

Displasia tanatofórica tipo II, una entidad congénita inusual. Reporte de caso

Thanatophoric dysplasia type 2, an unusual congenital disease - Case Report

Julieth Bibiana Espinel-Porras¹; Laura Camila Cáceres-Delgado²

¹ Médica. Universidad de Santander. Clínica Girón. Girón. Santander. Colombia. Correo electrónico: bibiespinel24@gmail.com.

² Médica. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Recibido: 24 de junio del 2021 - Aceptado: 28 de marzo del 2022

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

La displasia tanatofórica es un defecto congénito inusual y esporádico cuyo desenlace es la muerte intrauterina o pocos días después del nacimiento. Su aparición se ha descrito en 0,2-0,5 casos de cada 10.000 nacidos vivos, y depende de la mutación del receptor del factor de crecimiento fibroblasto-3. Cuenta con dos presentaciones clínicas: tipo I y tipo II; esta última es menos frecuente y se caracteriza por el hallazgo de cráneo en hoja de trébol y micromelia con fémures rectos. A continuación, se presenta el caso de una joven múltipara con hallazgo en la primera ecografía del embarazo de feto con acortamiento general de las extremidades y disminución de la osificación general, sugestiva de displasia tanatofórica tipo II, que resultó en la interrupción voluntaria del embarazo. El diagnóstico temprano en la gestación es importante para orientar la práctica médica con base en el mal pronóstico del padecimiento de esta patología.

Palabras clave: Displasia tanatofórica. Osteocondrodisplasias. Anomalías congénitas. Embarazo. Diagnóstico prenatal.

¿Cómo citar este artículo? Espinel-Porras JB, Cáceres-Delgado LC. Displasia tanatofórica tipo II, una entidad congénita inusual. Reporte de Caso. MÉD.UIS.2022;35(2): 73-80.

DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v35n2-2022007>

Abstract

Thanatophoric dysplasia is an unusual and sporadic congenital defect whose outcome is intrauterine death or a few days after birth. Its appearance has been described in 0.2-0.5 cases of every 10,000 live births and depends on the mutation of the fibroblast growth factor receptor-3. It exhibits two clinical presentations, of these, the so-called type II is less frequent and is characterized by the finding of a cloverleaf skull and micromelia with straight femurs. The following is the case of a young multiparous pregnant woman with a finding in her first ultrasound of fetus pregnancy with general shortening of the limbs and decreased general ossification, suggestive of thanatophoric dysplasia type II, which resulted in the voluntary termination of pregnancy. Early diagnosis in pregnancy is important in order to guide medical practice based on the poor prognosis of suffering from this pathology.

Keywords: Thanatophoric Dysplasia. Osteochondrodysplasias. Congenital Abnormalities. Pregnancy. Prenatal Diagnosis.

Introducción

Las displasias músculo esqueléticas son alteraciones en el desarrollo del tejido óseo y/o cartilaginoso, con un comportamiento genéticamente heterogéneo¹. El consenso del Comité de Nosología de la Sociedad Internacional de la Displasia Esquelética ha descrito 461 tipos diferentes de esta enfermedad, clasificados en 42 grupos según fenotipos clínicos, criterios radiográficos y/o moleculares, con variantes patogénicas que pueden afectar cerca de 437 genes diferentes^{2,3}.

La displasia tanatofórica (DT) pertenece al grupo de las condrodismplasias debidas a la mutación del factor de crecimiento fibroblasto-3 (FGFR3), en el cromosoma 4p16.3, con un patrón de herencia autosómico dominante. Las displasias tanatofóricas tipo I (DTI) y tipo II (DTII) son sus principales variaciones alélicas y fenotípicas^{2,3}. En general, se encuentra presente en 0,2 a 0,5 casos por cada 10 000 nacidos vivos; de estos, se estima que el 20 % de la totalidad de los casos se deben a DTII^{4, 5, 6, 7}, cuya incidencia se describe en 1 caso por cada 20 000–40 000 nacidos vivos y muertos o en 1 caso por cada 33 000-47 000 nacidos vivos en el mundo⁶. En Colombia, se desconoce su prevalencia, sin embargo, las displasias esqueléticas son poco frecuentes, pues se han encontrado presentes en 4,4 casos por cada 10 000 nacidos en regiones como Risaralda, Colombia⁸.

