Diagnóstico pré-natal de displasia tanatofórica: papel do ultrassom fetal

Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia: role of the fetal ultrasound

Paulo Ricardo G. Zen[1], Alessandra Pawelec da Silva[2], Reinaldo Luna O. Filho[2], Rafael Fabiano M. Rosa[3], Carlos Roberto Maia[4], Carla Graziadio[5], Giorgio Adriano Paskulin[6]

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso de um paciente com displasia tanatofórica, uma forma autossômica dominante e letal de nanismo, diagnosticado ainda no período pré-natal, e revisar a literatura, discutindo os principais diagnósticos diferenciais e ressaltando a importância do ultrassom fetal na identificação de fetos portadores dessa displasia.

Descrição do caso: O paciente é o segundo filho de pais jovens sem história familiar de doenças genéticas. O ultrassom fetal realizado com 35 semanas de gestação mostrou polidrâmnio, proeminência frontal e desproporção entre crânio e tronco, com hipoplasia torácica e encurtamento dos ossos longos, compatível com o diagnóstico de displasia tanatofórica. Ao nascimento, a criança era pequena e possuía hipotonia, macrocefalia, fontanelas amplas, hipoplasia de face média, olhos protrusos, hemangioma plano no nariz e pálpebras, nariz em sela, micrognatia, pescoço e tórax curtos e encurtamento importante de braços, antebraços, coxas e pernas. A avaliação radiográfica mostrou crânio com grande diâmetro transverso, tórax com costelas curtas e corpos vertebrais reduzidos, importante encurtamento e deformidade dos ossos longos dos membros superiores e inferiores (os fêmures eram curvos) e hipoplasia da bacia. Esses achados confirmaram o diagnóstico pré-natal de displasia tanatofórica. O paciente evoluiu para o óbito poucos dias após o nascimento devido à insuficiência respiratória.

Comentários: A ultrassonografia fetal é um método não invasivo capaz de diagnosticar inúmeras displasias ósseas, incluindo a tanatofórica. A importância do diagnóstico intraútero reside no fato de que auxilia no diagnóstico diferencial, e permite o aconselhamento genético à família.

Palavras-chave: displasia tanatofórica; nanismo; anormalidades congênitas; ultrassom; diagnóstico pré-natal; aconselhamento genético.

ABSTRACT

Objective: To report a patient with thanatophoric dysplasia, an autosomal dominant and lethal form of nanism diagnosed in the prenatal period and to review the literature, discussing the main differential diagnosis and highlighting the importance of the fetal ultrasound in the identification of fetus with this dysplasia.

Case description: The patient is the second son of young parents without family history of genetic diseases. The fetal ultrasound performed with 35 weeks of gestation showed polyhydramnios, prominent forehead and disproportion between skull and trunk, with thoracic hypoplasia

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

[1]Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA; Professor de Genética Clínica e de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

[2]Residente médico em Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

[3]Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA; Médico Geneticista Clínico do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Porto Alegre, RS, Brasil

[4]Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela CHSCPA; Professor de Obstetrícia da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

[5]Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Professora de Genética Clínica da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

[6]Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS; Professor de Genética Clínica e de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

Endereço para correspondência:
Giorgio Adriano Paskulin
Rua Sarmento Leite, 245, sala 403 – Centro
CEP 90050-170 – Porto Alegre/RS
E-mail: paskulin@ufcspa.edu.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 16/4/2010
Aprovado em: 1/10/2010

and shortening of long bones, suggestive of thanatophoric dysplasia. At birth, the child was small and presented: hypotonia, macrocephaly, large fontanel, middle face hypoplasia, bulging eyes, nevus flammeus in the nose and eyelids, low nasal bridge, micrognathia, short neck and thorax, and an important shortening of arms, forearms, thighs and legs. Radiographic evaluation showed a great transverse diameter of the skull, thorax with short ribs and diminished vertebral bodies, shortening and deformity of the long bones of upper and lower limbs (with curved femora) and hypoplasia of the pelvis. These features confirmed the prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia. The patient died few days after birth due to respiratory insufficiency.

Comments: Fetal ultrasound is a non-invasive method capable of diagnosing several bone dysplasias, including the thanatophoric one. The intrauterine diagnosis allows the differential diagnosis of the condition as well as the genetic counseling for the family.

Key-words: thanatophoric dysplasia; dwarfism; congenital abnormalities; ultrasonics; prenatal diagnosis; genetic counseling.

