



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2024,
Volumen 8, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5

ACONDROPLASIA UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y COMPRENSIVA DE LA LITERATURA

**ACHONDROPLASIA A SYSTEMATIC AND COMPREHENSIVE
REVIEW OF THE LITERATURE**

Verónica Doria Rodriguez
Corporación Universitaria Rafael Nuñez

Paola Andrea Torres Ortiz
Universidad De Autonoma De Bucaramanga

Josue David Barrios Barrero
Corporación Universitaria Rafael Núñez

Miguel Ángel Gómez Florez
Universidad industrial de Santander

Wendy Katherine Rey Veja
Universidad de Santander UDES

Nathalia Andrea Lizarazo Lopez
Universidad de Santander UDES

Maritza Johanna Camacho Santamaria
Universidad de Santander UDES

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.14403

Acondroplasia una Revisión Sistemática y Comprensiva de la Literatura

Verónica Doria Rodríguez¹

verodoria09@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-9637-9763>

Corporación Universitaria Rafael Nuñez

Josue David Barrios Barrero

jdaviba@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-1785-2181>

Corporación Universitaria Rafael Núñez

Wendy Katherine Rey Vega

Wendy_17_03@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8852-8920>

Universidad de Santander UDES

Maritza Johanna Camacho Santamaria

mcamacho26@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-6950-664X>

Universidad de Santander UDES

Paola Andrea Torres Ortiz

andreto950@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-6708-3969>

Universidad De Autonoma De Bucaramanga

Miguel Ángel Gómez Florez

drmiguelgf@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-4422-2288>

Universidad industrial de Santander

Nathalia Andrea Lizarazo Lopez

Nathalia242022@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-4178-8332>

Universidad de Santander UDES

RESUMEN

La acondroplasia es la más común de las displasias esqueléticas que resultan en una baja estatura marcada (enanismo). Aunque su fenotipo clínico y radiológico se ha descrito durante más de 50 años, aún queda mucho por aprender sobre los problemas médicos que surgen como consecuencia de este diagnóstico, la mejor manera de diagnosticarlos y abordarlos, y si las estrategias preventivas puede mejorar los problemas que pueden comprometer la salud y el bienestar de las personas afectadas. Esta revisión proporciona una discusión actualizada de las necesidades de atención de las personas con acondroplasia y una exploración de los límites de la evidencia disponible con respecto a las recomendaciones de atención, las controversias que existen actualmente y las muchas áreas de ignorancia que quedan.

Palabras clave: acondroplasia, fgfr3, displasia esquelética, historia natural, pautas de atención

¹ Autor principal.

Correspondencia: verodoria09@gmail.com

Achondroplasia a Systematic and Comprehensive Review of the Literature

ABSTRACT

Achondroplasia is the most common of the skeletal dysplasias that result in marked short stature (dwarfism). Although its clinical and radiologic phenotype has been described for more than 50 years, there is still a great deal to be learned about the medical issues that arise secondary to this diagnosis, the manner in which these are best diagnosed and addressed, and whether preventive strategies can ameliorate the problems that can compromise the health and well being of affected individuals. This review provides both an updated discussion of the care needs of those with achondroplasia and an exploration of the limits of evidence that is available regarding care recommendations, controversies that are currently present, and the many areas of ignorance that remain.

Keywords: achondroplasia, fgfr3, skeletal dysplasia, natural history, care guidelines

*Artículo recibido 5 septiembre 2024
Aceptado para publicación: 11 octubre 2024*



INTRODUCCIÓN

Se encuentran disponibles lineamientos explícitos para el cuidado de personas con acondroplasia. Dichas pautas fueron desarrolladas por primera vez por la Academia Estadounidense de Pediatría en 1995 y revisadas en 2005 (1). Estos están ahora nuevamente algo desactualizados. También están disponibles otras pautas de atención (por ejemplo, ver (2 – 4)) y revisiones con orientación clínica (como (5 – 7). Sin embargo, ninguno de estos explora en detalle las bases para las recomendaciones y las incertidumbres que existen. Por lo tanto, esta revisión pretende ser una discusión actualizada de las necesidades de atención en la acondroplasia y una plataforma para la exploración de la evidencia para las recomendaciones, las controversias actuales y las áreas de desconocimiento actual (que son muchas).

Como es el caso de prácticamente todos los trastornos genéticos poco comunes o raros, el nivel de evidencia para las recomendaciones de atención en la acondroplasia es generalmente bajo. No hay estudios controlados o ciegos de ningún tipo disponibles. Se han publicado muy pocas investigaciones prospectivas (como (8 , 9) y algunos otros). La mayoría de las sugerencias de atención se basan en series retrospectivas de tamaño variable o información anecdótica que carece de una confirmación rigurosa. Tanto los estudios retrospectivos de grandes poblaciones como los estudios prospectivos selectivos son muy necesarios. No obstante, algo tiene que recomendarse para el cuidado de las personas afectadas. No es sorprendente que la falta de estudios rigurosos también resulte en una variación considerable en las recomendaciones que se hacen. Desafortunadamente, esto no es muy diferente de gran parte de la atención médica actual. Algunas de estas incertidumbres dará lugar a estudios de poblaciones más grandes, como se ha iniciado recientemente (10).

Historia

El fenotipo de acondroplasia ha sido reconocido durante miles de años, como se evidencia en los artefactos de muchas culturas diferentes (11), y sigue siendo el más fácilmente reconocible de los trastornos de enanismo. El término parece haber sido utilizado por primera vez en el siglo XIX y, aunque las características principales se describieron poco después (6), a menudo se usaba como una descripción genérica de todos los trastornos de enanismo de las extremidades cortas (en contraste con el enanismo del tronco corto). o tipo Morquio) para la primera mitad del siglo XX. Las



características radiológicas y clínicas detalladas y específicas fueron delineadas cuidadosamente por Langer et al. (12). Sigue siendo la mejor caracterizada y la más estudiada de los cientos de displasias esqueléticas enanas. Es bastante común que muchos pediatras y médicos de familia ayuden a cuidar a una o más personas en sus prácticas.

La distinción adecuada entre este y otros trastornos de enanismo de extremidades cortas fue, y sigue siendo, crucial, por supuesto. La confusión anterior con la displasia tanatofórica llevó a la conclusión errónea de que los adultos con acondroplasia tenían riesgo de tener hijos con una forma letal de acondroplasia; la combinación de acondroplasia y procesos recesivos de enanismo de extremidades cortas sugirió, incorrectamente, que los padres de estatura promedio con un hijo con acondroplasia podrían tener un alto riesgo de recurrencia.

Genética

Predominio

Se ha estimado la prevalencia al nacer en varias poblaciones (13) (también (14 – 16)). Estos estudios arrojan estimaciones bastante consistentes, ya sea que se trate de evaluaciones basadas en la población o en hospitales. Juntos sugieren que la acondroplasia surge en aproximadamente 1 de cada 25 000 a 30 000 personas. Eso, a su vez, se traduce en alrededor de 250 000 personas afectadas en todo el mundo (3).

Genética formal

Todos los casos de acondroplasia surgen de mutaciones que son autosómicas dominantes. Estas mutaciones son completamente penetrantes y muestran solo una modesta variabilidad de expresión. Debido a su patrón de herencia dominante, un individuo afectado con acondroplasia (y cuya pareja es de estatura promedio) tiene un 50% de riesgo de que cada uno de sus hijos se vea afectado de manera similar. Sin embargo, la mayoría de los casos de acondroplasia (quizás el 80 %) surgen de mutaciones nuevas y espontáneas (17). A su vez, entonces, alrededor del 80% de los bebés afectados nacen de dos padres no afectados y de estatura promedio.

Uno podría anticipar que las recurrencias en padres de estatura promedio no deberían ser mayores que la ocurrencia en la población como un todo. Sin embargo, ese no parece ser el caso. Se ha observado una gran cantidad de casos inesperados de recurrencia en hermanos (18 - 22) (y



observaciones personales). Si bien es probable que aumente, es casi seguro que el riesgo de recurrencia es mucho menor al 1 % (19). La probable explicación molecular de este mayor riesgo se analiza a continuación.

Consideraciones especiales sobre los riesgos de recurrencia

Homocigosidad y heterocigosidad compuesta

El apareamiento selectivo, es decir, una mayor probabilidad de asociarse con un individuo con un fenotipo similar al propio, es particularmente común dentro de la comunidad de individuos con trastornos de enanismo (23). Debido a que la acondroplasia es mucho más común que cualquier otra displasia de enanismo, el más común de estos apareamientos es entre dos individuos que tienen acondroplasia. En cuanto a muchos otros procesos llamados dominantes, no se observa dominancia pura (tener un alelo anormal o tener dos alelos que dan como resultado fenotipos indistinguibles). Más bien, una "dosis doble" de la mutación que causa la acondroplasia da como resultado un proceso mucho más grave (24). De hecho, la acondroplasia homocigótica es prácticamente siempre letal en el período neonatal (24). Estas muertes tempranas probablemente surgen a través de mecanismos que también ponen en riesgo a los bebés con acondroplasia heterocigota: enfermedad pulmonar restrictiva y constricción de la unión craneocervical (24 , 25), como se analiza a continuación.

El riesgo de acondroplasia homocigota cuando ambos padres tienen acondroplasia es del 25 % (además de que existe un 50 % de probabilidad de acondroplasia heterocigota y un 25 % de probabilidad para un niño con estatura promedio). Muchas parejas en riesgo optan por el diagnóstico previo a la implantación o el diagnóstico prenatal únicamente para descartar la homocigosidad, mientras que otras pueden optar por la adopción (a menudo de personas de baja estatura).