La DT es una patología considerada incompatible con la vida extrauterina, debido a que los defectos ocasionados durante la formación osteocondromuscular intrauterina producen insuficiencia cerebral o respiratoria^{9, 10, 11}; entre estos, la DTI se caracteriza fenotípicamente por el aumento

global del tamaño craneal (mayor del percentil 90), displasia del lóbulo cerebral temporal, megalencefalia, ventriculomegalia, holoprosencefalia, disgenesia del cuerpo caloso, hipoplasia del tronco encefálico, malformaciones del desarrollo cortical, hipoplasia medio facial, puente nasal plano, hipoplasia pulmonar o tórax estrecho, ensanchamiento metafisario y micromelia con fémures cortos y arqueados. La suma de los hallazgos anteriores, junto con la presencia de craneosinostosis con afectación de las suturas metópica, coronal, sagital y lambdoideas que simulan un cráneo con aspecto de hoja de trébol, y a excepción de la presentación de huesos arqueados, la presentación de huesos cortos y rectos, permite distinguir característicamente la DTII. Adicionalmente, ambas presentaciones pueden cursar con la presencia de polihidramnios⁸.

El hallazgo en su totalidad de estas alteraciones fenotípicas mencionadas mediante ultrasonografía (USG) o resonancia magnética fetal, y de forma característica el hallazgo de cráneo en trébol y las extremidades cortas y rectas, permite realizar el diagnóstico de DTII en el segundo o tercer trimestre del embarazo, en un 70 % de los casos, y amerita estudio y manejo interdisciplinario por ginecología, perinatología, genética, psicología, entre otros^{11, 12, 13, 14}.

Diagnósticos más precisos se podrían realizar mediante la tomografía computarizada helicoidal con reconstrucción tridimensional¹² o el análisis genético molecular no invasivo del gen FGFR3, mediante técnicas como la amplificación basada en PCR o la secuenciación de nueva generación; esta última, de forma costo efectiva e incluida en el Plan de Beneficios de Salud de Colombia, permite la lectura de millones de secuencias de ADN de forma masiva y paralela en un menor lapso de tiempo¹², lo cual evidencia,

particularmente en esta entidad, mutaciones en la sustitución del aminoácido cisteína por arginina en la posición 248 de la proteína “Arg248Cys” en DTI, y en DTII se ha descrito la mutación en la sustitución de lisina por el ácido glutámico en la posición 650 de la proteína “Lys650Glu” del gen FGFR3^{13,14}.

El objetivo de este artículo es evidenciar el caso de una displasia tanatofórica tipo II en nuestro medio y, con este, reconocer las ayudas diagnósticas, pronóstico y alternativas terapéuticas que tienen las gestantes, así como aportar un registro que ayude a estimar la incidencia de esta inusual enfermedad en el país.

Presentación del caso

Paciente de 19 años G3P1C1V2, migrante, con reciente estadía en Colombia, pareja estable de 22 años, ama de casa, tipo de sangre O, Rh positivo, con antecedente de cesárea previa hace dos años por ruptura prematura de membranas a los 7 meses; niega consumo de medicamentos, alcohol, tabaco u otras sustancias psicoactivas; sin antecedentes familiares de malformaciones u otros de importancia.

Consulta a hospital de primer nivel para iniciar sus controles prenatales una semana después de conocer estado de embarazo confirmado por USG básica de segundo trimestre, por lo cual se estima al momento de la consulta con edad gestacional de 20 semanas y 4 días; esta describe presencia de feto en presentación podálico, longitudinal, dorso izquierdo, placenta grado I, índice de líquido amniótico: 13,6 cc, acortamiento general de las extremidades y disminución de la osificación general, que concluye en displasia músculo esquelética a estudio y se sugiere valoración por perinatología. Al examen físico se documenta sobrepeso con índice de masa corporal de 28,52 kg/m², sin otras alteraciones. Por lo anterior, se dieron recomendaciones sobre cuidado del embarazo y se ordenó inicio de micronutrientes esenciales del embarazo, ordenes de vacunación, perfil STORCH, y se derivó a hospital de tercer nivel para ser valorada por el servicio de ginecología y medicina materno fetal.

