

DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DAS DISPLASIAS ÓSSEAS

PRENATAL DIAGNOSIS OF SKELETAL DYSPLASIAS

JÚLIO CÉSAR DE FARIA COUTO

RESUMO

As displasias ósseas representam um grupo de alterações do desenvolvimento ósteo-cartilaginoso, podendo ocasionar alterações estruturais letais intra-útero ou logo após o nascimento. A avaliação pré-natal é complexa, sendo o diagnóstico primário realizado pelo ultra-sonografista. Os principais parâmetros a serem avaliados para se estabelecer o diagnóstico pré-natal das displasias ósseas são: o grau e a desproporção do encurtamento ósseo, relações biométricas, estudo do tórax fetal, características dismórficas, morfologia de ossos longos, mineralização óssea, volume de líquido amniótico e idade gestacional no momento do diagnóstico. O nanismo tanatofórico, a acondrogênese, a osteogênese imperfeita e a acondroplasia são os tipos mais frequentes de displasia óssea. As dificuldades do diagnóstico pré-natal dessas doenças impõe a necessidade de uma avaliação multidisciplinar para melhor diagnóstico e conduta em cada caso. Mesmo que não se chegue a um diagnóstico preciso, é fundamental que a avaliação do prognóstico fetal seja estimada.

PALAVRAS-CHAVE: displasia óssea, diagnóstico pré-natal, prognóstico fetal

ABSTRACT

The skeletal dysplasias are a group of developmental disorders osteocartilaginous, and may cause structural changes lethal in utero or shortly after birth. The prenatal evaluation is complex, being the primary diagnosis made by the ultrasound examination. The main parameters to be evaluated to establish the prenatal diagnosis of bone dysplasia are: the degree of disproportion and bone shortening, biometric relations, study of the fetal thorax, characteristic facial appearance, morphology of long bones, bone mineralization, amniotic fluid volume and gestational age. Dysplasia thanatophoric, achondrogenesis, osteogenesis imperfecta, and achondroplasia are the most frequent type of bone dysplasia. The difficulties of prenatal diagnosis of these diseases require the need for a multidisciplinary approach to better diagnosis and management of each case. Even though failure to reach an accurate diagnosis is essential that the evaluation of fetal prognosis is estimated.

KEY WORDS: skeletal dysplasias, prenatal diagnosis, fetal prognosis

INTRODUÇÃO

As displasias ósseas são um grupo de alterações generalizadas do desenvolvimento que afetam tanto os ossos quanto às cartilagens. São raras, com uma prevalência aproximada de 1/10.000 nascimentos e incluem mais de 175 doenças que possuem formas diversas de manifestação. A gravidade da doença varia desde alterações esqueléticas menores até condições que são letais intra-útero ou logo após o nascimento.

O diagnóstico pré-natal das displasias ósseas representa um desafio em função do grande número de doenças que cursam com tais displasias e pelos critérios diagnósticos utilizados sendo necessária a avaliação por uma equipe multidisciplinar. O diagnóstico primário normalmente é realizado inesperadamente durante a avaliação ultrassonográfica de rotina. O obstetra terá um papel fundamental na condução da gravidez e na programação do melhor momento para a interrupção da gestação, além da escolha da via de parto e do local adequado, de forma a proporcionar toda assistência necessária a este recém-nascido. O aconselhamento genético pós-natal é importante para auxiliar a família na classificação da patologia. Entretanto, devido à multiplicidade das características das displasias isso nem sempre é possível. Dentro deste aspecto também é fundamental a predição do risco de recorrência, uma vez que a maioria dessas doenças possuem transmissão hereditária.