La hipocondroplasia es un trastorno de baja estatura generalmente algo menos grave que a menudo es causado por una mutación en el mismo gen que las mutaciones que dan como resultado la acondroplasia. Si uno de los padres tiene acondroplasia y el otro tiene hipocondroplasia, entonces existe un riesgo del 25 % de que un niño con heterocigosis compuesta tenga tanto acondroplasia como hipocondroplasia. Esto da como resultado un fenotipo muy grave que incluye discapacidad cognitiva y problemas médicos importantes (26 - 29).



Doble heterocigosidad

Del mismo modo, como resultado del apareamiento selectivo antes mencionado, puede surgir una doble heterocigosidad cuando dos padres tienen dos displasias óseas diferentes y no alélicas (30 , 31). Cada uno de estos es raro. Cada uno tiene un fenotipo distintivo. Algunos dan como resultado un pronóstico muy malo (p. ej., acondroplasia-SEDC (30 , 32 , 33), mientras que otros pueden tener un resultado bastante variable (p. ej., acondroplasia-pseudoacondroplasia (34) (y observación personal)). Otros pueden tener un efecto de mejora (35) Los posibles resultados son lo suficientemente complejos como para recomendar asesoramiento formal en todos estos casos.

Co-ocurrencias coincidentes

No debería sorprender que los trastornos relativamente comunes puedan ocurrir simultáneamente en el mismo individuo. Se han descrito varias de estas coocurrencias coincidentes en individuos con acondroplasia. De particular interés es la aparición de acondroplasia más síndrome de Down. Es de esperar que esto surja en alguna ocasión: el síndrome de Down es más frecuente en los hijos de madres mayores, mientras que la acondroplasia es más común en los hijos de padres mayores; y, por supuesto, las edades materna y paterna tienden a covariar. Siete instancias han sido reportadas en la literatura (36 , 37) pero ciertamente hay muchos más que no han sido reportados (incluyendo tres observaciones personales). Desafortunadamente, estos dos trastornos tienen características que, juntas, pueden provocar problemas muy graves: hipotonía en ambos; problemas de unión craneocervical en ambos; enfermedad pulmonar restrictiva en ambos. Entonces, no sorprende que esta combinación a menudo resulte en la muerte en la infancia (36).

Genética molecular y patogénesis molecular

Descubrimiento de la causa molecular de la acondroplasia

Miles de años después de su reconocimiento, casi un siglo después de su descripción clínica y un cuarto de siglo después de su clara delimitación clínica y radiológica, se descubrió la base molecular de la acondroplasia. Shiang et al. (38) mostró que las personas con acondroplasia tienen mutaciones identificables en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3 (FGFR3). Rápidamente se demostró que casi todos los casos de acondroplasia son causados por mutaciones en FGFR3 (39 , 40). Esta homogeneidad de locus no fue particularmente sorprendente. Lo inesperado



es que prácticamente todas las mutaciones en FGFR3 surgen en el mismo par de nucleótidos y dan como resultado la misma sustitución de glicina por arginina (G380R) en la proteína FGFR3 (40). Esta mutación específica es al menos 500 o 1000 veces más frecuente de lo esperado (41 , 42).

Características de FGFR3

FGFR3 es uno de los cuatro receptores del factor de crecimiento de fibroblastos en humanos. Todos son receptores de superficie celular que influyen en la proliferación celular. FGFR3 se compone de un dominio extracelular con tres regiones similares a inmunoglobulinas, un dominio transmembrana y una tirosina quinasa intracelular (43). Puede representarse como una taza vacía sobre la superficie de las células. Es particularmente prevalente en la superficie de los condrocitos que dan lugar al hueso cartilaginoso (44), pero también se expresa en las suturas craneales (45), los testículos (46) y el cerebro (47).

En condiciones "normales", el FGFR3 típico es silencioso. Sin embargo, varios factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), principalmente FGF 2, 9, 18 y 23 (48), pueden actuar como ligandos, uniéndose al FGFR3 (44 , 48), llenando de hecho la copa. Esto da como resultado la dimerización de los receptores, la transfosforilación y la transactivación de las tirosina quinasas y la propagación de una señal intracelular (43). Aunque la señalización aguas abajo es compleja (48 , 49), en general, la señal dentro de la placa de crecimiento de los huesos cartilaginosos es negativa. Es decir, el FGFR3 en general es un regulador negativo del crecimiento óseo condrocítico (mediante el acortamiento de la fase proliferativa y la aceleración de la diferenciación terminal).49)). La "taza llena", entonces, da como resultado una señal neta de "disminución de la velocidad" dentro de las células relevantes.

FGFR3 en acondroplasia

La mutación que produce acondroplasia es una mutación de ganancia de función (50) en lugar de una mutación inactivante. Lo más probable es que resulte en una activación independiente del ligando de FGFR3 (50 , 51). Esto, entonces, es la activación constitutiva de una señal inhibitoria. O bien, se puede pensar en esto como una señal continua de "desaceleración", liberada de las restricciones habituales basadas en ligandos.



Las displasias se pueden clasificar en familias en las que los miembros difieren principalmente según la gravedad (52). Otros trastornos dentro de la familia de la acondroplasia (y discutidos más adelante) también son causados por diferentes mutaciones en FGFR3 . La gravedad parece ser una consecuencia de una serie graduada de activación relativa de FGFR3 (53 - 55).

Prácticamente todas las características clínicas y los problemas médicos de la acondroplasia surgen debido a las consiguientes anomalías del crecimiento del hueso cartilaginoso, ya sea directamente o debido al crecimiento desproporcionado del hueso cartilaginoso en comparación con las estructuras cercanas derivadas de otros tejidos.

Origen de la frecuencia inesperada de la mutación de la acondroplasia

¿Por qué es tan frecuente la mutación que da como resultado la sustitución del aminoácido G380R? Esto está relacionado con el efecto de la edad paterna que ya se ha mencionado brevemente. Se ha reconocido durante mucho tiempo que ciertos trastornos genéticos que surgen a través de nuevas mutaciones ocurren con mucha más frecuencia en la descendencia de padres mayores (56). Ese fenómeno es particularmente marcado en la acondroplasia (17). Tanto el origen de este efecto de la edad paterna como la tasa de mutación aparentemente extremadamente alta tienen una única base (41 , 42). Esa base también ayuda a explicar por qué todas las mutaciones en los casos esporádicos de acondroplasia son de origen paterno (57).

Parece que ciertos productos de proteínas mutantes, incluido el FGFR3 , se seleccionan positivamente en las células precursoras de los espermatozoides (células madre espermatogoniales). Una vez que ocurre tal mutación, habrá una expansión clonal de las células que contienen la mutación y el consiguiente enriquecimiento dentro de la población de espermatogonias. Esta selección positiva dentro de los precursores germinales, en lugar de un aumento real de la tasa de mutación, probablemente explica la prevalencia de la acondroplasia. Si, como parece ser el caso, tal selección solo ocurre en los precursores germinales masculinos, esto también explica el origen paterno de prácticamente todos los casos de acondroplasia. Además, dado que la expansión clonal causará más y más enriquecimiento con el tiempo (58), la fertilización que involucra un espermatozoide con tal mutación se vuelve más probable con el avance de la edad paterna. Finalmente, esto también explica por qué algunos hombres tienen más de un hijo afectado “esporádicamente” (22).



La acondroplasia es uno de un pequeño número de los llamados trastornos RAMP (trastornos recurrentes, autosómicos dominantes, sesgados por los hombres, efecto de la edad paterna), todos los cuales probablemente surgen debido a su efecto selectivo positivo sobre la espermatogonia. Otros trastornos para los que existe evidencia convincente de efectos similares incluyen el síndrome de Apert, el síndrome de Noonan y la neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (59).

Presentación y diagnóstico

Diagnóstico en el neonato

La gran mayoría de las personas con acondroplasia son diagnosticadas en la primera infancia, aunque el reconocimiento prenatal se ha vuelto más frecuente y preciso. Es fundamental que el diagnóstico no se retrase, ya que ciertas complicaciones solo pueden prevenirse mediante la evaluación en la primera infancia (ver Preocupaciones especiales en el lactante pequeño).

No se han publicado criterios diagnósticos clínicos formales, pero las características clínicas y radiológicas bien definidas de la acondroplasia (12) generalmente permiten una certeza virtual. En ciertas circunstancias, particularmente en el recién nacido marcadamente prematuro (60), el diagnóstico clínico puede ser especialmente desafiante.

Características clínicas y características radiológicas se enumeran aquí con algunos comentarios.

Las características clínicas incluyen:

Baja estatura. El tamaño pequeño no es una característica constante en los bebés, que pueden tener longitudes dentro del rango normal (61).

Extremidades cortas y desproporción rizomélica. El acortamiento rizomélico (proximal) está uniformemente presente (al menos en los brazos (12 , 62)), aunque su gravedad es variable. A menudo hay pliegues cutáneos redundantes en la parte superior de los brazos y los muslos.

Macrocefalia. El tamaño de la cabeza suele ser grande al nacer y lo sigue siendo durante toda la vida (61). Suele estar presente un abultamiento frontal y parietal variable (prominencia y protuberancia abultada). La fontanela anterior suele ser grande en la infancia y puede persistir hasta los 5 o 6 años de edad.



Retrusión mediofacial. El subdesarrollo de los huesos cartilagosos de la cara da como resultado el aplanamiento de toda la cara media y un puente nasal plano, una espina nasal corta y anteversión de la nariz.

Pecho pequeño. Además de que el pecho suele ser más pequeño que el promedio (63), las costillas son demasiado flexibles. Esto da como resultado un movimiento paradójico con la inspiración, que a menudo se malinterpreta como retracciones que reflejan dificultad respiratoria.