Introdução

A displasia tanatofórica (*OMIM* 187600 e 187601)[1] é considerada a forma de condrodisplasia letal mais frequente. Apresenta uma incidência que varia de cerca de 1:33 mil a 1:50 mil nascidos vivos, não havendo predomínio por sexo[2,3], sendo uma forma de nanismo herdado de modo autossômico dominante[4,5]. Apesar de ter sido conceituada inicialmente por Maroteaux, em 1967, provavelmente o relato de caso mais antigo é o de Maygrier, descrito em 1898[4]. Atualmente, sabe-se que a doença ocorre devido a uma mutação no gene *FGFR3* (*Fibroblast Growth Factor Receptor-3*; *OMIM* 187600)[1], o mesmo associado à acondroplasia (*OMIM* 100800)[1], à hipocondroplasia (*OMIM* 146000)[1] e à síndrome de Crouzon com acantose nigricans (*OMIM* 612247)[1], entre outras condições. Caracteriza-se clinicamente por um quadro de macrocefalia, dismorfias faciais, tórax estreito com costelas curtas, micromelia com dobras de pele redundante nos membros, braquidactilia e hipotonia[6,7]. Langer *et al*[8] e Norman *et al*[9] subdividiram a displasia tanatofórica em tipo I e II, de acordo com os achados clínicos e radiológicos apresentados pelos pacientes.

O diagnóstico da displasia tanatofórica pode ser realizado tanto durante o período pré-natal como no perinatal[10]. Quando o diagnóstico é feito durante a gestação, há indicação para prevenir potenciais complicações na gravidez e fornecer suporte de vida para o neonato, que irá requerer inúmeros cuidados[11-13]. Apesar disso, são poucos os relatos descritos em nosso meio salientando a importância da identificação precoce dessa condição[4,11,12,14,15] (Tabela 1).

A seguir, relatamos o caso de um paciente com displasia tanatofórica, diagnosticada ainda no período pré-natal, por meio de ultrassonografia fetal. Os dados foram obtidos do

Tabela 1 - Achados ultrassonográficos de pacientes com displasia tanatofórica descritos, comparados aos do presente caso

	Gollop *et al*[11]	Fagundes *et al*[12]	Machado *et al*[15]	Noronha *et al*[14]	Utagawa *et al*[4]	Presente caso
Idade gestacional	23s	28s	34s	38,5s	3º trim	35s
Polidrâmnio	+	+	+	+	ND	+
Diâmetro biparietal*	64	10	ND	ND	ND	10,6
Circunferência cefálica*	23,7	ND	ND	ND	ND	35,5
Circunferência abdominal*	18,5	26,4	ND	ND	ND	27
Comprimento do fêmur*	2,6	2,7	ND	ND	ND	2,1
Macrocefalia	+	+	+	+	ND	+
Tórax hipoplásico	+	+	+	ND	ND	+
Micromelia de ossos longos	+	+	+	ND	+	+
Fêmur encurvado	+	ND	ND	ND	ND	ND
Diagnóstico US	Displasia tanatofórica	Displasia tanatofórica I	Displasia tanatofórica	Acondroplasia	ND	Displasia tanatofórica

US: ultrassom fetal; s: semanas; trim: trimestre; ND: não descrito; * dados descritos em cm.

seu prontuário médico, com posterior comparação com a literatura. Os pais assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para a publicação do artigo.

Descrição do caso

Trata-se de recém-nascido do sexo masculino, segundo filho de pais jovens, não consanguíneos e sem história familiar de doenças genéticas. A mãe, previamente hígida, não apresentou doenças agudas ou ameaça de aborto durante a gestação. Realizou pré-natal, não havendo história de uso de medicamentos teratogênicos, cigarro, álcool ou outras drogas. O ultrassom fetal, realizado com 35 semanas de gestação, mostrou polidrâmnio, proeminência frontal e desproporção entre o crânio e o tronco, com hipoplasia torácica e encurtamento dos ossos longos, achados indicativos de displasia tanatofórica (Figura 1 e Tabela 1).