En tercer nivel toman USG de detalle anatómico que evidenció embarazo por biometría fetal para 17 semanas y 5 días creciendo en percentil menor de 1, placenta corporal anterior, cordón con inserción de 3 vasos y líquido amniótico de aspecto normal; a

nivel de sistema nervioso central se evidenció cráneo en trébol con prominencia frontal, cierre de sutura metópica, disgenesia del cuerpo caloso, hueso nasal hipoplásico, retrognatia, tórax hipoplásico con hipoplasia pulmonar; micropene y evidencia de acortamiento generalizado de las extremidades de apariencia recta (micromelia) (Figura 1); estos hallazgos se consideran compatibles con DTII y RCIU severo.

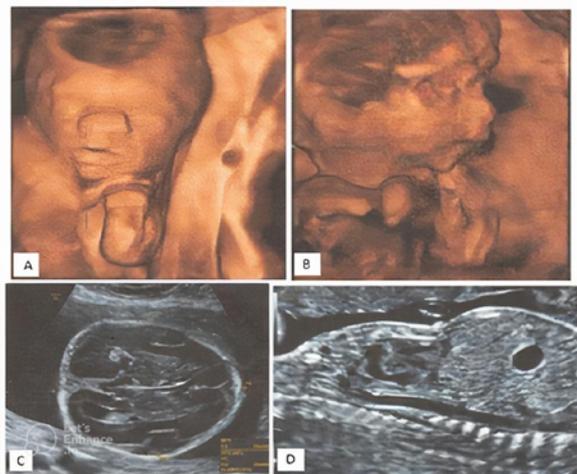


Figura 1.

A-B. Se evidencia a nivel central el hallazgo de cráneo en trébol con prominencia frontal, hueso nasal hipoplásico, retrognatia y acortamiento generalizado de las extremidades de apariencia recta.

C. Se evidencia cierre de sutura metópica, disgenesia del cuerpo caloso.

D. Se evidencia tórax hipoplásico con hipoplasia pulmonar.

Fuente: autores.

Con el resultado anterior, y teniendo en cuenta el riesgo social de la paciente y su familia al ser migrante con pobre introspección del cuidado de su embarazo y dificultad en el acceso a los servicios de salud, el servicio de perinatología informa a la paciente que los hallazgos en el feto son incompatibles con la vida, por lo que le brindan la posibilidad de interrumpir de forma voluntaria el embarazo (IVE), bajo la Sentencia C-355 del 2006 de la corte constitucional de Colombia, a la cual la paciente accede en esta valoración, posterior a dialogar la situación con su pareja y familiares, por lo que decide autónoma y voluntariamente no continuar con demás exámenes ni ecografías de gestación actual.

La IVE se realizó el mismo día de la valoración por medicina materno fetal en el hospital de tercer nivel, recibió manejo intrahospitalario con misoprostol 200 mcg, una tableta vía oral y 200 mcg vía intravaginal cada 6 horas, con posterior legrado de la cavidad

uterina; se obtuvieron la placenta y restos ovulares, derivados a servicio de patología. Fue dada de alta con indicaciones de reclamar el resultado de patología y con programación de cita médica para valoración de planificación familiar con ginecología. Sin embargo, pese a la búsqueda, la muestra de patología fue extraviada, por lo que se desconoce el resultado de esta.

