenes Constitucionales del Hueso, la cual agrupa todas las entidades conocidas hasta la fecha (11).

<sup>1</sup>Hospital de Clínicas Caracas.

## DIAGNÓSTICO PRENATAL DE DISPLASIA TANATOFÓRICA TIPO I: CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Las bases moleculares de más de 350 de estos desórdenes ya se han identificado, dando la oportunidad de definir con precisión la entidad específica por caso, mejorando los servicios clínicos tanto prenatal como posnatalmente. Entre las displasias esqueléticas no letales más frecuentes están la acondroplasia heterocigota (la más frecuente de las displasias después de la tanatofórica), la osteogénesis imperfecta tipo I, III y IV, la displasia condroectodérmica, la displasia acromesomélica y la displasia mesomélica, entre otras. Entre las displasias esqueléticas letales más frecuentes se encuentran la displasia tanatofórica, la acondrogénesis, la displasia torácica asfixiante, la osteogénesis imperfecta tipo II, la hipofosfatasa letal perinatal, la displasia campomélica, las condrodiasplasias punteadas rizomélica y no rizomélica, la acondroplasia homocigota y el síndrome de costillas cortas - polidactilia tipos I y II (10, 12).

La displasia tanatofórica, la displasia esquelética más frecuente (29 %), tiene una prevalencia de 0,69 por cada 10 000 nacidos vivos y 1 por cada 246 muertes perinatales. Las características clínicas identificables clásicamente incluyen miembros micromélicos, costillas cortas, tórax estrecho, macrocefalia relativa, prominencia frontal, hipoplasia mediofacial, altura reducida de los cuerpos vertebrales y anomalías del sistema nervioso central (10, 12).

### CASO CLÍNICO

Paciente de 37 años IVG, IIIA, IC, con antecedentes de pérdida gestacional recurrente no estudiada, quien acudió por presentar amenorrea de ocho semanas de evolución y fracción beta de gonadotropina coriónica humana cualitativa positiva. Se corroboró la presencia de saco gestacional intrauterino con embrión único y longitud cráneo rabadilla (LCR) de 17,1 mm equivalente a 8 semanas y 1 día, con actividad cardíaca presente, acorde a fecha de última menstruación. Se le indicó plan de trabajo de control prenatal acorde a la edad gestacional y a los antecedentes. Acudió nuevamente para consulta y entrega los exámenes paraclínicos a las 10 semanas, con mediciones de LCR, diámetro biparietal (DBP) y longitud de fémur (LF) acordes a edad gestacional. Se realizó sonografía genética del primer trimestre a las 13 semanas con LCR y DBP acordes a edad gestacional, con LF menor al percentil 50 aunque mayor del percentil 5, con translucencia nucal (TN) por debajo del percentil 95 para la edad gestacional. Acudió

nuevamente a las 18 semanas, para sonografía genética y morfológica del segundo trimestre evidenciándose durante la medición de huesos largos, acortamiento de huesos largos en las 4 extremidades, micromelia menor al percentil 2,5 (micromelia severa), tanto de miembros superiores como inferiores (fémur, húmero, radio, cúbito, tibia y peroné), impresionando fémur arqueado en forma de auricular de teléfono (figuras 1 y 2). En vista de los hallazgos, se concluyó el estudio como displasia esquelética con criterios de letalidad: displasia tanatofórica tipo I a descartar. Se indicó control obstétrico por alto riesgo y quedó pendiente la evaluación por genética y psiquiatría. Sin embargo, acudió a las 72 horas refiriendo sangrado abundante por genitales, al examen pélvico se observan modificaciones cervicales y membranas ovulares rotas. En vista del diagnóstico de aborto inevitable, la paciente se ingresó para protocolo de evacuación uterina con misoprostol según recomendaciones de la Federación Internacional



Figura 1. Fémur arqueado en forma de auricular de teléfono



Figura 2. Tibia y peroné por debajo de percentil 2,5 para la edad gestacional asociado a micromelia severa.

de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (13). Se obtuvo feto masculino de 18 semanas, sin signos vitales, peso 200 g, talla 16 cm, 2,3 cm de longitud de pies y 15 cm de circunferencia cefálica. Piel blanco rojiza, con aéreas violáceas en cabeza, tórax, miembros superiores e inferiores. Se remitió el feto al servicio de anatomía patológica con su placenta.