A criança nasceu por parto cesáreo, com 38 semanas de idade gestacional. Ao nascimento, pesava 2770g (P10-25), media 38cm (<P3), possuía perímetro cefálico de 40cm (>P98) e perímetro torácico de 26,5cm (<P3). Apresentou Boletim de Apgar de dois no primeiro minuto e cinco no quinto minuto, necessitando de ventilação mecânica. Ao exame físico, observou-se hipotonia, afastamento dos ossos parietais, fontanelas amplas, hipoplasia de face média, olhos protrusos, hemangioma plano no nariz e nas pálpebras, nariz em sela, narinas antevertidas, micrognatia, pescoço curto, tórax estreito com mamilos invertidos, encurtamento importante de braços, antebraços, coxas e pernas, mãos pequenas com dedos curtos e pregas palmares únicas, além de pregas plantares bem marcadas entre o primeiro e o segundo dedos de ambos os pés (Figura 2).

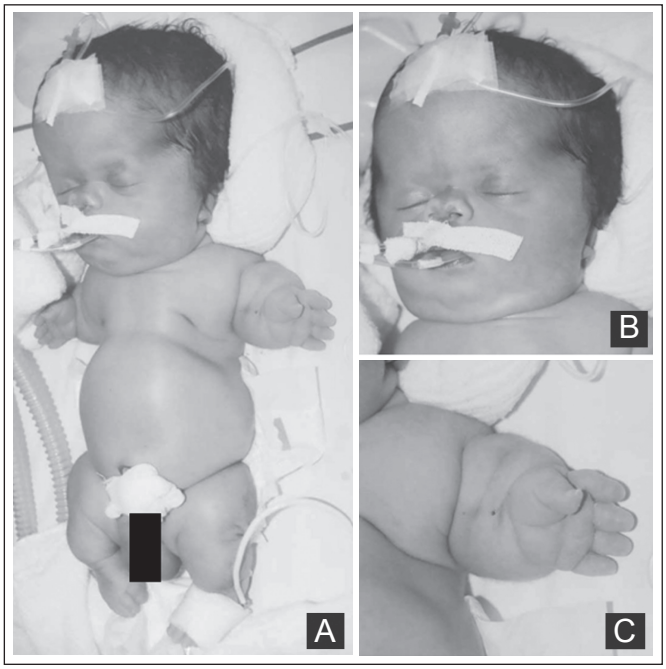


Figura 2 - Imagens do paciente logo após o nascimento. Notar a macrocefalia (A e B), o tórax curto e estreito (C) e o encurtamento importante dos membros (A e C)