Cifosis toracolumbar. Prácticamente todos los bebés desarrollan una cifosis toracolumbar dinámica en la infancia (64), pero esto no está presente al nacer.

Hiperlordosis lumbar. La lordosis exagerada ("swayback") surge cuando comienza a caminar.

Extensión limitada del codo. A diferencia de la mayoría de las demás articulaciones, los codos son rígidos y, con la edad, pueden volverse cada vez más rígidos.

Dedos cortos y configuración tridente de las manos

Caderas y rodillas hipermóviles.

Arqueamiento del segmento mesial de las piernas. El arqueamiento no es congénito. Surge con mayor frecuencia en la primera infancia y puede progresar a un ritmo y extensión impredecibles hasta que se completa el crecimiento.

Hipotonía. La mayoría de los bebés con acondroplasia son hipotónicos (65). La combinación de hipermovilidad articular e hipotonía significa que muchos bebés parecerán particularmente "flojos".

El fenotipo corporal se muestra en individuos de diferentes edades: De izquierda a derecha: infancia, primera infancia, niñez y edad adulta. En total, nótese el acortamiento rizomélico de las extremidades, que son desproporcionadamente cortas en comparación con el tronco. En el lactante y el niño pequeño la macrocefalia es evidente. Los hallazgos característicos incluyen una pelvis cuadrada, acetábulo horizontal, muesca sacrociática muy estrecha, radiotransparencia femoral proximal característica y fémures cortos y robustos.

Aunque hay anomalías metafisarias generalizadas y acortamiento de todos los huesos largos, las características aquí no son tan útiles para el diagnóstico. En resumen, las características que son más útiles desde el punto de vista diagnóstico en el recién nacido y el lactante pequeño incluyen: acortamiento rizomélico de los brazos; macrocefalia; hipoplasia mediofacial y anteversión nasal;



pecho pequeño; dedos cortos y configuración tridente; hipermovilidad de caderas y rodillas; hipotonía No todos los bebés mostrarán todas estas características.

La confirmación diagnóstica requiere evaluación radiográfica. Aunque la acondroplasia es una displasia metafisaria, los cambios metafisarios generalizados son leves e inespecíficos. Las características útiles para el diagnóstico incluyen: huesos tubulares ("largos") cortos y robustos; alas ilíacas cuadradas; acetábulo plano y horizontal; marcado estrechamiento de la muesca sacrociática; una característica radiolucencia femoral proximal; estrechamiento de la distancia interpediculada de la columna caudal (aunque a menudo no presente en el recién nacido); falanges proximales y medias cortas (12). Por lo general, se obtendrá un examen esquelético completo (o un examen parcial de un lado del cuerpo. Sin embargo, la mayoría de las características críticas para el diagnóstico se apreciarán en una sola radiografía anteroposterior de la pelvis y los fémures.

Solo en raras ocasiones debe permanecer la incertidumbre diagnóstica después de una cuidadosa evaluación clínica y radiológica. Cuando es necesario, las pruebas moleculares son sencillas. Debido a que casi todos los casos de acondroplasia surgen de un cambio en el mismo par de bases de FGFR3 (40), el análisis de mutaciones específicas es la prueba molecular empleada de forma rutinaria. Alrededor del 98 % de las personas con acondroplasia tendrán un cambio en el gen c.1138G>A y aproximadamente el 1 % tendrán una mutación c.1138G>C (7). Las pruebas están disponibles comercialmente en un gran número de laboratorios. Solo en muy raras ocasiones y en circunstancias muy inusuales se justificarán pruebas moleculares adicionales.

En raras ocasiones, cuando se ha buscado confirmación molecular, no se encontrará una mutación común. En tal caso, se justifica un mayor análisis de FGFR3 (66), ya que se han documentado previamente casos ocasionales de otras variantes patogénicas de FGFR3 (67 - 71). Tenga en cuenta, sin embargo, que en algunos de estos no hay documentación clínica adecuada (67 , 69), mientras que en otros, como el caso descrito por Takagi et al. (70) el fenotipo es, de hecho, inconsistente con la acondroplasia típica.



Diagnóstico diferencial

En el sentido más general, cualquier trastorno de enanismo de extremidades cortas estaría dentro del espectro del diagnóstico diferencial de la acondroplasia. Sin embargo, es probable que solo unas pocas condiciones den lugar a una confusión sustancial.

Condiciones alélicas

Distintas mutaciones en FGFR3 pueden causar una serie de condiciones afines con características compartidas y que difieren principalmente en severidad (52). El más importante de ellos es la hipocondroplasia. La hipocondroplasia ha sido reconocida como una entidad clínica distinta solo durante unos 50 años (72 - 79). Si bien, en general, las secuelas clínicamente significativas son menos frecuentes y menos graves que las observadas en la acondroplasia (80), la hipocondroplasia no es simplemente "acondroplasia, sino más leve". Por un lado, existe un continuo virtual de gravedad: acondroplasia > hipocondroplasia grave > hipocondroplasia leve > baja estatura con mínima o ninguna (81) desproporción corporal > normal. Por otro lado, el hecho de que la historia natural de estos dos trastornos sea, en cierto modo, bastante diferente hace que la diferenciación entre ellos en cualquier paciente en particular sea a veces difícil, pero a menudo de importancia crítica (82).). Por ejemplo, la disgenesia del lóbulo temporal, las convulsiones y las anomalías cognitivas son mucho más comunes en las personas con hipocondroplasia (82 – 84), mientras que los problemas relacionados con la unión craneocervical son mucho menos frecuentes en la hipocondroplasia que en la acondroplasia. Clínicamente, la desproporción craneofacial marcada es mucho menos común en la hipocondroplasia que en la acondroplasia, y la gravedad de la rizomelia y la braquidactilia generalmente es menor que la observada en la acondroplasia. Radiológicamente, todas las características que se observan en las personas con hipocondroplasia también están presentes en las personas con acondroplasia. Sin embargo, tres características radiológicas uniformemente presentes en la acondroplasia pero virtualmente nunca evidentes en la hipocondroplasia ayudan con esta distinción: la característica radiolucidez femoral proximal de la acondroplasia rara vez es evidente en aquellos con hipocondroplasia; desproporción rizomélica de los brazos, uniforme en la acondroplasia,85); las anomalías de moderadas a marcadas del contorno óseo facial de la acondroplasia no están presentes en las personas con hipocondroplasia.



No obstante, en ocasiones se justifican pruebas moleculares para distinguir la hipocondroplasia de la acondroplasia. Si un niño que está siendo evaluado claramente tiene acondroplasia o hipocondroplasia, pero no se sabe cuál de los dos está presente, el enfoque más parsimonioso es probar primero la variante patogénica de la acondroplasia. Si está presente, se confirma el diagnóstico. Si está ausente (y dado que prácticamente todos los individuos con acondroplasia tienen la llamada mutación común) y el niño claramente tiene uno u otro de estos diagnósticos, entonces se puede hacer un diagnóstico de hipocondroplasia. Con tal resultado, la hipocondroplasia puede haber surgido ya sea por una mutación en FGFR3o en algún otro lugar, pero hacer esa distinción no es tan importante como hacer la distinción entre acondroplasia e hipocondroplasia.

La displasia tanatofórica (86 , 87) fue descrita originalmente por Maroteaux et al. (88). Como implica el significado de su nombre, "enanismo portador de la muerte", suele ser letal, generalmente en la primera infancia. Probablemente sea tan común como la acondroplasia (15 , 89). Las características clínicas y radiográficas son uniformemente similares, pero mucho más severas que las mismas características en la acondroplasia. Hay dos formas de displasia tanatofórica. El tipo I tiene fémur curvo tipo "receptor de teléfono" y cuerpos vertebrales muy planos, mientras que el tipo II tiene fémures rectos, vértebras más altas y prácticamente siempre tiene craneosinostosis grave (90 , 91). Ambos son causados por distintas mutaciones en FGFR3 . Rara vez debe haber confusión diagnóstica entre displasia tanatofórica y acondroplasia.

El síndrome de SADDAN (92 - 94) tiene el nombre más infeliz. "SADDAN" significa "acondroplasia severa con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans". Uniformemente resulta de una mutación que provoca una sustitución Lys650Met en FGFR3 . Antes de la edad a la que se puede reconocer la discapacidad del desarrollo y antes de que se desarrolle la acantosis nigricans, la diferenciación segura entre la acondroplasia y el síndrome SADDAN requiere una evaluación molecular. Se debe realizar dicha evaluación, particularmente en los casos en los que se identifiquen retrasos en el desarrollo global más graves que los que se observan típicamente en la acondroplasia. Se han descrito otras displasias raras secundarias a mutaciones en FGFR3 (31 , 95 , 96). Es probable que no se encuentre ninguno.



Además de la familia de displasias óseas FGFR3 , otras mutaciones en este mismo gen pueden causar síndrome de Crouzon con acantosis nigricans (97), síndrome de Muenke (98), acantosis nigricans aislada con o sin crecimiento lineal lento (99 – 101) y crecimiento lineal sin características inequívocas de una displasia ósea presente (81). Las mutaciones de pérdida de función (en contraste con la ganancia de función que resulta en acondroplasia) causan un trastorno de crecimiento excesivo tanto en ovejas (102) como en humanos (103).