El estudio de anatomía patológica reportó la cabeza oblonga, con occipucio prominente. El cuello era corto, simétrico, los ojos estaban presentes completamente y a la apertura las pupilas eran redondas y simétricas. Los pabellones auriculares eran de implantación y conformación habitual. Se observó hipoplasia de la mandíbula (micrognatia). La cavidad oral no presentaba malformaciones. El tórax se observó estrecho y simétrico. La pared abdominal presentaba segmento de cordón umbilical de 19 cm longitud y 1 cm de diámetro, sin nudos ni trombos. Las extremidades eran asimétricas, hipotróficas, con micromelia severa y angulación marcada ventralmente (en auricular de teléfono) en correlación a hallazgos prenatales (figura 3), había ausencia de hueso en región de tarso y falanges. Las manos mostraban dedos numéricamente normales con ausencia de formación ósea, los genitales eran de configuración masculina, sin alteraciones evidentes. El orificio anal estaba permeable. Los hallazgos más importantes encontrados fueron: radiológicamente clavículas curvas en forma de manubrio de bicicleta, acortamiento importante de los huesos de las 4 extremidades con fémures en forma de auricular de



Figura 3. Extremidades inferiores asimétricas, hipotróficas, con micromelia severa y angulación marcada ventralmente (en auricular de teléfono) en correlación a hallazgos sonográficos prenatales

teléfono; en el estudio macroscópico, cabeza con prominencia occipital, cuello corto, tórax estrecho, extremidades hipotróficas, acortadas, con angulación ventral marcada; todos estos consonos con displasia tanatofórica tipo I (figuras 4 y 5).



Figura 4. Estudio radiológico posnatal evidenciando micromelia severa de los 4 miembros, clavículas curvas en forma de manubrio de bicicleta, con fémures en forma de auricular de teléfono.



Figura 5. Estudio macroscópico posnatal con cabeza con prominencia occipital, cuello corto, tórax estrecho, extremidades hipotróficas, acortadas, con angulación ventral marcada.

## DISCUSIÓN

Para el diagnóstico de displasia esquelética en la evaluación básica ecográfica, es preciso hacer diagnóstico diferencial con huesos cortos (en el que la LF está por debajo de P5), crecimiento fetal restringido

## DIAGNÓSTICO PRENATAL DE DISPLASIA TANATOFÓRICA TIPO I: CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

y edad gestacional errada. En caso de edad gestacional segura, la LF por debajo de percentil 3 o 2,5 para la edad gestacional según los diversos autores en la literatura (1) permite sospechar el diagnóstico en conjunto con la LF entre 3-4 desviaciones estándar o acortamiento mayor del 20 % (valor medio de LF para la edad gestacional por 0,8) (7). Si la edad gestacional es desconocida, se corroboran las proporciones normales como LF/Longitud del pie de 0,85-1, LF/circunferencia cardíaca de 0,5 y LF/cerebelo 0,5.

La evaluación de una displasia esquelética plantea un estudio ultrasonográfico exhaustivo y metódico, para un acercamiento al diagnóstico y pronóstico fetal. El estudio biométrico debe explorar todos los huesos largos, considerando tamaño (algunas displasias tienen leve acortamiento y otras muy severo), la forma, el grado de osificación y presencia de fracturas. El siguiente paso es revisar huesos no habitualmente considerados, como son las costillas, clavícula y escápula, tanto su presencia como tamaño. La visualización de las manos y pies en busca de polidactilia y otras deformaciones ayuda en la búsqueda de síndromes genéticos. Se continúa con el estudio del cráneo fetal, evaluando la forma, el tamaño de la cabeza y el grado de mineralización; no se debe olvidar que muchas displasias esqueléticas muestran macrocrania o deformaciones (13).