Discusión

Pese al inusual reporte de esta patología, por la limitante de la escasez de literatura médica y estudios epidemiológicos publicados^{16, 17, 18, 19, 20} y el patrón de herencia autosómico dominante, se conoce que la mayoría de los casos ocurren en personas sin antecedentes familiares de DT y en edades extremas maternas (alrededores de los 18 o 35 años)^{21, 22} y paternas (mayores de 40 años)^{10, 23}, como ocurrió en el caso de la paciente presentada y en casos como los reportados en Nicaragua y Chile^{17, 20}, con la diferencia de que en estos últimos la gestante contaba con edad avanzada^{17, 20}. Por el lado del padre, en el caso presentado no se contó con este factor de riesgo, ya que tenía 22 años. Muchos de los casos reportados en el mundo suceden durante el curso de la primera gestación, mientras que el caso presentado ocurrió durante la tercera gestación, lo cual lo hace menos común^{10, 13, 23} (Tabla 1).

En cuanto a las características fetales, se ha descrito predominio del doble de género masculino sobre femenino^{8, 13}, siendo evidente la predisposición en este caso, pero de forma comparativa en los casos descritos vemos igualdad en la presentación^{16, 17, 18, 19, 20} (Tabla 1).

Por lo general, el diagnóstico de DT es realizado por USG durante el segundo trimestre, dado que durante las semanas 18-24 de gestación la relación entre el líquido amniótico y el cuerpo fetal es óptima para que el ecografista pueda evidenciar y tipificar las alteraciones fenotípicas fetales, lo cual le otorga una adecuada sensibilidad¹³, como ocurrió en el presente caso y en los casos comparativos reportados en el mundo^{15, 16, 17, 18, 19}, los cuales fueron tamizados en una USG básica y posteriormente hallados en una

USG con biometría fetal o de detalle anatómico en la semana 17 de gestación. En algunos casos es posible identificar un acortamiento generalizado de las extremidades y un aumento de la translucencia nuchal en la ecografía de primer trimestre, sin embargo, dado el pequeño tamaño fetal, y considerando que la USG es un método de tamizaje operador dependiente, los estudios evidencian que su identificación puede estar limitada, por lo que su sensibilidad es reducida en comparación con la de segundo o tercer trimestre¹³.

Adicionalmente, la literatura describe que esta entidad también podría ser tamizada en exploraciones posteriores durante el tercer trimestre con la ayuda de la morfología esquelética fetal, la cual tendría utilidad en pacientes con pobre acceso a la salud que límite su oportuno ingreso al plan de control prenatal y por lo cual su primera ecografía obstétrica sea realizada durante el tercer trimestre^{1, 6, 14}.

El diagnóstico depende de los hallazgos fenotípicos de cada una de las clasificaciones de la DT en la USG. La DTII se caracteriza por presentar fémures rectos y frecuentemente un cráneo de hoja de trébol trilobal, sumado al acortamiento simétrico marcado de las extremidades con pliegues cutáneos redundantes, acortamiento de manos y pies, macrocefalia con protuberancia frontal, puente nasal deprimido, tórax pequeño, abdomen grande y protuberante y un tronco de longitud relativamente normal^{13, 14}, lo cual se encontró tanto en la USG de segundo trimestre de la paciente presentada como en el abordaje de los casos clínicos comparadores^{16, 17, 18, 19, 20} (Tabla 1).

En comparación, el caso de Taiwán fue el único con diagnóstico por ecografía de primer trimestre, con el hallazgo de aumento de la translucencia nuchal, que permitió sospechar posible aneuploidía¹⁹, pues en múltiples estudios se ha relacionado el aumento de la translucencia nuchal con displasias esqueléticas, entre ellas la DT^{24, 25, 26}. El caso presentado no pudo ser diagnosticado en primer trimestre, ya que la madre cursó con su primer control prenatal de forma tardía y no contaba con USG temprana, sin embargo, el diagnóstico se realizó al igual que en los demás casos mencionados de la manera óptima evidenciada por la literatura^{16, 17, 18, 19, 20}.