Otras condiciones

La acondroplasia es una displasia metafisaria. En general, sin embargo, otras displasias metafisarias, como el tipo Schmid de displasia metafisaria (104) y la hipoplasia de cartílago-cabello (105), se distinguen directamente por las características clínicas, las características radiográficas y la edad de presentación. Cualquier proceso de enanismo rizomélico ocasionalmente puede causar confusión diagnóstica. La pseudoacondroplasia (106) merece una mención. A pesar de su nombre, es principalmente una displasia espondiloepifisaria que comparte poco excepto el enanismo rizomélico con la acondroplasia. No tiene ninguna de las características craneofaciales que están presentes en la acondroplasia. Por lo general, no se diagnostica hasta el segundo o tercer año de vida. Las radiografías son completamente diferentes.

Supervivencia

La mayoría de las personas con acondroplasia tendrán una esperanza de vida normal o casi normal. Sin embargo, existe un mayor riesgo de muerte prematura (107 - 109) relacionado no solo con muertes súbitas e inesperadas en la infancia (ver más abajo) sino también, al parecer, con complicaciones cardiovasculares en la edad adulta media (108). En general, la esperanza de vida media es unos 10 años menos que la de la población general (107). Un estudio recientemente completado (110) confirma que las tasas de mortalidad estándar más altas se encuentran en los menores de 4 años. Sin embargo, además, ese estudio multicéntrico de mortalidad muestra que ha habido una disminución dramática en las muertes, incluidas las muertes súbitas e inesperadas, en niños pequeños con acondroplasia, muy probablemente como consecuencia del reconocimiento de sus riesgos especiales y la evaluación e intervención agresivas relacionadas con la unión craneocervical. (110).



Historia natural y manejo

La mayoría de los problemas médicos que deben abordarse en personas con acondroplasia se presentan por sistema de órganos, a continuación. Sin embargo, hay dos preocupaciones, la constricción de la unión craneocervical y la enfermedad pulmonar restrictiva, que pueden ser motivo de gran preocupación en la primera infancia. Estos se resumen aquí. El primero de estos es una razón particularmente importante (junto con las necesidades de los padres) para que el diagnóstico se confirme lo más rápido posible en la infancia, de modo que las evaluaciones críticas se puedan completar de manera oportuna.

Preocupaciones especiales en el lactante pequeño: la unión craneocervical

Reconocimiento inicial

Pauli & Lebovitz (111) y Bland & Emery (112) plantearon ya en 1982 la posibilidad de que los niños con acondroplasia tengan un mayor riesgo de muerte inesperada . El único evento que precipitó más de tres décadas de investigación es el siguiente (113). Un bebé nació de una madre de estatura promedio y un padre que tenía acondroplasia. Aparte de la acondroplasia, el niño estaba sano y prosperó hasta los 3 meses de edad cuando lo encontraron muerto en su cuna. Había sido neurológicamente normal y no tenía antecedentes de enfermedad. La evaluación post-mortem no encontró ninguna causa de muerte y se hizo un diagnóstico de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL). Se aconsejó a la familia que la acondroplasia del bebé y el SIDS eran casi con seguridad una coincidencia y no estaban relacionados. Un año después nació una nueva hermana, también con acondroplasia. No por ninguna sospecha de que el SIDS y la acondroplasia estuvieran relacionados, sino más bien por la noción entonces favorecida de que había una fuerte familiaridad sobre una base genética para el SIDS (114), se completó la polisomnografía. Mostró una anomalía sustancial del control respiratorio central, cuyas anomalías dieron lugar a dos episodios clínicos de apnea que requirieron estimulación, pero que se resolvieron a los 5 meses de edad.

Esto llevó a considerar la posibilidad de que fuera su diagnóstico compartido de acondroplasia lo que los pusiera en riesgo. Una investigación retrospectiva de 20 centros en los que se evaluó un número considerable de personas con acondroplasia produjo 10 pacientes adicionales con acondroplasia que habían muerto inesperadamente (113). De ellos, cuatro tenían evidencia de daño



severo en el bulbo raquídeo y la parte superior del cordón cervical. La reevaluación posterior de la unión craneocervical en el probando original mostró que histológicamente él también tenía evidencia de daño hipóxico.

Ya se sabía que los niños con acondroplasia tienen un crecimiento disminuido del basicráneo, que es de origen cartilaginoso, y un foramen magnum pequeño (115 , 116). La disminución del tamaño foraminial surge directamente de la disminución del crecimiento del hueso cartilaginoso y, quizás, de la anomalía de las sincondrosis (117). Además, el foramen magnum a menudo tiene una forma anormal, con frecuencia tiene una apariencia de "agujero de llave" (8). Esto probablemente disminuya efectivamente aún más el espacio realmente disponible. Aunque puede ocurrir una compresión directa de la médula espinal (véase más adelante), es más probable que las muertes por apnea se deban a la compresión de las arterias vertebrales en la unión craneocervical o cerca de ella. Los eventos que rodearon las muertes incluyeron algunos en los que el movimiento incontrolado de la cabeza podría haber resultado en una compresión craneocervical. Por lo tanto, postulamos que esas muertes se debieron a una compresión aguda o crónica de la vasculatura en la unión craneocervical que resultó en daño hipóxico a los centros de control respiratorio central en la médula. A su vez, dicho daño hipóxico puede provocar una disminución del control respiratorio central y, en los casos más graves, una apnea irreversible.

La experiencia posterior ha demostrado claramente que, sin una evaluación cuidadosa, algunos bebés con acondroplasia morirán debido a problemas en la unión craneocervical (8 , 118). Varios estudios han proporcionado información adicional importante. Por ejemplo, Reid et al. (118) confirmaron que la compresión craneocervical puede causar problemas respiratorios no letales pero graves, y que una interacción compleja de problemas respiratorios restrictivos, obstructivos y de origen central en bebés con acondroplasia puede ser difícil de resolver en la práctica. También demostraron que los problemas respiratorios no letales se aliviaron con la cirugía descompresiva suboccipital (118). Aunque la interpretación de Tasker et al. (119) de los signos y síntomas de sus pacientes son probablemente incorrectos en algunos aspectos, demostraron que la hipoplasia basicraneal parece no solo causar apnea central sino que también puede resultar en apnea obstructiva (119) (lo que puede denominarse apnea obstructiva mediada centralmente); esta también podría ser la razón de las



observaciones de Sano et al. (120), que de otro modo serían inexplicables. Además, Tasker et al. señaló que el reflujo gastroesofágico también puede complicar el cuadro en bebés con acondroplasia (119).

Estimación del riesgo

Aunque el riesgo de muerte sigue siendo incierto, se ha llegado a un consenso de que es sustancial. Hecht y sus colegas (107 , 108) han estimado que el riesgo de muerte en el primer año de vida puede llegar al 7,5%. Si bien ese puede ser un riesgo máximo y, de hecho, puede ser una sobreestimación, sin embargo, sin una evaluación especial y, cuando sea necesaria, una intervención quirúrgica, ese riesgo es probable que sea al menos 2-3%. Si bien hubo un desacuerdo inicial sobre si se trata de un fenómeno real (121), posteriormente surgió un consenso (D. Rimoin, comunicación personal, 2004) al menos en el hecho de que se trata de una preocupación real.

Evaluación prospectiva del nivel de riesgo y de los factores de riesgo

Entre 1983 y 1994 evaluamos prospectivamente a 53 lactantes con acondroplasia que fueron derivados sin problemas neurológicos o respiratorios explícitos (8). Evaluaciones integrales y uniformes demostraron que 5 de los 53 tenían problemas de gravedad suficiente para justificar la cirugía descompresiva suboccipital. En cada uno de esos casos, se demostró intraoperatoriamente una anomalía marcada de la médula cervical superior. Los predictores reproducibles de la necesidad de descompresión incluyeron: (1) foramen magnum pequeño en comparación con los estándares de acondroplasia (122); (2) hiperreflexia y/o clonus; (3) eventos hipopneicos centrales que resultan en saturaciones de oxígeno por debajo de 0,85 por polisomnografía (8). Por lo tanto, las características anatómicas, neurológicas y respiratorias, en conjunto, permiten la identificación de aquellos bebés que probablemente corren el mayor riesgo de experimentar eventos potencialmente mortales relacionados con la unión craneocervical.

Evaluación recomendada – evaluación estándar

Como ya se ha señalado, si se quiere que una evaluación marque la diferencia con respecto a las muertes súbitas inesperadas, debe realizarse muy temprano en la vida, preferiblemente antes de los 3 meses de edad (123). Una evaluación 'estándar' debe incluir los siguientes componentes (4):



- Historial neurológico y examen neurológico, este último enfatizando si hay hipotonía más severa que la típica de los bebés con acondroplasia, y si es demostrable hiperreflexia o clonus.
- Imágenes de la unión craneocervical. Inicialmente, esto se hacía con mayor frecuencia mediante tomografía computarizada (124). Este enfoque sigue ofreciendo ciertas ventajas. En primer lugar, permite medir el tamaño del foramen para el que se dispone de estándares (122) y que fue un predictor demostrable de la necesidad de descompresión (8). En segundo lugar, la mayoría de las veces se puede completar sin sedación ni anestesia. Esta puede ser una consideración seria dada la preocupación por los efectos sobre la sinaptogénesis de la anestesia en bebés pequeños (125).
- Polisomnografía (estudio del sueño). Esto debe realizarse en un centro del sueño cómodo para evaluar a los bebés. La interpretación puede complicarse por problemas pulmonares restrictivos con disminución de la reserva respiratoria. Por supuesto, se debe hacer hincapié en evaluar la apnea central y la hipopnea.