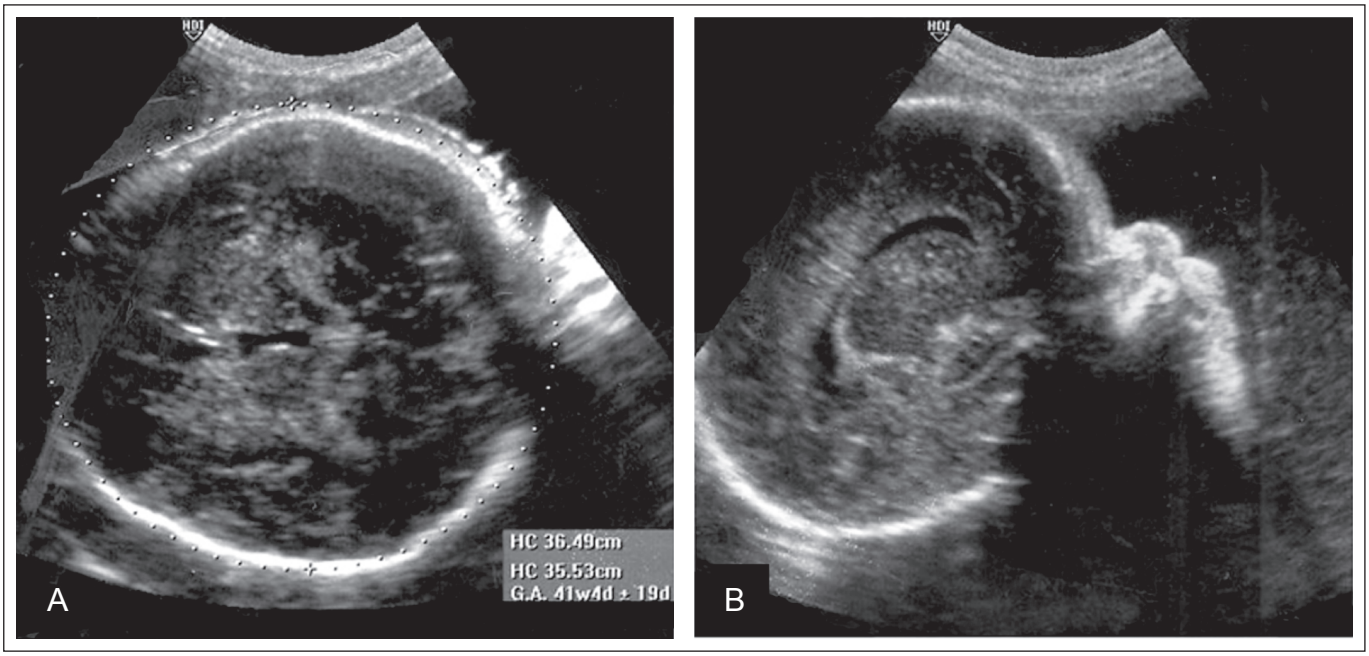


Figura 1 - Ultrassom fetal do paciente mostrando o perfil da face (A) e um corte sagital (A) e transversal do crânio (B). Notar a desproporção entre o crânio e a face.

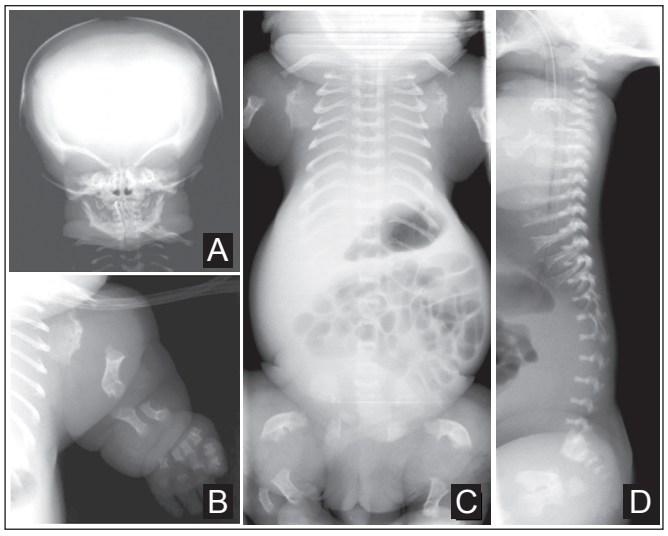


Figura 3 - Radiografias mostrando o crânio com aumento do seu diâmetro transverso (A), encurtamento dos ossos longos dos membros superiores (B), tórax com costelas curtas e corpos vertebrais pequenos (C e D) e importante deformidade dos ossos longos dos membros inferiores (C)

A avaliação radiográfica mostrou crânio com grande diâmetro transverso, face com dimensões reduzidas, tórax de menor amplitude e com costelas curtas, corpos vertebrais reduzidos (platispondilia) com amplos espaços intervertebrais, importante encurtamento e deformidade dos ossos longos dos membros superiores e inferiores (os fêmures eram curvos) e hipoplasia da bacia (Figura 3). A soma dos achados clínicos e radiológicos confirmou o diagnóstico gestacional de displasia tanatofórica. O paciente evoluiu para o óbito poucos dias após o nascimento devido à insuficiência respiratória. A necrópsia não foi realizada.

Discussão

A displasia tanatofórica é uma forma letal de nanismo, em que o óbito usualmente ocorre no período perinatal devido à insuficiência respiratória[4,6,14,16], como aconteceu com o paciente aqui descrito. É uma doença potencialmente diagnosticada durante a gestação[17], sendo que, no presente caso, as características verificadas no ultrassom fetal possibilitaram o seu reconhecimento.

De acordo com a literatura, alguns dos achados podem ser encontrados precocemente, ainda no primeiro trimestre, como o encurtamento de ossos longos[7,17,18] e o aumento da translucência nucal (provavelmente resultante da compressão do fluxo vascular devido ao tórax estreito). Este último, inclusive, pode ser a única anormalidade encontrada nesse período gestacional[5]. Por sua vez, alterações ultrassonográficas identificadas no segundo e terceiro trimestres de gravidez incluem: polidrâmnio, deficiência de crescimento com comprimento dos membros abaixo do percentil 5, crânio em forma de folha de trevo e/ou macrocefalia relativa, ventriculomegalia, encefalocele, cavidade torácica estreita com costelas curtas, platispondilia e fêmures encurvados[7,17,19] (Tabela 1). Mais recentemente, o uso da ultrassonografia tridimensional tem auxiliado a reconhecer os achados faciais da displasia tanatofórica[7]. Nos casos suspeitos ou nos quais existe dúvida, há ainda a possibilidade de realizar o diagnóstico molecular a partir de material obtido por amniocentese ou cordocentese[6,20].