Estas deformaciones del cráneo se producen por cierres prematuros de las suturas (craneosinostosis); una de las más características es el cráneo en trébol (típica de la displasia tanatofórica tipo II). La evaluación de la cara fetal debe ser completa, iniciando con el perfil fetal en busca de frente prominente, aplanamiento nasal o micrognatia; luego, se descartan lesiones de la línea media y defectos oculares (hipo o hipertelorismo); característicamente, en la displasia tanatofórica se observa frente prominente y aplanamiento nasal. El siguiente paso sería la evaluación de la columna fetal, para descartar problemas de escoliosis, hemivértebras, deficiente mineralización o defectos del tubo neural.

Es imprescindible realizar una neurosonografía completa en todos los casos, por la asociación con defectos neurológicos. Los casos de displasia tanatofórica se suelen asociar a malformaciones corticales del lóbulo temporal. La ecocardiografía fetal es importante ya que el hallazgo de cardiopatías ayuda a estrechar aún más

las posibilidades diagnósticas y establecer pronóstico (8).

Una vez establecidos todos los hallazgos, recién se puede iniciar el rompecabezas de la displasia esquelética. La sonografía prenatal permite un diagnóstico correcto en el 31 %-78 % de los casos, y alcanza un 99 % de precisión para definir fetos con displasias esqueléticas letales. Existen características ecográficas que permiten definir la letalidad de una displasia esquelética, al estar presente 2 de estos criterios se recomienda manejo del caso como displasia esquelética letal con sugerencia de interrupción legal del embarazo en aquellos países cuyo marco jurídico así lo permita. Entre los criterios están: inicio temprano, micromelia severa, polihidramnios, *hidrops* fetal no inmune y tórax estrecho, en forma de campana, circunferencia torácica menor al percentil 5 para la edad gestacional, costillas mayor a 50 % del diámetro, relación circunferencia torácica/abdominal menor a 0,75; relación circunferencia torácica/cefálica menor a 0,55; relación fémur/circunferencia abdominal menor a 0,16; relación fémur/longitud del pie menor a 0,85 o la presencia de signos ecográficos característicos de una displasia esquelética letal. El tórax estrecho es el parámetro más importante para determinar letalidad, pues se traduce en hipoplasia pulmonar e insuficiencia respiratoria al nacer (5, 6). En el caso clínico descrito previamente, los criterios presentes eran el inicio temprano, la micromelia severa y la presencia de signos ecográficos característicos de una displasia esquelética letal, la displasia tanatofórica (9).

Un incremento en la TN en la sonografía morfogenética del primer trimestre se ha asociado con displasia esquelética letal, lo que permite sospechar esta patología a una edad gestacional cada vez más temprana. Este incremento en la TN puede ser explicado por compresión mediastínica por la estrechez torácica y por las anomalías en la composición de la matriz.

La displasia tanatofórica fue descrita por primera vez en 1967 por Maroteaux y col. (14). Tanto hombres como mujeres son igualmente afectados. Junto a la acondroplasia, hipocondroplasia y la muy rara acondroplasia severa con desarrollo posterior de acantosis nigricans, pertenece al grupo de las osteocondrodisplasias de tipo 1 (15, 16). Este grupo de desórdenes es producto de una mutación *de novo* en

el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 3), el cual se localiza en el brazo corto del cromosoma 4 y es parte de la familia de los receptores de tirosina cinasa. La penetrancia de esta mutación es del 100 % (17). Normalmente es un regulador negativo del crecimiento óseo y mutaciones puntuales aumentan su actividad enviando señales negativas a las células del cartílago (condrocitos), provocando una desorganización generalizada de la osificación endocranal en la placa de crecimiento óseo. Debido a su letalidad, esta mutación no pasa a las generaciones siguientes, salvo escasas excepciones (18, 19).

La displasia tanatofórica es casi uniformemente letal, independientemente del manejo. Los individuos afectados nacen muertos o mueren al cabo de algunas horas del parto por insuficiencia respiratoria, la que puede ser secundaria a hipoplasia pulmonar, compresión del tronco encefálico por el foramen magno estrecho, o ambos (18).

Los hallazgos ultrasonográficos característicos incluyen macrocefalia con base de cráneo estrecha, tórax estrecho, cuerpos vertebrales planos, micromelia generalizada, ausencia de fracturas, ventriculomegalia, polihidramnios y mineralización ósea normal (15, 16). La identificación prenatal de displasia del lóbulo temporal podría ayudar en la identificación de displasia tanatofórica, demostrada su presencia en el 67 % de los casos analizados. La tomografía computada 3D prenatal contribuye al diagnóstico y podría tener un rol complementario al ultrasonido (20, 21).