En nuestro centro, solo en los bebés que tienen características preocupantes según estas evaluaciones iniciales se completa la resonancia magnética (RM). En general, ahora obtenemos la resonancia magnética tanto en flexión como en extensión (126 , 127). La resonancia magnética también requiere una interpretación cuidadosa específica de la acondroplasia. Todos los bebés tendrán un estrechamiento en el foramen magnum. La mayoría de los bebés con acondroplasia tendrán la obliteración de la capa de líquido subaracnoideo posterior. Algunos tendrán "cortes" posteriores o "cintura" del cordón. Estas características deben interpretarse a la luz de las características clínicas, ya que claramente algunos bebés con todas estas características evolucionan bien y prosperan sin cirugía descompresiva (observaciones personales). Prudence recomienda que los estudios de resonancia magnética sean revisados por un neurorradiólogo con experiencia y conocimientos en acondroplasia para limitar las cirugías innecesarias. La presencia de una anomalía de la señal T-2 o una siringe probablemente justifique la intervención quirúrgica independientemente del estado clínico.



Enfoques alternativos a la evaluación inicial

Se han sugerido y utilizado varias alternativas. Tenga en cuenta que ninguno ha demostrado utilidad prospectivamente, sino que se basan principalmente en la 'razonabilidad'. Tales investigaciones prospectivas de qué esquema de evaluación es más útil se necesitan desesperadamente pero son muy difíciles de desarrollar.

Muchos centros han optado por proceder directamente a la RM en lugar de la TC (128). Se espera una mejor visualización del tejido neural, pero generalmente se necesitará sedación o anestesia general debido a la duración del procedimiento. A menudo se elige MRI multiposición (126 , 129). Los estudios de flujo también pueden ser de alguna ayuda para determinar si se justifica una intervención quirúrgica (126 , 128). La TC tridimensional podría ser otra alternativa (130), al igual que la resonancia magnética con tensor de difusión (131). Otra alternativa que se ha considerado es la denominada resonancia magnética rápida (o quick-MRI) (132). Esto obvia la necesidad de anestesia y los posibles riesgos que esto conlleva tanto inmediatos como, al menos especulativamente, a largo plazo (133). Sin embargo, si bien es suficiente para muchos propósitos, los detalles obtenidos por resonancia magnética rápida no son suficientes para determinar definitivamente la necesidad de una cirugía relacionada con la unión craneocervical.

Incluso se ha sugerido que no se realice ningún tipo de imagen de forma rutinaria en los lactantes con acondroplasia (134). Sin embargo, esta recomendación parece no estar basada en ninguna evidencia objetiva publicada (135-136).

Algunos también han sugerido un protocolo paso a paso. Por ejemplo, solo se pueden obtener imágenes de aquellos niños en los que las características preocupantes están presentes mediante un examen clínico y/o polisomnografía (M. Bober, comunicación personal 2014). Si bien es lógico, dicha evaluación gradual aún no se ha evaluado de manera rigurosa y no debe adoptarse sin evidencia que la respalde. Del mismo modo, la sugerencia de que la polisomnografía no predice el problema de la unión craneocervical, lo que implica que no es una evaluación esencial (137), se basa en una pequeña serie retrospectiva de pacientes, de los cuales muchos estaban fuera del rango de edad de relevancia. , y no es digno de mayor consideración.



Los potenciales evocados somatosensoriales podrían ser de gran beneficio para identificar a los lactantes de alto riesgo. Sin embargo, las primeras experiencias sugirieron que la mayoría de los bebés con acondroplasia mostraban anomalías en los potenciales evocados somatosensoriales y que no discriminaba entre los que tenían un alto riesgo y los demás (8). Sin embargo, otras investigaciones sugieren que los potenciales evocados pueden desempeñar un papel en la evaluación de la unión craneocervical en lactantes con acondroplasia (138 - 140). Si en el futuro se iniciaran estudios prospectivos de la eficacia de las evaluaciones, probablemente se deberían incluir pruebas de potenciales evocados somatosensoriales en dicho protocolo.

Prevención

El asesoramiento sobre las precauciones que se deben tener con todo bebé con acondroplasia se basa, en parte, en el presunto mecanismo de lesión en la unión craneocervical y, en parte, en las circunstancias que se han observado en casos de muertes infantiles inesperadas. Como se señaló, el riesgo probablemente esté relacionado con una combinación de constricción del foramen magnum, la cabeza típicamente grande de la acondroplasia y el control deficiente de la cabeza, que a menudo tarda más en desarrollarse en los bebés con acondroplasia. Por lo tanto, debe evitarse el movimiento incontrolado de la cabeza. Existe evidencia anecdótica de que las muertes son particularmente probables en bebés que han sido colocados en columpios automáticos verticales (4 , 113); de hecho, tengo conocimiento de al menos seis casos en los que los bebés con acondroplasia han muerto en columpios automáticos verticales. También ha habido múltiples instancias de eventos que amenazan o quitan la vida en los asientos de los automóviles (141) (y observaciones personales).

Las precauciones deben incluir

Apoyo cuidadoso de la cabeza y el cuello, especialmente en las transiciones.

Prohibición de columpios automáticos (“swingomatics”).

Uso de cochecitos con respaldo sólido en lugar de cochecitos con sombrilla que pueden flexionar el cuello con más fuerza.

Utilización de un protector de nuca en los cochecitos y, en particular, en las sillas de coche. Cuando están sujetos, los bebés con acondroplasia, que tienen occipucios grandes y prominentes, tendrán el cuello en una posición de flexión forzada.



Gestión

En aquellos lactantes en los que la evaluación demuestra una compresión inequívoca del cordón que produce anomalías clínicas, la descompresión suboccipital debe completarse con urgencia (142 , 143). La intervención quirúrgica puede ser particularmente desafiante debido a la anatomía única del cráneo en la acondroplasia (116 , 142).

En los principales centros en los que se evalúa un gran número de niños con acondroplasia, la mayoría informa una tasa de cirugía descompresiva en lactantes de alrededor del 10 % (11 % (144); 8 % (145 , 146); 13 % (147); 10 % en nuestra institución). Aunque es probable que estas tasas excedan el riesgo total, no está claro cómo pueden reducirse aún más. Que ciertos centros informen tasas de cirugía mucho más altas (141 , 148 – 150) probablemente refleje sesgos de derivación y/o una intervención demasiado agresiva. Las complicaciones mayores de la cirugía descompresiva son raras (142) y la calidad de vida de quienes se someten a descompresión no se ve comprometida a largo plazo (151).

Si, como se sugiere, dicha intervención salva vidas, entonces con la evaluación e intervención universales se deberían salvar 4 o 5 vidas por año en los Estados Unidos y alrededor de 100 por año en todo el mundo. Como se señaló, existe evidencia de que la evaluación y la intervención de rutina, tal como se describe, disminuyen la mortalidad en los lactantes con acondroplasia (110).

Preocupaciones especiales en el lactante pequeño: enfermedad pulmonar restrictiva

Los bebés con acondroplasia suelen tener pechos pequeños (63). Además, hay una mayor distensibilidad de la caja torácica, a veces de forma espectacular. Ese exceso de distensibilidad se manifiesta como un movimiento paradójico con la inspiración en la mayoría de los bebés pequeños con acondroplasia, hundiéndose hacia adentro principalmente de la parte inferolateral del tórax, pero también a menudo subesternal. También puede haber una deformidad leve del tórax (152), incluidas hendiduras laterales y pectus excavatum. La combinación de estas características (tórax pequeño, que presumiblemente pero no ciertamente refleja volúmenes pulmonares anatómicos más pequeños, mecánica torácica ineficiente y deformidad torácica) juntas pueden dar como resultado volúmenes pulmonares efectivos más pequeños.



A pesar de estas características, la mayoría de los bebés no sufren consecuencias evidentes. Como era de esperar, resulta en desaturaciones más rápidas con descuido fisiológico del control respiratorio central o con eventos obstructivos menores, lo que hace que la interpretación de la polisomnografía sea más desafiante en los bebés pequeños. El volumen torácico pequeño también provoca descenso diafragmático y “pseudoorganomegalia” (con un borde hepático a menudo palpable muy por debajo del margen costal inferior).

En una pequeña proporción este conjunto de características puede resultar en hipoxemia crónica. Esto es particularmente probable en aquellos que viven a gran altura (observaciones personales). La hipoxemia crónica puede ser lo suficientemente grave como para provocar retraso en el crecimiento (presumiblemente debido al aumento del trabajo respiratorio), rara vez insuficiencia respiratoria y, potencialmente, cor pulmonale si no se aborda (118 , 152 , 153).

La evaluación es sencilla. Puede haber taquipnea marcada clínicamente persistente, dificultades de alimentación secundarias debido a esa taquipnea, signos adicionales de dificultad respiratoria crónica y retraso en el crecimiento. En todos los bebés con acondroplasia, se debe completar una polisomnografía para otras indicaciones (ver arriba). Esto también proporcionará una muestra de oximetría larga. Las caídas de saturación por encima de los 80 son normales en los bebés con acondroplasia (observación personal). Una saturación de oxígeno inicial baja y/o desaturaciones frecuentes no acompañadas de eventos respiratorios registrables probablemente reflejen una enfermedad pulmonar restrictiva. Además, las oximetrías puntuales diurnas, tanto durante el tiempo de alerta activa como, en particular, durante las tomas, por ejemplo, pueden ser útiles. Las medidas de la circunferencia torácica en comparación con los estándares de acondroplasia también pueden ser de alguna ayuda (63).