Tabla 1. Casos clínicos de displasia tanatofórica tipo 2 en los últimos 10 años.

| País y año de publicación | Taiwán, 2013 | Nicaragua, 2014 | Perú, 2016 | Taiwán, 2017 | Chile, 2018 | Colombia, 2021 |
|--|---|--|--|---|---|--|
| Características | | | | | | |
| Edad de gestante (Años) | 35 | 35 | 20 | 33 | Desconocida | 19 |
| Antecedentes familiares, personales de defectos congénitos | Niega | Niega | Niega | Niega | Linfoma Hodgkin, remisión completa hace 20 años | Niega |
| Antecedentes farmacológicos y toxicológicos | Niega | Niega ingesta de tóxicos o medicación contraindicada en la gestación | Niega | Niega | Niega | Niega ingesta de tóxicos, medicación contraindicada en la gestación |
| Edad de la pareja (años) | 37 | Desconocida | Desconocida | 32 | Desconocida | 22 |
| Número de gestaciones | 1 | 3 | 1 | 3 | 3 | 3 |
| "Edad gestacional de sospecha diagnóstica de defecto congénito (semanas)" | 18 | 20 | 30 | 14 | 17 | 20 |
| Sexo del Feto | Femenino | Femenino | Masculino | Femenino | Masculino | Masculino |
| Hallazgos imagenológicos | "Cráneo en hoja de trébol, ventriculomegalia, tórax estrecho fémures rectos, micromelia, encefalocele" | "Cráneo en trébol. Ausencia de hueso nasal. Micrognatia. Deformidad a nivel de columna vertebral. Micromelia de 4 extremidades. Falanges de extremidades superiores e inferiores hipoplásicas" | "Macrocefalia. Cráneo en forma de trébol. Aplanamiento nasal. Tórax estrecho. Costillas cortas. Abdomen protuberante. Fémur corto" | En semana 14: aumento de translucencia nucal e hidrancia. En semana 25: macrocefalia, Protuberancia frontal, puente nasal deprimido, cráneo en hoja de trébol, cerebelo aumentado, cisterna magna agrandada, extremidades cortas y rectas | "Macrocráneo. Prominencia frontal. Ventriculomegalia. Exoftalmos. Cráneo en trébol. Tórax estrecho. Micromelia de extremidades" | "Cráneo en trébol. Prominencia frontal. Cierre de sutura metópica, Disgenesia del cuerpo calloso. Hueso nasal hipoplásico. Retrognatia. Tórax hipoplásico. Hipoplasia pulmonar. Micropene. Micromelia" |
| Evolución y manejo | La amniocentesis reveló un cariotipo de 46 XX. Una prueba de ADN para el gen FGFR3 reveló mutación en el gen FGFR3, Lys650Glu (K650E) | "Ruptura prematura de membranas, presentación pélvica. Trabajo de parto pretérmino a las 36 semanas" | Trabajo de parto pretérmino a las 31 semanas. Apgar 2 al minuto y 5 a los 5 minutos. Requirió manejo en UCI con soporte ventilatorio | Amniocentesis a las 25 semanas con cariotipo 46XX. Análisis del ADN describe mutación K650E en FGFR3 y displasia tanatofórica 2 | Trabajo de parto pretérmino a las 33 semanas 3/7 días, por macrocefalia requirió cesárea de emergencia. Apgar al minuto de 1 | Recibió asesoría por el servicio de perinatología y decide interrumpir el embarazo |
| Estado fetal | Se realizó interrupción voluntaria del embarazo a las 21 semanas | Muerte perinatal por dificultad respiratoria | Muerte perinatal a los 7 días por insuficiencia respiratoria | Se realizó la interrupción voluntaria del embarazo | Muerte perinatal a los 20 minutos de nacido | Se realizó interrupción voluntaria del embarazo a las 20 semanas |

Fuente: autores.

Posteriormente, el diagnóstico puede ser confirmado mediante histopatología, biopsia o análisis genético; sin embargo, en este caso no pudo confirmarse, pues la muestra fue extraviada en el laboratorio pese a los esfuerzos de búsqueda de la misma, lo que constituyó una limitante para la confirmación del diagnóstico del presente caso. En el caso de Taiwán¹⁹ sí se pudo confirmar dicho diagnóstico mediante análisis genético molecular del gen FGFR3, a través de amniocentesis con muestra para hibridación fluorescente *in situ* o técnica FISH y cariotipo fetal^{15, 27, 28}.