Existen dos subtipos de displasia tanatofórica (DT), diferenciables por la forma del fémur y el cráneo. La displasia tanatofórica tipo I es la forma más frecuente (80 %), usualmente causada por mutaciones R248C y Y373C del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos FGFR 3 (22 - 26). Se caracteriza por un fémur en forma de auricular de teléfono, hipertelorismo, abombamiento frontal e hipoplasia del tercio medio facial con micrognatia, pero sin deformidad del cráneo. La displasia tanatofórica tipo II se caracteriza usualmente por la mutación K650E en el gen FGFR3, sin embargo, se ha descrito una segunda mutación, llamada T394K. Sus características más específicas son fémures rectos y el cráneo en forma de hoja de trébol, esto dado por craneosinostosis prematura de las suturas lambda y coronal. De todas formas, se

han notificado casos en que los subtipos de DT tipo I y II se superponen (22 - 26). Las características ecográficas y clínicas posnatales en el caso clínico descrito se ajustan a una displasia tanatofórica tipo I ya que, salvo la prominencia occipital en vez de frontal como se describe clásicamente en la radiología, se apreció clavículas curvas en forma de manubrio de bicicleta, un acortamiento importante de los huesos de las 4 extremidades con fémures en forma de auricular de teléfono; además, en el estudio macroscópico se observó la cabeza con prominencia occipital, el cuello corto, el tórax estrecho y las extremidades hipotróficas, acortadas, con angulación ventral marcada (22-27).

La displasia tanatofórica puede afectar otros sistemas, observándose alteraciones como riñón en herradura, defecto septal atrial, defecto de válvula tricúspide, ano imperforado y sinostosis radiocubital, hallazgos no encontrados en el caso clínico descrito (28).

Para efectos de consejería genética, el riesgo de recurrencia no es mayor que el de la población general (menor al 1 %), debido a que la presentación de la displasia tanatofórica se debe a una mutación autosómica dominante *de novo*, no germinal (22-25).

El diagnóstico prenatal de displasia tanatofórica requiere confirmación por análisis cromosómico (cariotipo) y de secuenciación de ADN, evaluando mutación FGFR3 en células fetales obtenidas por amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales, estudios no disponibles actualmente en Venezuela. La secuenciación de próxima generación es más sensible que la reacción en cadena de polimerasa (PCR) (96,2 % vs 88,6 %) en diagnóstico prenatal para desórdenes monogénicos, incluyendo la displasia tanatofórica y la acondroplasia, las dos displasias esqueléticas más frecuentes (9, 29).

## REFERENCIAS

1. Warman M, Cormier-Daire V, Hall C, Kravow D, Lachman R, LeMerrer M, *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Gen A.* 2011; 155A(5):943-968.
2. Krakow D. Skeletal Dysplasias. *Clin Perinatol.* 2015; 42(2):301-319.
3. Goncalves L, Espinoza J, Mazor M, Romero R. Newer imaging modalities in the prenatal diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(2):115-120.

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE DISPLASIA TANATOFÓRICA TIPO I:  
CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