En aquellos con enfermedad pulmonar restrictiva, se debe buscar la ayuda de un neumólogo pediátrico. La suplementación con oxígeno por sí sola puede ser suficiente para mantener las saturaciones y revertir el retraso en el crecimiento. Si no, puede ser necesaria una traqueotomía. La enfermedad pulmonar restrictiva ha sido la condición principal que ha llevado a la necesidad de traqueotomía en un pequeño subgrupo de bebés con acondroplasia: en nuestra institución, ~ 1 a 2%



de los bebés han requerido traqueotomía, principalmente para eliminar el espacio muerto en aquellos con enfermedad restrictiva. En total, ha sido temporal

Crecimiento

Dado que la mutación activadora de FGFR3 que da como resultado la acondroplasia causa una inhibición general del crecimiento óseo endocondral, por supuesto, uno podría anticipar que todos los huesos largos del cuerpo crecerán lentamente; y lo hacen. La baja estatura es la señal característica de la acondroplasia.

Crecimiento lineal

Aunque la longitud al nacer puede ser normal (61 , 154), el crecimiento lento es evidente poco después. La estatura baja moderada a marcada está presente en todos los individuos afectados. En los machos adultos, la altura promedio es de unos 130 cm (4'3 ") con un rango de alrededor de 120 a 145 cm. De igual forma, en las hembras la altura promedio es de 125 cm (4'1") con un rango de 115 a 137 cm. La estatura promedio de los adultos es de -6 a -7 DE por debajo de la media de las personas de estatura promedio (155).

Sorprendentemente, pocos padres de niños promedio entienden la importancia de la medición rutinaria del crecimiento: ese crecimiento es una excelente indicación no específica del bienestar general. Graficar el crecimiento de un niño con acondroplasia en gráficos de estatura promedio solo confirmará la baja estatura y no ofrecerá la misma oportunidad de usar el crecimiento como una medida de salud como se usa en individuos de estatura promedio. Por lo tanto, se deben usar tablas de crecimiento estándar específicas para la acondroplasia (61 , 156), y la longitud o altura medidas en cada encuentro con el proveedor de atención primaria del niño. Además de estas curvas suavizadas a mano, están disponibles curvas de crecimiento estadísticamente más rigurosas para una población de EE. UU. (154 -159), que son de particular valor ya que los puntajes Z proporcionados permiten traducir estos gráficos de crecimiento a registros electrónicos.

La mutación de la acondroplasia modifica en lugar de anular otros determinantes genéticos del crecimiento (160). La variabilidad de la altura en individuos con acondroplasia parece estar tan fuertemente correlacionada con la altura de los padres como en los individuos promedio. Es decir,



los padres altos tenderán a tener hijos acondroplásicos altos y padres bajos, niños acondroplásicos más bajos que el promedio.

Existe incertidumbre sobre si los individuos con acondroplasia muestran (155) o no (154) un estirón de crecimiento adolescente normal. La baja estatura tiene consecuencias sustanciales para el individuo afectado. Puede haber secuelas psicológicas, cuya posibilidad debe ser abordada con los padres y el afectado. También resultan limitaciones físicas y habrá necesidad de adaptaciones ambientales, particularmente en la escuela (ver más abajo). Tenga en cuenta, sin embargo, que la altura al sentarse es casi normal (161). Esto es relevante con respecto, por ejemplo, a las transiciones seguras del asiento del automóvil al elevador y con respecto a las necesidades de adaptación para la conducción.

Posible tratamiento de baja estaturaHasta la fecha, no se ha ideado ningún tratamiento que anule los efectos sobre el crecimiento de la acondroplasia (pero consulte también Posibles terapias futuras a continuación). Se ha publicado una cantidad considerable de estudios sobre el uso de la terapia con hormona de crecimiento para mejorar el crecimiento en niños con acondroplasia (por ejemplo (162 – 164)). Es predecible encontrar un aumento transitorio en la velocidad de crecimiento, pero el efecto disminuye con la duración del tratamiento. De los muchos estudios publicados, prácticamente ninguno ha seguido a los niños tratados hasta la finalización de su crecimiento (165). Sin embargo, Harada et al. describieron recientemente un estudio observacional no controlado en el que se evaluaron las estaturas finales de pacientes con acondroplasia que fueron tratados con hormona de crecimiento recombinante. Después de la terapia a largo plazo, el aumento promedio en la estatura adulta fue de + 2,8 cm en las mujeres y + 3,5 cm en los hombres (166). Por lo tanto, uno puede anticipar alrededor de 1 a 1 ½ pulgadas de altura adulta adicional después de años de inyecciones. La mayoría de las familias reconocen las desventajas de las inyecciones diarias y la medicalización que acompaña a la baja estatura, y pocas optan por seguir la terapia con hormona de crecimiento.

El alargamiento extendido de extremidades se ofrece como otra opción para mejorar la altura (167 – 170). Se han utilizado diversas técnicas, generalmente mediante osteotomías y distracción gradual mediante fijadores externos. Se puede lograr un alargamiento sustancial y una mejora de la altura, de modo que potencialmente se puede lograr un aumento en la altura adulta de 25 cm o más. Este es



un proceso largo y arduo. Se pueden esperar altas tasas de complicaciones (170). Se ha utilizado en muchos pacientes con acondroplasia; la mayoría de ellos vivían fuera de los Estados Unidos, quizás debido a diferentes actitudes hacia las diferencias físicas evidentes en el exterior. La mayoría de los proveedores de atención y especialistas en ética en este país han defendido que dicha cirugía se posponga hasta que el individuo afectado pueda participar en la toma de decisiones (es decir, en la preadolescencia o más tarde), y que solo debe realizarse en un centro que ofrezca atención integral y multidisciplinaria. 171).

Crecimiento ponderal

Al principio de la vida pueden surgir dificultades de alimentación debido a taquipnea, reflujo gastroesofágico, hipotonía oromotora o alguna combinación de estos. Junto con un aumento del trabajo respiratorio (ver arriba), puede resultar en un retraso en el crecimiento. A partir de entonces, sin embargo, la obesidad prevalece, probablemente mucho más que en la población en general (172). El exceso de peso puede ser particularmente problemático en personas con acondroplasia relacionada con posibles secuelas neurológicas y ortopédicas (173 – 178).

Desarrollo

La función cognitiva es normal en la mayoría de las personas con acondroplasia (179 , 180), aunque hace tiempo que se reconoce que los retrasos en el desarrollo, en particular los motores, son comunes (179 , 181). Por supuesto, pueden surgir problemas cognitivos secundarios a otras secuelas de la acondroplasia: hidrocefalia, lesión hipóxica, etc. Además, la apnea obstructiva del sueño no tratada puede tener graves consecuencias en el desarrollo de los niños con acondroplasia (182).

El primer intento de proporcionar estándares para comparar el desarrollo de un niño con acondroplasia con el de sus compañeros afectados de manera similar fue el de Todorov et al. (181)

La herramienta resultante, modelada según el Denver Developmental Screening Test (183), sirvió solo como una guía muy aproximada del desarrollo esperado; esto es particularmente así porque se generó utilizando un recuerdo retrospectivo temporalmente remoto. Además, abordó posibles retrasos en el desarrollo pero no diferencias en el desarrollo.

Estudios posteriores han enfatizado los problemas motores que a menudo están presentes en niños pequeños con acondroplasia (179 , 184). Los niños con acondroplasia no solo tienen un retraso



motor uniforme, sino que muestran patrones inusuales de desarrollo motor (184). Varias diferencias bioanatómicas parecen ser la base de estas diferencias, incluido un marcado acortamiento rizomélico de brazos y piernas, extensión limitada del codo, hiperlaxitud articular generalizada, macrocefalia e hipotonía (184). Juntas, estas características hacen que las típicas estrategias de movimiento preortógrado no tengan sentido para un bebé con acondroplasia. Muchos niños, en cambio, eligen “quitanieves” (movimiento con apoyo de los pies y la frente) o “quitanieves inverso” (soporte proporcionado por los talones y el occipucio). Aunque tales estrategias pueden provocar la preocupación de los padres, en realidad deben verse como diferencias normales y adaptativas en los niños con acondroplasia. Fowler et al. (184) cuantificaron la frecuencia de tales estrategias a través de un cuestionario a los padres y demostró que la mayoría de los bebés con acondroplasia se sientan en el asiento o en el quitanieves, y que muchos también lo hacen en reversa. La ocurrencia de tales estrategias de movimiento únicas ha sido confirmada en un estudio prospectivo de Ireland et al. (9) Esta es una de una serie de contribuciones importantes con respecto al desarrollo de la acondroplasia por parte de Ireland y sus colegas (9 , 185 – 187).

Los retrasos en la motricidad gruesa son sustanciales. La mediana de edad para caminar de forma independiente es de alrededor de 18 (184) o 19 (9) meses. Esas medianas ocultan un rango notablemente amplio, por lo que la primera caminata independiente puede no ocurrir hasta mucho después del segundo cumpleaños (9). Los problemas de motricidad gruesa pueden ser suficientes para que con el aumento de la edad resulten en una mayor dependencia del cuidador (186).

Las diferencias en la motricidad fina también parecen tener bases biofísicas, como la braquidactilia y la configuración en tridente de los dedos e hiperlaxitud de las articulaciones pequeñas. Si bien los problemas de motricidad fina son menos marcados y el logro de habilidades de motricidad fina se retrasa mucho menos que las de motricidad gruesa (9 , 184), con frecuencia se observan diferencias. Por ejemplo, debido a la braquidactilia y la hipermovilidad de las muñecas y los dedos, a menudo persiste el agarre con cuatro dedos o agarre con dos dedos, este último a menudo aprovechando la deformidad en tridente. A medida que los niños crecen, a menudo se quejan de fatigabilidad motora fina, incapacidad para ejercer suficiente presión con los lápices, etc.