As nove etapas para o diagnóstico pré-natal das displasias ósseas (Tabela 1)

FACULDADE DE MEDICINA DO VALE DO AÇO
CLÍNICAS ECCOS (BELO HORIZONTE) E
SÃO JUDAS TADEU (IPATINGA)

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
JÚLIO CÉSAR DE FARIA COUTO
RUA JEQUITIBÁ, 688
BAIRRO HORTO – IPATINGA – MG
CEP:35160-306

Tabela 1 – Nove etapas para o diagnóstico pré-natal das displasias ósseas

1 – Grau do encurtamento
2 – Encurtamento é proporcional
3 – Avaliar as relações biométricas
4 – Estudo do tórax
5 – Pesquisar outras alterações morfológicas
6 – Avaliar a forma dos ossos longos
7 – Estudo da mineralização óssea
8 – Avaliação do líquido amniótico
9 – Avaliar a idade gestacional de aparecimento do encurtamento

O diagnóstico pré-natal das displasias ósseas é um desafio. Normalmente a primeira suspeita ocorre pela medida do fêmur, que se encontra abaixo do esperado para a idade gestacional em questão.

O primeiro passo para avaliar um quadro de displasia óssea inicia-se pela biometria. É importante frisar que, devido à raridade das displasias ósseas, a maioria dos fetos com fêmur abaixo do percentil ⁵ serão normais. Entretanto, todos esses casos devem ser analisados com cuidado. Nos casos de displasia óssea diagnosticada no período pré-natal, a avaliação do grau de encurtamento ósseo é importante: quanto maior o grau de encurtamento, maior o risco de estarmos diante de uma displasia óssea.

O segundo passo é avaliar se o grau de encurtamento é proporcional. Na avaliação das displasias ósseas, a medida de todos os ossos longos é fundamental. Os ossos longos, bem como seus centros de ossificação, são identificados a partir de dez semanas de gestação. O osso é hiperecogênico e a cartilagem final é hipocogênica. A medida do fêmur não inclui a cartilagem epifisária. Nos membros inferiores, a tíbia é medial e a fíbula lateral. O comprimento do pé também deve ser avaliado. Sua medida é realizada entre o segundo dedo e o calcâneo. Nos membros superiores, o rádio é lateral a ulna e apresenta menor comprimento. As displasias ósseas são caracterizadas por um encurtamento desproporcional dos ossos longos. Os nanismos podem ser divididos em rizomélicos (quando há encurtamento apenas do úmero e fêmur), mesomélicos (quando o encurtamento acomete apenas a tíbia, fíbula, rádio e ulna) e micromélicos, no qual todos os ossos longos estão encurtados (Figuras 1 e 2).



Figura 1 - Nanismo micromélico em feto portador da Síndrome de Kozlowski mostrando redução no comprimento do rádio e da ulna (abaixo do percentil 3 para a idade gestacional)



Figura 2 - Nanismo micromélico em feto portador de nanismo tanatofórico mostrando redução acentuada no comprimento da tíbia e da fíbula (abaixo do percentil 3 para a idade gestacional)

O terceiro passo é a avaliação das várias relações biométricas fetais. Esses parâmetros são úteis para distinguir se o encurtamento ósseo é desproporcional em relação às medidas biométricas básicas e traz mais informações para auxiliar um diagnóstico específico. As circunferências cefálica, torácica e abdominal devem ser comparadas. Elas são geralmente equivalentes em fetos normais. Macrocrania é observada em diversas displasias, como nanismo tanatofórico (NT) e acondroplasia.

O quarto passo corresponde ao estudo do tórax. A anatomia do tórax deve ser avaliada com detalhe. Displasia torácica é uma característica comum em displasias letais, sendo encontrada em doenças como nanismo tanatofórico e acondroplasia homocigótica. A circunferência torácica deve ser medida no corte de quatro câmaras. Uma diminuição da sua medida sugere um estreitamento torácico e aumenta a possibilidade de estarmos diante de uma displasia óssea letal. Em um tórax pequeno, o coração pode ser visto ocupando mais de um terço da área torácica. O tórax também deve ser avaliado em corte longitudinal para estudo do seu contorno, quando se observa uma protuberância do abdome em relação ao tórax estreito (Figuras 3 e 4).