4. Ngo C, Viot G, Aubry M, Tsatsaris V, Grange G, Cabrol D, *et al.* First-trimester ultrasound diagnosis of skeletal dysplasia associated with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30(2):221–226.
5. Krakow D, Lachman R, Rimoin D. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med.* 2009; 11(2):127-133.
6. Schramm T, Gloning K, Minderer S, Daumer-Haas C, Hortnagel K, Nerlich A, *et al.* Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(2):160-170.
7. Pastore AR. *Ultrasonografía en ginecología y obstetricia.* Segunda edición. Caracas: Ed. Amolca; 2012.
8. Lacunza R, Jiménez M. Valoración ecográfica en displasia esquelética: a propósito de un caso de displasia tanatofórica. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2016; 62(2):247-250.
9. Fuentes F, Oliva E, Clavelle C, Doren A, De la Fuente S. Displasias esqueléticas: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2018; 83(1):80-85.
10. Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M, Malone F. *Fetología. Diagnóstico y manejo del paciente fetal.* Segunda edición. Caracas: Ed. Amolca; 2014.
11. Bonafe L, Cornier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, *et al.* Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revisión. *Am J Med Genet* [Internet]. 2015 [consultado septiembre 2019] 2869-2892. Disponible en: <https://fundacionalpe.org/images/alpe/library/MedicineEN/bonafe2015.pdf>
12. Gómez R, Shepeler S. Displasias esqueléticas. En: Gratacós E, Gómez R, Nicolaidis K, Romero R, Cabero L, editores. *Medicina Fetal.* Primera edición Madrid: Ed. Panamericana; 2008. p. 491-502.
13. International Federation of Gynecology and Obstetrics [Internet]. Londres: Misoprostol dosage chart - new release. 22. 06. 2017 [consultado 21 octubre 2019]. Disponible en: <https://www.figo.org/news/misoprostol-dosage-chart-new-release-0015613>.
14. Maroteaux P, Lamy M, Robert JM. [Thanatophoric Dwarfism]. *Presse Med.* 1967; 75(49): 2519-2524. Francés.
15. Padilla A, Durán M, Davies B. Displasia tanatofórica: revisión de los criterios de diagnóstico en 5 casos de autopsia. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72(3):126-132.
16. Nikkel S, Major N, King W. Growth and development in thanatophoric displasia – an update 25 years later. *Clin Case Rep.* 2013; 1(2):75–78.
17. Martinez M, De Frutos C, Nieto M, ECEMC Working Group. Review of the Recently Defined Molecular Mechanisms Underlying Thanatophoric Dysplasia and Their Potential Therapeutic Implications for Achondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(1):245–255.
18. Naveen N, Murlimanju B, Kumar V, Pulakunta T, Jeeyar H. Thanatophoric Dysplasia: A Rare Entity. *Oman Med J.* 2011; 26(3):196-197.
19. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Endocr Rev.* 2000; 21(1):23–39.
20. Pazzaglia U, Donzelli C, Izzi C, Baldi M, Di Gaetano G, Bondioni M. Thanatophoric dysplasia. Correlation among bone X-ray morphometry, histopathology, and gene analysis. *Skeletal Radiol* 2014; 43(9):1205–1215.
21. Wang D, Shannon P, Toi A, Chitayat D, Mohan U, Barkova E, *et al.* Temporal lobe dysplasia: a characteristic sonographic finding in thanatophoric displasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44(5):588–594.
22. Defendi G, Windle M, Rohena L, editores. *Thanatophoric dysplasia.* *Pediatrics: Genetics and Metabolic Disease* [Internet]. Nueva York: Medscape; 2016 [consultado 13 enero de 2017]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/949591-overview>.
23. Chen CP, Chern SR, Shih JC, Wang W, Yeh LF, Chang TY, *et al.* Prenatal diagnosis and genetic analysis of type I and type II thanatophoric dysplasia. *Prenat Diagn.* 2001; 21(2):89-95.
24. Langer LO Jr, Yang SS, Hall JG, Sommer A, Kottamasu SR, Golabi M, *et al.* Thanatophoric dysplasia and cloverleaf skull. *Am J Med Genet Suppl* 1987; 3:167-179.
25. U.S. National Library of Medicine. *Genetics Home Reference* [Internet]. Bethesda: Dysplasia thanatophoric; 2017 [consultado 13 de enero de 2018]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/thanatophoric-dysplasia>.
26. Sharma M, Jyoty, Jain R, Devendra. Thanatophoric Dysplasia: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(11):QD01-3.
27. Gulasi S, Atici A, Celik Y. A Case of Thanatophoric Dysplasia Type 2: A Novel Mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015; 7(1):73-76.
28. Giraldo-Cuartas A. Displasia Tanatofórica, reporte de un caso y revisión. *Revista Colomb Obstet Ginecol.* 2008; 59(4):349-356.
29. Chitty L, Mason S, Barrett A, McKay F, Lench N, Daley R, *et al.* Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric displasia: next-generation sequencing allows for a safer, more accurate, and comprehensive approach. *Prenat Diagn.* 2015; 35(7): 656-662.

Recibido 25 de octubre 2019  
Aprobado 12 de diciembre 2019