Ao examinar o paciente, no momento do nascimento, observa-se usualmente hipotonia generalizada, macrocefalia, fontanela anterior ampla, bossa frontal, face achatada com olhos protrusos e ponte nasal baixa, tórax estreito com costelas curtas, abdome protuberante, marcado encurtamento dos membros (micromelia) com dobras de pele redundantes, mãos em tridente com braquidactilia e fêmures encurvados. O crânio em formato de folha de trevo pode também estar presente[5,7,17,21]. Por outro lado, os exames radiológicos usualmente evidenciam crânio em formato de folha de trevo, platispondilia, encurtamento rizomélico e irregularidade nas metáfises dos ossos longos, fêmures encurvados e anormalidades do sistema nervoso central, como malformações do lobo temporal, hidrocefalia, hipoplasia do tronco cerebral, alterações de migração neuronal e forame magno pequeno com consequente compressão do tronco cerebral[7,17,21].

Langer *et al*[8] e Norman *et al*[9] subdividiram a displasia tanatofórica em tipos I e II, com base nos achados clínicos e radiológicos. No tipo I, a micromelia com fêmures curtos e encurvados (com a aparência característica de receptor de telefone) é característica, sendo raro o crânio em formato de folha de trevo. O tipo II, por sua vez, apresenta micromelia com fêmures retilíneos e relativamente longos, sendo que o crânio em forma de folha de trevo está sempre presente. Portanto, em conformidade com os achados do ultrassom fetal, bem como com as características clínicas e radiológicas do nosso paciente, pode-se firmar o diagnóstico de displasia tanatofórica do tipo I.

Outras displasias ou doenças que acometem o esqueleto podem apresentar, durante o período fetal, achados ultrassonográficos similares aos da displasia tanatofórica. Contudo, alguns parâmetros podem auxiliar no diagnóstico diferencial, sendo eles a mineralização óssea, o número de dedos, a movimentação fetal, o comprimento torácico e a presença de

fraturas, curvaturas ósseas e outras anomalias associadas. Um achado considerado característico da displasia tanatofórica é o encurtamento dos ossos longos, sendo que a medida do fêmur pode auxiliar na diferenciação com outras osteocondrodisplasias. Nos fetos com displasia tanatofórica, o fêmur apresenta 40 a 70% do tamanho esperado para a idade gestacional. Na acondroplasia, principal diagnóstico diferencial, o encurtamento ósseo não é tão evidente. O comprimento do fêmur comumente está reduzido a 80% do esperado para a idade gestacional[22]. Além disso, o comprimento fetal e o tórax podem ser normais no segundo trimestre de gestação[23]. A acondrogênese, por sua vez, é a displasia esquelética em que o comprimento ósseo é mais severamente afetado. Na maioria dos casos, o fêmur tem comprimento menor do que 40% do esperado para a idade gestacional[22,24]. Outra característica é que a calcificação óssea é deficiente no crânio, nos corpos vertebrais e na pelve. Contudo, o tórax é estreito e curto e frequentemente existe polidrâmnio como na displasia tanatofórica[24]. Na hipofosfatasia, a desmineralização óssea e a ausência de calcificação do crânio são características, enquanto os membros apresentam encurtamento de leve a moderado. Pode haver também a presença de fraturas. Outras síndromes a serem consideradas no diagnóstico diferencial incluem a hipocondroplasia, a displasia campomélica, os quatro tipos de osteogênese imperfeita e as síndromes de costelas curtas e polidactilia[17] .