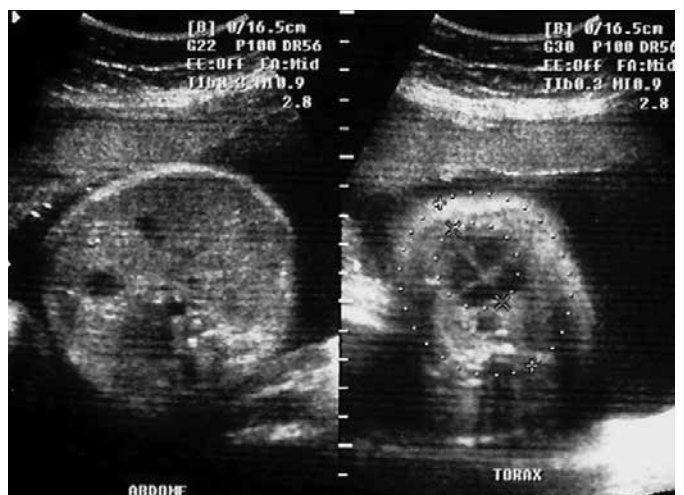


Figura 3 - Estreitamento torácico em feto portador de nanismo tanatofórico mostrando o coração ocupando cerca de 50% da área torácica



Figura 4 - Estreitamento torácico em feto portador de nanismo tanatofórico mostrando o abdome proeminente em relação ao tórax

O quinto passo consiste em avaliar a presença de outras características dismórficas nesses fetos. Um exame ultrassonográfico morfológico deve ser realizado com o objetivo de se estudar detalhadamente a anatomia fetal e avaliar com cuidado a presença de outras possíveis alterações morfológicas fetais.

O sexto passo consiste em avaliar a forma dos ossos longos. Encurvamento ósseo é característico de um grande número de displasias ósseas, incluindo displasia camptomélica, hipofosfatase, acondroplasia e osteogênese imperfeita tipos II e III. Encurvamentos anteriores do fêmur, tíbia e úmero são característicos da displasia camptomélica. Encurvamento do fêmur também é observado na acondroplasia. Osteogênese imperfeita é caracterizada por múltiplas fraturas que levam a uma angulação, deformação grave e encurtamentos ósseos (Figura 5).

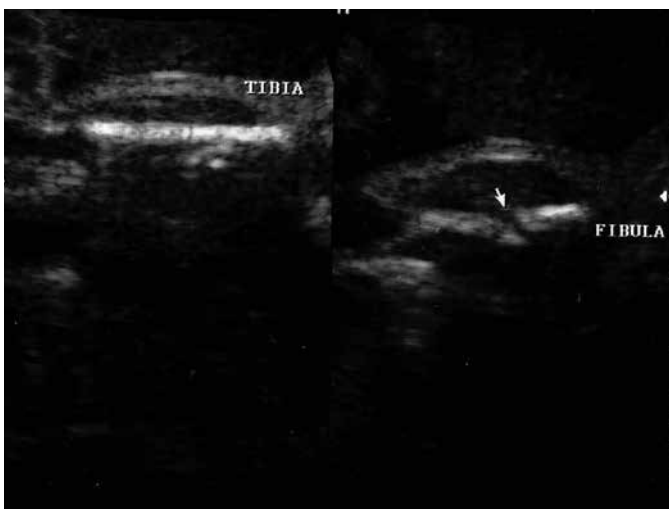


Figura 5 - Nanismo micromélico em feto portador da síndrome semelhante à osteogênese imperfeita devido ao uso de metotrexate pela mãe. A figura mostra uma fratura na fíbula esquerda

A avaliação da mineralização óssea é o sétimo passo. O crânio é o melhor local para esse estudo. A pouca mineralização facilita a identificação das estruturas intracranianas. Além disso, a deformação do crânio à compressão da sonda é o sinal clássico da baixa mineralização óssea (sinal da sonda positivo).