Pese a la consideración anterior, por los hallazgos en la USG del caso presentado, no se consideraron como posibles diagnósticos otras condrodisplasias como la DTI, acondroplasia homocigótica, la acondrogenia tipo 2, el síndrome de SADDAN, las displasias esqueléticas platispondílicas, la displasia campomélica o la displasia dissegmentaria tipo Silverman-Handmaker, dado que ninguna de las anteriores cuenta con el hallazgo característico de la DTII del cráneo en trébol y el acortamiento generalizado de las extremidades de apariencia rectas, sumado a las alteraciones neurológicas y pulmonares descritas; además, entre los hallazgos no se describieron anomalías escapulares ni en los huesos ilíacos, lordosis, cifosis, química sanguínea alterada, entre otras²⁹.

Dada la letalidad de la DTII por la maduración prematura de las estructuras óseas y los consecuentes desenlaces mencionados, su pronóstico es considerado malo^{29, 30, 31}, por lo tanto, entre las alternativas terapéuticas para diciembre del 2020 se encontraba la IVE. En Colombia, la Corte Constitucional emitió la sentencia C-355 de 2006 mediante la cual despenalizó el aborto en tres condiciones: cuando pelagra la vida o la salud de la madre, cuando se presenta malformación del feto incompatible con la vida o cuando el embarazo es producto de abuso, violación, incesto, transferencia de óvulo o inseminación no consentida^{31, 32}. En el presente caso, la paciente recibió asesoría médica, y, a partir de la segunda de las causales mencionadas, se realizó procedimiento con previo consentimiento, sin complicaciones. En el contexto del grupo de trastornos FGFR3, la evidencia disponible afirma que la terapia para garantizar la vida posnatal para la DT sigue siendo muy poco probable en la actualidad¹⁴.

Conclusiones

La displasia tanatofórica tipo II es una de las patologías que destaca la importancia de la USG de primer trimestre, así como el seguimiento ecográfico durante la gestación, ya que permite considerar inicialmente su diagnóstico y, con base en su mal pronóstico, brindar alternativas terapéuticas a las gestantes que busquen mantener la salud materna y de su núcleo familiar.

Así mismo, es importante continuar con las campañas y la educación de forma pública y durante la consulta médica, con el fin de superar o mitigar las barreras económicas y políticas para que toda mujer en gestación o con deseo de la misma pueda asistir de forma oportuna a la consulta preconcepcional y consiguientes controles prenatales, para prevenir malformaciones fetales o enfermedades propias del embarazo que podrían poner en riesgo la vida de la madre o del feto a lo largo del embarazo.

Adicionalmente, se necesitan más estudios que abarquen con mayor fiabilidad la epidemiología de este trastorno de la gestación, en especial en nuestro país, dada la diferencia estimada entre la prevalencia regional y la cifra estimada en el mundo, encaminados a buscar factores de riesgo de peso relacionados, en busca de prevenir esta afección médica.

Conflictos de interés

Los autores de este manuscrito manifestamos no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. March of Dimes birth defects foundation White Plains [Internet]. New York: March of Dimes Birth Defects Foundation, 2006. March of Dimes: global report on birth defects, the hidden toll of dying and disabled children; 2006. Disponible en: <https://www.marchofdimes.org/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-full-report.pdf>
2. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Gen A*. 2019;179(12):2393-2419