A importância do diagnóstico intra-útero da displasia tanatofórica reside no fato de que permite uma conduta mais adequada, pois auxilia no diagnóstico diferencial, por exemplo, com outras displasias ósseas, como a acondroplasia, que possui um bom prognóstico. Em países como o Brasil, onde o aborto não é legalizado, esse diagnóstico determina um manejo perinatal mais apropriado, visto que os bebês com displasia tanatofórica costumam apresentar insuficiência respiratória. Além disso, possibilita a indicação de apoio psicológico para os pais ainda durante a gestação, uma vez que a mortalidade é alta. Na literatura, existem relatos de crianças que sobreviveram alguns anos, mas que foram dependentes de ventilação mecânica, apresentaram importante déficit de crescimento e atraso de desenvolvimento, não chegando a atingir a idade reprodutiva[17]. Esses aspectos são importantes limitadores da qualidade de vida dos pacientes; por isso, existem questões éticas relacionadas à conduta clínica mais adequada para esse tipo de situação. Ribeiro, por exemplo, descreveu um caso de displasia tanatofórica diagnosticado após o parto, no qual a equipe, juntamente com a família e o Conselho de Ética do hospital, optou por não realizar suporte respiratório devido ao fato de o paciente ser portador de doença genética letal. A criança evolui de acordo com o curso natural da doença, falecendo aos 59 dias de vida por insuficiência respiratória[25].

Outro ponto importante relaciona-se ao aconselhamento genético, pois outras displasias ósseas, que fazem parte do diagnóstico diferencial com a displasia tanatofórica, como a hipofosfatasia e a acondrogênese, possuem diferentes padrões de herança e, consequentemente, riscos de recorrência que podem divergir. A displasia tanatofórica é uma doença autossômica dominante. Contudo, a maioria dos casos ocorre por mutação nova (*de novo*), ou seja, os pais do paciente não são afetados[26], existindo relato de algum efeito da idade paterna avançada[27]. Hyland *et al*[28] relataram o caso de uma paciente com displasia esquelética distinta da displasia tanatofórica e associada à hiperplasia epidérmica, portadora da mutação missense R248C em *FGFR3* em mosaico. O fenótipo atenuado apresentado por essa paciente poderia se dever aos diferentes níveis de mosaicismo para uma mutação idêntica em *FGFR3*. Como resultado de um presumido mosaicismo na linhagem germinativa materna, o filho gerado pode ser portador da mutação R248C em todas as suas células e, consequentemente, ser gravemente afetado, manifestando a displasia tanatofórica tipo I. Entretanto, esses casos são raros. O risco de recorrência para um casal de pais normais com uma criança com displasia tanatofórica é cerca de 2%[26].

A ultrassonografia fetal é um método não invasivo capaz de diagnosticar inúmeras displasias ósseas, incluindo a tanatofórica. Nos relatos brasileiros, a maioria dos diagnósticos ocorreu no terceiro trimestre de gestação, como no presente caso. Entretanto, estudos como o de Chen *et al* mostram que tal diagnóstico pode ser feito de forma mais precoce, ao final do primeiro trimestre de gravidez (entre 12 e 14 semanas de idade gestacional)[7]. O advento do ultrassom tridimensional, além de ampliar a capacidade de visualizar anormalidades estruturais no feto, permite uma tomada de decisões mais precoce. Por outro lado, nos fetos pequenos, achados como fêmures curvos ou em formato de receptor de telefone podem não ser proeminentes antes das 20 semanas de idade gestacional, dificultando o diagnóstico. Autores defendem, nesses casos, o uso de métodos diagnósticos complementares, como testes genéticos moleculares[7]. Entretanto, no momento, estes não são facilmente disponíveis em nosso meio. Além disso, para alguns casos, existe a necessidade de se realizar mais de um tipo de análise[16].

Portanto, considerando-se os exames atualmente realizados no Brasil, especialmente aqueles disponibilizados

pelo Sistema Único de Saúde, vale ressaltar a importância do ultrassom fetal na rotina do pré-natal. Quando realizado por profissionais experientes e com bons equipamentos, o exame consegue detectar uma série de anormalidades fetais, o que permite a escolha do manejo mais adequado para cada caso.