O estudo do volume de líquido amniótico é o oitavo passo. Polihidramnio é encontrado na maioria das displasias letais. Surge normalmente no terceiro trimestre e encontra-se relacionado à regurgitação de líquido pelo feto em consequência da compressão do esôfago pelo tórax displásico.

Por último, é importante avaliar a idade gestacional de aparecimento do encurtamento, uma vez que se trata de um importante indicador diagnóstico e prognóstico. Encurtamentos ósseos diagnosticados antes de vinte semanas de gestação são muito característicos de displasias letais.

CLASSIFICAÇÃO DAS DISPLASIAS ÓSSEAS

1) Letais

- Nanismo tanatofórico
- Acondrogênese
- Osteogênese imperfeita
- Síndrome costelas curtas-polidactilia
- Fibrocondrogênese
- Acondroplasia homozigótica

2) Não letais

- Acondroplasia heterozigótica
- Osteogênese imperfeita
- Condrosplasia punctata
- Displasia metatrópica
- Displasia torácica asfixiante de Jeune
- Displasia espondilo-epifisária congênita

As seguintes são comentadas as displasias ósseas mais frequentes, que representam cerca de 70% do total de displasias ósseas.

NANISMO TANATOFÓRICO

É a displasia letal mais comum diagnosticada no período pré-natal. Possui uma incidência de 1/6.000 a 1/10.000 nascimentos, representando até 50% das displasias letais.

As anomalias são evidentes sendo observadas uma desproporção acentuada entre o crânio e os membros. O tamanho do feto é de aproximadamente 40cm ao termo. O perímetro craniano é sempre superior que o percentil 90 para a idade gestacional, havendo saliência das bossas frontais. Os membros são extremamente curtos e encurvados. A sobrevivência mais longa já observada foi de 169 dias.

O nanismo tanatofórico (NT) apresenta uma grande heterogeneidade genética. Dois tipos podem ser identificados:

NT recessivo: ocorre de forma excepcional. É a explicação para os casos familiares.

NT dominante: ocasionada por uma neomutação dominante do gene *FGFR3*. Esse gene, descoberto em 1995, localiza-se no 4p16.3 e codifica a produção de uma proteína denominada tirosina quinase transmembrana, que atua como receptor para o fator de crescimento dos fibroblastos.

*O risco de recorrência para um casal com uma criança acometida de NT é de aproximadamente 2% para uma nova gestação. O encurtamento ósseo, caracterizado por uma micromelia acentuada, pode ser detectado a partir da 16ª semana

de gestação. No entanto, na maioria dos casos, o diagnóstico ultrassonográfico é realizado entre 20 e 22 semanas.

Os sinais ultrassonográficos incluem: (Tabela 2)

Tabela 2 – Características clínicas e ultra-sonográficas do nanismo tanatofórico

Clínica	Ultra-sonografia
• Micromelia grave	• Fêmur sempre inferior ao percentil 5
• Macrocrania	• Diâmetro biparietal superior ao percentil 90
• Tórax estreito	• Crânio em trevo
	• Diâmetro torácico diminuído
	• Estrutura cerebral normal
	• Circunferência abdominal em torno do percentil 50
	• Polihidramnio no 3º trimestre

Diâmetro biparietal superior ao percentil 90.

Circunferência abdominal normalmente no percentil 50. A aparência proeminente do abdome é devido ao estreitamento torácico.

- Diâmetro torácico diminuído

• Trata-se de um nanismo micromélico e o comprimento dos ossos longos é inferior ao percentil 5. Seu crescimento é muito lento e se estabiliza em torno de 22 semanas.

• Dessa forma, quanto avançada a idade gestacional, maior será a diferença entre o comprimento do fêmur encontrado e o fêmur esperado.

- Polihidramnio no 3º trimestre (70% dos casos)

• A morfologia fetal é normal. Esses fetos apresentam uma estrutura cerebral normal.

• Um tipo especial de craniostose, o “crânio em trevo”, é encontrado em 14% dos casos.

• O diagnóstico diferencial deve ser realizado, sobretudo, com a acondroplasia heterozigótica e a osteogênese imperfeita.