3. Heath K, Sentchordi-Montané L. Displasias esqueléticas en endocrinología pediátrica: perspectiva clínica y genética. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2022;13(2):96-106
4. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet.* 1986;23(4):328-32.
5. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(5):1038-45.
6. DEFECTOS CONGÉNITOS COLOMBIA 2018 [Internet]. Colombia: INFORME DE EVENTO DEFECTOS CONGÉNITOS, COLOMBIA; 2018. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DEFECTOS%20CONG%C3%89NITOS_2018.pdf
7. Porras-Hurtado GL, León-Castañeda OM, Molano-Hurtado J, Quiceno SL, Pachajoa H, Montoya JJ. Prevalence of birth defects in Risaralda, 2010-2013. *Biomedica.* 2016;36(4):556.
8. Wainwright H. Thanatophoric dysplasia: A review. *S Afr Med J.* 2016;106(6 Suppl 1): S50-3.
9. Goriely A, Wilkie AOM. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet.* 2012; 90(2):175-200. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22325359/>
10. Wang DC, Shannon P, Toi A, Chitayat D, Mohan U, Barkova E, et al. Temporal lobe dysplasia: a characteristic sonographic finding in thanatophoric dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(5):588-94.
11. Gilligan LA, Calvo-Garcia MA, Weaver KN, Kline-Fath BM. Fetal magnetic resonance imaging of skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol.* 2020;50(2):224-33.
12. 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.
13. Martínez ML, Egüés X, Puras A, Hualde J, de Frutos CA, Bermejo E, et al. Thanatophoric dysplasia type II with encephalocele and semilobar holoprosencephaly: Insights into its pathogenesis. *Am J Med Genet Part A.* 2010;155(1):197-202.
14. Rubio S, Pacheco RA, Gómez AM, Perdomo S, García R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Univ Med.* 2020;61(2):1-15.
15. Chen CP, Chang TY, Lin MH, Chern SR, Su JW, Wang W. Rapid detection of K650E mutation in FGFR3 using uncultured amniocytes in a pregnancy affected with fetal cloverleaf skull, occipital pseudoencephalocele, ventriculomegaly, straight short femurs, and thanatophoric dysplasia type II. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(3):420-425.
16. Sharma M, Jyoti, Jain R, Devendra. Thanatophoric Dysplasia: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):QD01-QD03.
17. Lacunza RO, Jiménez ML. Valoración ecográfica fetal en displasia esquelética, a propósito de un caso de displasia tanatofórica. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2016;62(2):247-250.
18. Yuvaraj MF, Sankaran PK, Raghunath G, Begum Z, Kumaresan KM. Thanatophoric Dysplasia; a Rare Case Report on a Congenital Anomaly. *Int J Pediatr.* 2017;5(1):4227-4231.
19. Fuentes F, Oliva E, Clavelle R, Doren A, De la Fuente G. Displasias esqueléticas: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2018;83(1):80-85.
20. Harris BS, Bishop KC, Kemeny HR, Walker JS, Rhee E, Kuller JA. Risk Factors for Birth Defects. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(2):123-135.
21. Nazer H, Cifuentes L, Águila A, Ureta P, Bello MP, Correa F, et al. Edad materna y malformaciones congénitas. Un registro de 35 años. 1970-2005. *Rev Méd Chile.* 2007;135(11):1463-1469.
22. Urhoj DK, Mortensen LH, Nybo AM. Advanced Paternal Age and Risk of Musculoskeletal Congenital Anomalies in Offspring. *Birth Defects Res B.* 2015;104(6):273-280.
23. Miller E, Blaser S, Shannon P, Widjaja, E. Brain and bone abnormalities of thanatophoric dwarfism. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(1):48-51.
24. Zhen L, Pan M, Han J, Yang X, Liao C, Li DZ. Increased first-trimester nuchal translucency associated with thanatophoric dysplasia type 1. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(7):685-7.
25. Ngo C, Viot G, Aubry MC, 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):221-6.
26. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(2):157-63.
27. Jung M, Park SH. Genetically confirmed thanatophoric dysplasia with fibroblast growth factor receptor 3 mutation. *Exp Mol Pathol.* 2017;102(2):290-295.

28. Reece E, Hobbins J. Obstetricia clínica. 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2010.
29. Faye-Petersen OM, Knisely AS. Neural arch stenosis and spinal cord injury in thanatophoric dysplasia. *Am J Dis Child*. 1991;145(1):87-9.
30. Baker KM, Olson DS, Harding CO, Pauli RM. Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type 1. *Am J Med Genet*. 1997;70(4):427-36.
31. National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448166/>
32. Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social. Interrupción voluntaria del embarazo (IVE); [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/Paginas/Derechos-en-salud-sexual-y-reproductiva.aspx>