Referências bibliográficas

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM) [homepage on the Internet]. Baltimore e Bethesda: BeMcKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine; 2000.[cited 2010 Jan 19]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/.
2. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet 1986;23:328-32.
3. Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH *et al*. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. Am J Med Genet A 2008;146A:2385-9.
4. Utagawa CY, Diniz EM, Ceccon ME, Nery ES, Lefort S, Anaisse MW *et al*. Displasia tanatofórica. Pediatria (São Paulo) 1996;18:152-4.
5. De Biasio P, Ichim IB, Scarso E, Baldi M, Barban A, Venturini PL. Thanatophoric dysplasia type I presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. Prenat Diagn 2005;25:426-28.
6. De Biasio P, Prefumo F, Baffico M, Baldi M, Priolo M, Lerone M *et al*. Sonographic and molecular diagnosis of thanatophoric dysplasia type I at 18 weeks of gestation. Prenat Diagn 2000;20:835-7.
7. 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;21:89-95.
8. 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;3:167-79.
9. Norman AM, Rimmer S, Landy S, Donnai D. Thanatophoric dysplasia of the straight-bone type (type 2). Clin Dysmorphol 1992;1:115-20.
10. Wong HS, Kidd A, Zuccollo J, Tuohy J, Strand L, Tait J *et al*. A case of thanatophoric dysplasia: the early prenatal 2D and 3D sonographic findings and molecular confirmation of diagnosis. Fetal Diagn Ther 2008;24:71-3.
11. Gollop TR, Vaz DC, Hauschild D, Bertonazzi AM. Displasia tanatofórica: diagnóstico pré-natal pela ultra-sonografia e conduta. Rev Ginecol Obstet 1991;2:44-8.
12. Fagundes ML, Pitaki GB, Bertoldi A, Melo CF. Nanismo tanatofórico: diagnóstico ultrassonográfico. Rev Bras Ginecol Obstet 1993;15:148-50.
13. Kölble N, Sobetzko D, Ersch J, Stallmach T, Eich G, Huch R *et al*. Diagnosis of skeletal dysplasia by multidisciplinary assessment: a report of two cases of thanatophoric dysplasia. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:92-8.
14. Noronha L, Prevedello LM, Maggio EM, Serapiao MJ, Torres LF. Thanatophoric dysplasia: report of 2 cases with neuropathological study. Arq Neuropsiquiatr 2002;60:133-7.
15. Machado LE, Bonilla-Musoles F, Osborne NG. Thanatophoric dysplasia. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:85-6.
16. Wilcox WR, Tavormina PL, Krakow D, Kitoh H, Lachman RS, Wasmuth JJ *et al*. Molecular, radiologic, and histopathologic correlations in thanatophoric dysplasia. Am J Med Genet 1998;78:274-81.
17. Schild RL, Hunt GH, Moore J, Davies H, Horwell DH. Antenatal sonographic diagnosis of thanatophoric dysplasia: a report of three cases and a review of the literature with special emphasis on the differential diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;8:62-7.
18. Sawai H, Komori S, Ida A, Henmi T, Bessho T, Koyama K. Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia by mutational analysis of the fibroblast growth factor receptor 3 gene and a proposed correction of previously published PCR results. Prenat Diagn 1999;19:21-4.
19. Li D, Liao C, Ma X, Li Q, Tang X. Thanatophoric dysplasia type 2 with encephalocele during the second trimester. Am J Med Genet A 2006;140:1476-7.
20. Sahinoglu Z, Uludogan M, Gurbuz A, Karateke A. Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia in the second trimester: ultrasonography and other diagnostic modalities. Arch Gynecol Obstet 2003;269:57-61.
21. Passos-Bueno MR, Wilcox WR, Jabs EW, Sertié AL, Alonso LG, Kitoh H. Clinical spectrum of fibroblast growth factor receptor mutations. Hum Mutat 1999;14:115-25.
22. Goncalves L, Jeanty P. Fetal biometry of skeletal dysplasias: a multicentric study. J Ultrasound Med 1994;13:767-75.
23. Kassanos D, Botsis D, Katassos T, Panayotopoylos N, Zourlas P. Prenatal sonographic diagnosis of thanatophoric dwarfism. Int J Gynaecol Obstet 1991;34:373-6.
24. Turner GM, Twining P. The antenatal diagnosis of skeletal dysplasias: a simplified approach. BMUS Bull 1994;11:32-8.
25. Ribeiro EM. Displasia tanatofórica. Pediatria (São Paulo) 2004;26:120-3.
26. Martínez-Frías ML, Ramos-Arroyo MA, Salvador J. Thanatophoric dysplasia: an autosomal dominant condition? Am J Med Genet 1988;31:815-20.
27. Lemyre E, Azouz EM, Teebi AS, Glanc P, Chen MF. Bone dysplasia series. Achondroplasia, hypochondroplasia and thanatophoric dysplasia: review and update. Can Assoc Radiol J 1999;50:185-97.
28. Hyland VJ, Robertson SP, Flanagan S, Savarirayan R, Roscioli T, Masel J *et al*. Somatic and germline mosaicism for a R248C missense mutation in FGFR3, resulting in a skeletal dysplasia distinct from thanatophoric dysplasia. Am J Med Genet A 2003;120A:157-68.