ACONDROGÊNESE

Possui uma incidência de 0,2/10.000 nascimentos, sendo classificada em duas formas:

Tipo I (Parenti-Fraccaro): forma mais rara e grave, na qual os ossos longos se encontram reduzidos e calcificados, com costelas delgadas, com múltiplas fraturas e diminuição da ecogenicidade óssea. A doença ocorre por mutação no gene DTDST situado no 5q31.34 que codifica uma proteína responsável pelo transporte transmembrana do sulfato. Nesses casos a mutação leva a uma atividade deficiente desta proteína, diminuindo a quantidade de sulfato transportado para o interior dos condrócitos e fibroblastos. Essa diminuição do sulfato intracelular leva à síntese de proteoglicanos subsulfatados, que passam então a compor a matriz da cartilagem. O que se tem observado é que a concentração de sulfato nesses casos chega a ser 20% do valor normal. Trata-se de uma doença autossômica recessiva.

Tipo II (Langer e Saldino): o nanismo é menos acentuado e os ossos longos são mais visíveis. É transmitida de forma autossômica dominante. Ocasionalmente por neomutações no gene do colágeno tipo II (COL2A2), situado no 12q12.13.

Os fetos portadores de acondrogênese apresentam um nanismo grave, caracterizado por uma micromelia acentuada, com a estatura de nascimento variando de 25 a 35cm. Os portadores apresentam um tórax em forma de “barril”, por diminuição no seu diâmetro crânio caudal, associado a uma macrocrania importante.

O diagnóstico pré-natal baseia-se na associação da desproporção cabeça tronco, que é evidente devido ao encurtamento acentuado dos membros e à macrocrania. O diagnóstico pré-natal pode ser realizado a partir de 17 semanas e os sinais ultrassonográficos incluem: (Tabela 3).

Tabela 3 – Características clínicas e ultra-sonográficas da acondrogênese

Clínica	Ultra-sonografia
• Micromelia grave	• Fêmur sempre inferior ao percentil 5
• Macrocrania	• Diâmetro biparietal superior ao percentil 90
• Tórax curto e largo	• Estrutura cerebral normal
	• Má visualização do contorno craniano
	• Circunferência abdominal em torno do percentil 50

- Estrutura cerebral normal

- Má visualização do contorno craniano

- DBP sempre superior ao percentil 90

- Fêmur sempre inferior ao percentil 5

- Circunferência abdominal normalmente no percentil 50.

- Tórax curto e largo

- Polihidramnio no 3º trimestre

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA (OI)

Sua incidência varia de 1/20.000 a 1/60.000 nascimentos. Compreende um grupo de doenças caracterizadas por anomalias na produção do colágeno tipo I. Mais de 70 defeitos genéticos já foram detectados na produção do colágeno tipo I levando à uma baixa mineralização óssea. A molécula do colágeno é formada por duas cadeias $\alpha 1$ e uma cadeia $\alpha 2$. O gene que codifica a cadeia $\alpha 1$ (COL1A1) situa-se no 17q21.22. Mutações nesse gene levam à osteogênese tipo I, II, III e IV. O gene que codifica a cadeia $\alpha 2$ (COL2A2) situa-se no 7q21.22. Mutações nesse gene levam à osteogênese tipo II, III e IV. A maioria das mutações é dominante e mais de 100 tipos já foram identificadas, sendo responsáveis por um defeito quantitativo (mutações encontradas nas formas leves ou moderadas) ou qualitativo (mutações encontradas nas formas graves). A classificação da osteogênese imperfeita é complexa e encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação da Osteogênese Imperfeita

			Ultra-sonografia			
			Encurtamento ósseo	Fraturas	Ecogenicidade óssea	Prognóstico
Tipo I		AD	Não	Isoladas/ocasionais	normal	Surdez 35%
Tipo II	IIA	AD	Acentuado	Múltiplas	Diminuída	Letal
	IIB	AR	Moderado (fêmur)	Múltiplas	Normal	Letal
	IIC	AR	Moderado (todos ossos)	Múltiplas	Normal	Letal
Tipo		AR	Moderado (fêmur)	Múltiplas	Diminuída	Incapacitante
Tipo III		AD	não	Isoladas	normal	Bom

* O Tipo IIC é a única forma diagnosticada no período pré-natal.

A osteogênese imperfeita do tipo I não causa anomalias detectáveis ao nascimento. Os indivíduos apresentam escleras azuis, fraturas patológicas e perda da visão. O caráter de transmissão é autossômico dominante.

A OI tipo II é letal e pode ser diagnosticada no 2º trimestre da gestação. É normalmente ocasionada por uma neomutação dominante. Alguns pesquisadores sugerem um risco empírico de 6% de recorrência.

A OI tipo III não é letal, mas fraturas podem ser vistas no período pré-natal. Indivíduos afetados apresentam baixa estatura e podem evoluir com perda da audição. A transmissão pode ser autossômica recessiva ou dominante.

Pacientes com OI tipo IV são moderadamente afetados com esclera normal, apresentam deformidade óssea moderada e ocasionalmente evoluem com perda da audição. É autossômica dominante.

Nas formas letais, o diagnóstico se torna possível a partir de 17 semanas de gestação. A osteogênese tipo II representa a grande maioria dos casos diagnosticados no período pré-natal e a maioria (cerca de 80%) corresponde ao subtipo IIC.

As características ultrassonográficas incluem: (Tabela 4)

Tabela 4 – Características clínicas e ultra-sonográficas da Osteogênese Imperfeita

Clínica	Ultra-sonografia
• Micromelia grave	• Fêmur sempre inferior ao percentil 5
• Macrocrania	• Encurvamento e deformação dos ossos longos
• Tórax estreito	• Múltiplas fraturas e calos ósseos (principalmente nas costelas)
	• Diâmetro biparietal superior ao percentil 90
	• Estrutura cerebral normal
	• Má visibilização do contorno craniano
	• Sinal da sonda positivo
	• Polihidramnio no 3º trimestre

- Micromelia grave
- Múltiplas fraturas dos ossos longos e costelas com formação de calos ósseos
- Baixa mineralização da calota craniana (sinal da sonda positivo)
- Estreitamento torácico
- Polihidramnio no 3º trimestre

ACONDROPLASIA

Trata-se de um nanismo micromélico predominantemente rizomélico, associado a estreitamento torácico e dismorfia craniofacial, com incidência variando de 1/25.000 a 1/66.000 nascimentos. É uma doença autossômica dominante. Uma neomutação dominante no gene FGFR3 é responsável por 85% dos casos de acondroplasia. Há duas formas da doença:

Forma homocigótica: Na maioria dos casos os pais são portadores da doença. A evolução é letal em todos os casos. Suas principais características são:

- Nanismo precoce e grave
- Macrocefalia
- Estreitamento torácico
- Polihidramnio
- Lordose lombo-sacra

Forma heterocigótica: É a displasia óssea mais comum em crianças e adultos na prática clínica, mas não é diagnosticada com frequência no período pré-natal. O crescimento ósseo é normal até 20 semanas de gestação, sendo o diagnóstico ultrassonográfico possível a partir de 24 semanas, período no qual a desproporção entre a macrocefalia e a micromelia se torna mais acentuada. O crescimento ósseo fetal normal é de 2,4mm/semana até a 30ª semana de gestação e 1,8 mm/semana de 31 semanas até o termo. Nesses casos, o crescimento ósseo não ultrapassa 1,58mm/semana. O prognóstico é favorável, exceto pela baixa estatura (altura máxima de 1,25m). Nestes casos, os pais são normais. Trata-se geralmente de uma neomutação influenciada pela idade materna.

Algumas considerações sobre o diagnóstico pré-natal das displasias ósseas:

A avaliação pré-natal dessas doenças é complexa, consome algum tempo e nem sempre é possível se chegar a um diagnóstico preciso. Os pais devem ser alertados que, dificilmente, o diagnóstico poderá ser definido no primeiro exame ultrassonográfico. Muitas vezes, não é possível obter um diagnóstico específico antes do nascimento.

Uma conduta prática consiste em realizar um exame ultrassonográfico minucioso acompanhado por uma pesquisa na literatura médica a fim de formular uma lista com possíveis diagnósticos ou categorias diagnósticas. A cada consulta médica um novo ultrassom deve ser realizado buscando detalhes que poderiam distinguir entre os vários tipos de displasias.

Mesmo que um diagnóstico específico não possa ser dado, um esforço deve ser feito no sentido de avaliar o prognóstico desses fetos. Um certo grupo de características é altamente sugestivo de letalidade, que incluem encurtamento ósseo acentuado (especialmente micromelia grave), polihidramnio, hipoplasia torácica e hidropisia.

É importante também obter outras informações como história familiar detalhada, uso de drogas potencialmente teratogênicas pela mãe. O exemplo clássico é do uso do warfarin no 1º trimestre, que pode levar a alterações ósseas que simulam uma displasia punctata.

Se as anomalias fetais no exame ultrassonográfico não são claramente características de uma displasia óssea, outras causas, tais como anomalias cromossômicas, devem ser consideradas e o estudo genético deve ser oferecido aos pais.

REFERÊNCIAS:

1. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med.* 2009; 11:127-33.
2. Dighe M, Fligner C, Cheng E, Warren B, Dubinsky T. Fetal skeletal dysplasia: an approach to diagnosis with illustrative cases. *Radiographics.* 2008; 28:1061-77.
3. Taner MZ, Kurdoglu M, Taskiran C, Onan MA, Gunaydin G, Himmetoglu O. Prenatal diagnosis of achondrogenesis type I: a case report. *Cases J.* 2008; 18:406.
4. Ruano R, Molho M, Roume J, Ville Y. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24:134-40.
5. Wilson BG. Sonographic assessment of fetal skeletal dysplasias. *Radiol Technol.* 2003; 74:477-83; quiz 484-5.
6. Karniski LP. Functional expression and cellular distribution of diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene mutations in HEK cells. *Hum Mol Genet.* 2004; 13:2165-71.
7. Karniski LP. Mutations in the diastrophic dysplasia sulfate transporter (DTDST) gene: correlation between sulfate transport activity and chondrodysplasia phenotype. *Hum Mol Genet.* 2001; 10:1485-90.
8. Hartikka H, Kuurila K, Korkko J, Kaitila I, Grenman R, Pynnonen S, Hyland JC, Ala-Kokko L. Lack of correlation between the type of COL1A1 or COL1A2 mutation and hearing loss in osteogenesis imperfecta patients. *Hum Mutat.* 2004; 24:147-54.
9. Braga V, Gatti D, Rossini M, Colapietro F, Battaglia E, Viapiana O, Adami S. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004; 34:1013-6.
10. Prockop DJ. Targeting gene therapy for osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 2004; 350:2302-4.
11. Su YN, Lee CN, Chien SC, Hung CC, Chien YH, Chen CA. Rapid detection of FGFR3 gene mutation in achondroplasia by DHPLC system-coupling heteroduplex and fluorescence-enhanced primer-extension analysis. *J Hum Genet.* 2004; 49:399-403.
12. Gollust SE, Thompson RE, Gooding HC, Biesecker BB. Living with achondroplasia: attitudes toward population screening and correlation with quality of life. *Prenat Diagn.* 2003; 23:1003-8.
13. Konstantinidou AE, Agrogiannis G, Sifakis S, et al. Genetic skeletal disorders of the fetus and infant: pathologic and molecular findings in a series of 41 cases. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85:811-21. Keli Cristina da Silva, Camila Garcia Gonçalves, Rafael Marques Franco, Thiago Poppes Santalla, Denyse Tizu Hashimoto, Antônio Rozas