Un número mayor de lo esperado de niños con acondroplasia tiene retrasos en el lenguaje (188 , 189). Los retrasos documentados suelen ser de lenguaje expresivo (9 , 190). La pérdida auditiva persistente o fluctuante no reconocida es común en las personas con acondroplasia (ver Oídos y audición), y puede explicar gran parte de estos retrasos expresivos (188). También puede, en parte, surgir de la forma en que los adultos interactúan con los niños con acondroplasia (9). Puede estar relacionado en parte con la expresión de FGFR3 en el cerebro (191). En la gran mayoría de los niños con este tipo de retrasos en el lenguaje expresivo, con la terapia del habla y el lenguaje adecuada, la normalización ocurrirá a los 5 o 6 años de edad (observación personal).

Parece que con muy poca frecuencia, pero aún con mayor frecuencia que en la población general, los niños con acondroplasia pueden tener trastornos del espectro autista (190). Esta posibilidad aún no ha sido adecuadamente documentada o confirmada.

Actualmente, la herramienta de detección más útil es la de Ireland et al. (9). Este u otros estándares deben usarse en la detección de cada niño con acondroplasia.

Riesgos neurológicos: hidrocefalia

La mayoría de las personas con acondroplasia son macrocefálicas (61). El gran tamaño de la cabeza parece tener múltiples factores contribuyentes. La megalencefalia de grado leve es típica (192), tal vez debido a los efectos directos de FGFR3 en la morfogénesis del cerebro (47); por lo general, hay ventriculomegalia y exceso de líquido extraaxial (193), presumiblemente como resultado de un mecanismo compartido con el proceso que a veces da como resultado hidrocefalia (194); consulte a continuación. Es fundamental distinguir entre macrocefalia "normal" con ventrículos grandes bajo presión normal y exceso de líquido extraaxial e hidrocefalia clínicamente significativa.

A todos los niños con acondroplasia se les debe medir el perímetro cefálico en cada contacto de atención médica, con las medidas trazadas en los estándares de perímetro cefálico específicos para la acondroplasia (61). Esto debería continuar hasta al menos los 5-6 años de edad, ya que hay un retraso en la maduración de las suturas en la acondroplasia (incluida la persistencia de la fontanela anterior hasta los 5 o 6 años (observación personal)) y, por lo tanto, puede aumentar la presión intracraneal. dan como resultado una aceleración del crecimiento de la cabeza durante mucho más



tiempo que en otros niños. Graficar las circunferencias de la cabeza en estándares típicos dará la falsa impresión de acelerar el crecimiento de la cabeza con el cruce de percentiles.

Nivel de riesgo

Aunque Hunter et al. informaron que ~ 10 % de las personas en una revisión multicéntrica tenían una derivación ventricular colocada (195), debido a que esta evaluación retrospectiva abarcó muchas décadas, es probable que esto incluya a personas en la primera parte del período a las que se les colocó una derivación sin lo que ahora se consideraría necesidad inequívoca. Un estudio más reciente informó una incidencia del 4,3 % de niños con acondroplasia que requirieron derivación (144). Esto está más de acuerdo con nuestra propia experiencia. El diagnóstico del 3% al 5% de los niños que requieren tratamiento es un desafío.

Presentaciones

En algunos individuos hay una aceleración transitoria del crecimiento de la cabeza con pocos o ningún síntoma acompañante que sugiera un aumento de la presión intracraneal. Entonces puede haber reequilibrio, recanalización del crecimiento de la cabeza y un curso benigno (196). Esto sugiere que en individuos sin síntomas es apropiado un período de espera vigilante (145), incluso si las imágenes demuestran un aumento de la ventriculomegalia en comparación con las imágenes obtenidas en la primera infancia.

En unos pocos niños parece haber un aumento de la presión intracraneal intermitente y episódico (25 , 197 , 198). Esto puede resultar en síntomas agudos y severos, pero sin persistencia. Solo se puede evaluar si esto está presente y es relevante con el control de la presión intracraneal (198).

En raras ocasiones, los bebés tendrán signos y síntomas agudos y dramáticos de hidrocefalia. Más a menudo, su desarrollo es más insidioso, con síntomas leves y difíciles de identificar, como letargo, irritabilidad, dolor de cabeza, etc. En esos casos, los signos se vuelven más importantes. Se debe enseñar a los padres que una fontanela anterior abultada y tensa, o una prominencia creciente del patrón venoso superficial (ver más abajo), junto con letargo o irritabilidad y/o emesis requieren una evaluación urgente.



Mecanismo

A diferencia de la hidrocefalia obstructiva típica, se cree que el mecanismo de desarrollo de la hidrocefalia en la acondroplasia es distintivo. Así como el agujero magno es de tamaño reducido porque la base del cráneo es hueso endocondral, también los agujeros yugulares a ambos lados del agujero magno son más pequeños. Evidentemente, esto puede conducir a una obstrucción parcial del flujo venoso a través de ellos (128), lo que a su vez da como resultado un aumento de la presión venosa intracraneal. La hipertensión venosa intracraneal provoca una limitación de la reabsorción venosa del líquido cefalorraquídeo (193 , 194). Además de causar una mayor acumulación de líquido cefalorraquídeo y, en algún punto de inflexión crítico, aumento de la presión intracraneal, la obstrucción del flujo venoso en los agujeros yugulares hace que el flujo alternativo se vuelva más importante. Las venas emisarias asumen ese papel de canales colaterales (199 , 200) dando como resultado la prominencia de las venas superficiales del cuero cabelludo y el cráneo. El aumento repentino de la prominencia venosa superficial probablemente sea indicativo de un empeoramiento de la obstrucción del flujo de salida en los agujeros yugulares y un mayor riesgo de que se desarrolle hidrocefalia.

Posibles futuras terapias

A medida que se comprenden mejor los procesos moleculares subyacentes a la acondroplasia, han surgido una serie de sugerencias para una posible terapia farmacológica molecular (200). Por supuesto, se desconoce si alguna de estas ideas eventualmente conducirá a una terapia efectiva de la acondroplasia.

La más avanzada de estas posibles opciones terapéuticas es la investigación de un análogo del péptido natriurético tipo C (CNP). El CNP actúa de muchas maneras como un contrapeso a los efectos del FGFR3 en la placa de crecimiento. Las mutaciones de pérdida de función del receptor CNP (el receptor del péptido natriurético transmembrana - NPR-B) dan como resultado otro trastorno de enanismo grave llamado displasia acromesomélica, tipo Maroteaux (200). Este trastorno ciertamente no es una imagen especular de la acondroplasia, ya que no comparte casi nada fenotípicamente con ella, excepto una estatura marcadamente pequeña. No obstante, se postuló que el aumento de la actividad de CNP podría contrarrestar el exceso de señal negativa de las mutaciones



de FGFR3 . Y, de hecho, eso parece ser cierto (200). BioMarin Pharmaceuticals desarrolló un análogo que tiene una mayor estabilidad, y se comenzaron experimentos con animales usando este péptido, llamado BMN-111 (200). BMN-111 (ahora llamado Vosoritide por BioMarin) revirtió el fenotipo de acondroplasia en el modelo de ratón de este trastorno (363) y pareció mejorar el crecimiento óseo en monos cynomolgus normales, incluidos aumentos en el grosor de la placa de crecimiento y aumento en el tamaño del foramen vertebral lumbar (200). El CNP también parece tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo mediofacial (200).

CONCLUSIONES

Se ha aprendido mucho sobre las consecuencias de la acondroplasia en las personas afectadas. No obstante, la calidad de la atención que se puede brindar se ve comprometida por la calidad limitada de la evidencia que, en su mayor parte, está disponible. Aunque el futuro puede incluir terapias impulsadas por vías, seguirá existiendo la necesidad de investigaciones clínicas de calidad con respecto a la historia natural y las intervenciones óptimas para las secuelas de la acondroplasia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Trotter TL, Hall JG. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*. 2005;116:771–781. doi: 10.1542/peds.2005-1440.
- Wright MJ, Irving MD. Clinical management of achondroplasia. *Arch Dis Child*. 2012;97:129–134. doi: 10.1136/adc.2010.189092.
- Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edward P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet*. 2014;7:117–125. doi: 10.2147/TACG.S51485.
- Pauli RM, Botto LD. Achondroplasia. In: Cassidy SB, Battaglia A, Carey J, Viskochil DH, editors. *Management of Genetic Syndromes*. 4. New York: Wiley; 2018.
- Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370:162–172. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61090-3.
- Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:3–18. doi: 10.1016/j.berh.2007.12.008.



- Pauli RM, Legare J. Achondroplasia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, editors. GeneReviews. 2018.
- Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1995;56:732–744.
- Ireland PJ, Donaghey S, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, Ault J, Savarirayan R, Sillence D, Thompson E, Townshend S, Johnston LM. Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:532–537. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04234.x.
- Hoover-Fong JE, Bober M, Hashmi S, Hecht J, Legare J, Little M, McGready J, Pauli R, Schulze K, Serna E, Smid C, Alade AY. Achondroplasia natural history: the power of a multi-center clinical study. Bruges: International Skeletal Dysplasia Society; 2017.
- Enderle A, Meyerhöfer D, Unverfehrt G. Small people-great art. Restricted growth from an artistic and medical viewpoint. Hamm: Artcolor; 1994.
- Langer LO, Baumann PA, Gorlin RJ. Achondroplasia. *Am J Roentgenol.* 1967;100:12–26. doi: 10.2214/ajr.100.1.12.
- Waller DK, Correa A, Vo TM, Want Y, Hobbs C, Langlois PH, Pearson K, Romitti PA, Shaw GM, Hecht JT. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:2385–2389. doi: 10.1002/ajmg.a.32485.
- Moffitt KB, Abiri OO, Scheuerle AE, Langlois PH. Descriptive epidemiology of selected heritable birth defects in Texas. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91:990–994. doi: 10.1002/bdra.22859.
- Barbosa-Buck CO, Orioli IM, Dutra MG, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1038–1045. doi: 10.1002/ajmg.a.35246.
- Stevenson DA, Carey JC, Byrne JLB, Srisukhumbowornchai S, Feldkamp ML. Analysis of skeletal dysplasias in the Utah population. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1046–1054. doi: 10.1002/ajmg.a.35327.



- Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet.* 1995;59:209–217. doi: 10.1002/ajmg.1320590218.
- Reiser CA, Pauli RM, Hall JG. Achondroplasia: unexpected familial recurrence. *Am J Med Genet.* 1984;19:245–250. doi: 10.1002/ajmg.1320190206.
- Mettler G, Fraser FC. Recurrence risk for sibs of children with “sporadic” achondroplasia. *Am J Med Genet.* 2000;90:250–251. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(20000131)90:3<250::AID-AJMG13>3.0.CO;2-3.
20. Sobetzko D, Braga S, Rådeberg A, Superti-Furga A. Achondroplasia with the FGFR3 1138 g->a (G380R) mutation in two sibs sharing a 4p haplotype derived from their unaffected father. *J Med Genet.* 2000;37:958–959. doi: 10.1136/jmg.37.12.958.
- Henderson S, Sillence D, Loughlin J. Germline and somatic mosaicism in achondroplasia. *J Med Genet.* 2000;37:956–958. doi: 10.1136/jmg.37.12.956.
- Natacci F, Baffico M, Cavallari U, Bedeschi MF, Mura I, Paffoni A, Setti PL, Baldi M, Lalatta F. Germline mosaicism in achondroplasia detected in sperm DNA of the father of three affected sibs. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:784–786. doi: 10.1002/ajmg.a.32228.
- Pauli RM. Dominance and homozygosity in man. *Am J Med Genet.* 1983;16:455–458. doi: 10.1002/ajmg.1320160403.
- Pauli RM, Conroy MM, Langer LO, McLone DG, Naidich T, Franciosi R, Ratner IM, Copps SC. Homozygous achondroplasia with survival beyond infancy. *Am J Med Genet.* 1983;16:459–473. doi: 10.1002/ajmg.1320160404.
- Hall JG. The natural history of achondroplasia. *Basic Life Sci.* 1988;48:3–9.
- McKusick V, Kelly T, Dorst J. Observations suggesting allelism of the achondroplasia and hypochondroplasia genes. *J Med Genet.* 1973;10:11–16. doi: 10.1136/jmg.10.1.11.
- Sommer A, Young-Wee T, Frye T. Achondroplasia-hypochondroplasia complex. *Am J Med Genet.* 1987;26:949–957. doi: 10.1002/ajmg.1320260426.



- Huggins MJ, Smith JR, Chun K, Ray PN, Shah JK, Whelan DT. Achondroplasia-hypochondroplasia complex in a newborn infant. *Am J Med Genet.* 1999;84:396–400. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19990611)84:5<396::AID-AJMG2>3.0.CO;2-L.
- Bober MB, Taylor M, Heinle R, Mackenzie W. Achondroplasia-hypochondroplasia complex and abnormal pulmonary anatomy. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:2336–2341. doi: 10.1002/ajmg.a.35530.
- Flynn MA, Pauli RM. Double heterozygosity in bone growth disorders. Four new observations and review. *Am J Med Genet A.* 2003;121A:193–208. doi: 10.1002/ajmg.a.20143.
- Gomes MES, Kanazawa TY, Riba FR, Pereira NG, Zuma MCC, Rabelo NC, Sanseverino MT, Horovitz DDG, Lierena JC, Cavalcanti DP, Gonzalez S. Novel and recurrent mutations in the FGFR3 gene and double heterozygosity cases in a cohort of Brazilian patients with skeletal dysplasia. *Mol Syndromol.* 2018;9:92–99. doi: 10.1159/000486697.
- Young ID, Ruggins NR, Somers JM, Zuccollo JM, Rutter N. Lethal skeletal dysplasia owing to double heterozygosity for achondroplasia and spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *J Med Genet.* 1992;29:831–833. doi: 10.1136/jmg.29.11.831.
- Gunthard J, Fliegel C, Ohnacker H, Rutishauser M, Buhler E. Lung hypoplasia and severe pulmonary hypertension in an infant with double heterozygosity for spondyloepiphyseal dysplasia congenita and achondroplasia. *Clin Genet.* 1995;48:35–40. doi: 10.1111/j.1399-0004.1995.tb04051.x.
- Langer LO, Schaefer GB, Wadsworth DT. Patient with double heterozygosity for achondroplasia and pseudoachondroplasia with comments on these conditions and the relationship between pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia, Fairbank type. *Am J Med Genet.* 1993;47:772–781. doi: 10.1002/ajmg.1320470535.
- Ross JL, Bellus G, Scott CI, Abboudi J, Grigelioniene G, Zinn AR. Mesomelic and rhizomelic short stature: the phenotype of combined Leri-Weill dyschondrosteosis and achondroplasia or hypochondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2003;116A:61–65. doi: 10.1002/ajmg.a.10807.



- De Azevedo Moreira LM, Matos MA, Schiper PP, Carvalho AFL, Gomes IC, Rolemberg JC, Ferreira de Lima RLL, Toralles MBP. Co-occurrence of achondroplasia and Down syndrome: genotype/phenotype association. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88:228–231.
- Kaga A, Murotsuki J, Kamimura M, Kimura M, Saito-Hakoda A, Kanno J, Hoshi K, Kure S, Fujiwara I. Association of achondroplasia with Down syndrome: difficulty in prenatal diagnosis by sonographic and 3-D helical computed tomographic analyses. *Congenit Anom (Kyoto)* 2015;55:116–120. doi: 10.1111/cga.12097.
- Shiang R, Thompson IM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell.* 1994;78:335–342. doi: 10.1016/0092-8674(94)90302-6.
- Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet I, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, Le Merrer M, Munnich A. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature.* 1994;371:252–254. doi: 10.1038/371252a0.
- Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations in FGFR3. *Am J Hum Genet.* 1995;56:368–373.
- Goriely A, Wilkie AO. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet.* 2012;90:175–200. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.12.017.
- Arnheim N, Calabrese P. Germline stem cell competition, mutation hot spots, genetics disorders, and older fathers. *Annu Rev Genom Hum Genet.* 2016;17:219–243. doi: 10.1146/annurev-genom-083115-022656.
- Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:139–149. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.01.001.
- Horton WA, Degnin CR. FGFs in endochondral skeletal development. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20:341–348. doi: 10.1016/j.tem.2009.04.003.



- Delezoide AL, Benoist-Lasselin C, Legeai-Mallet L, Le Merrer M, Munnich A, Vekemans M, Boneventure J. Spatio-temporal expression of FGFR 1, 2 and 3 genes during human embryo-fetal ossification. *Mech Dev.* 1998;77:19–30. doi: 10.1016/S0925-4773(98)00133-6.
- Maher GJ, Goriely A, Wilkie AO. Cellular evidence for selfish spermatogonial selection in aged human testes. *Andrology.* 2014;2:304–314. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00175.x.
- Thomson RE, Kind PC, Graham NA, Etherson ML, Kennedy J, Fernandes AC, Marques CS, Hevner RF, Iwata T. Fgf receptor 3 activation promotes selective growth and expansion of occipitotemporal cortex. *Neural Devel.* 2009;4:4. doi: 10.1186/1749-8104-4-4.
- Narayana J, Horton WA. FGFR3 biology and skeletal disease. *Connect Tissue Res.* 2015;56:427–433. doi: 10.3109/03008207.2015.1051224.
- Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia: pathogenesis and implications for future treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:516–523. doi: 10.1097/MOP.0b013e32833b7a69.
- Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *EMBO J.* 1996;15:520–527. doi: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00384.x.
- Li Y, Mangasarian K, Mankukhani A, Basilico C. Activation of FGF receptors by mutations in the transmembrane domain. *Oncogene.* 1997;14:1397–1406. doi: 10.1038/sj.onc.1200983.
- Spranger J. Pattern recognition in bone dysplasias. *Prog Clin Biol Res.* 1985;200:315–342.
- Naski MC, Wang Q, Xu J, Ornitz DM. Graded activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations causing achondroplasia and thanatophoric dysplasia. *Nat Genet.* 1996;13:233–237. doi: 10.1038/ng0696-233.
- Krejci P, Salazar L, Kashiwada TA, Chlebova K, Salasova A, Thompson LM, Bryja V, Kozubik A, Wilcox WR. Analysis of STAT1 activation by six FGFR3 mutants associated with skeletal dysplasia undermines dominant role of STAT1 in FGFR3 signaling in cartilage. *PLoS One.* 2008;3:e3962–ePub. doi: 10.1371/journal.pone.0003961.
- Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P. Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias. *Hum Mutat.* 2012;33:29–41. doi: 10.1002/humu.21636.



- Penrose L. Paternal age and mutation. *Lancet*. 1955;269:312–313. doi: 10.1016/S0140-6736(55)92305-9.
- Wilkin DJ, Szabo JK, Cameron R, Henderson S, Bellus GA, Mack ML, Kaitila I, Loughlin J, Munnich A, Sykes B, Bonaventure J, Francomano CA. Mutations in fibroblast growth-factor receptor 3 in sporadic cases of achondroplasia occur exclusively on the paternally derived chromosome. *Am J Hum Genet*. 1998;63:711–716. doi: 10.1086/302000.
- Giudicelli MD, Serazin V, Le Sciellour CR, Albert M, Selva J, Giudicelli Y. Increased achondroplasia mutation frequency with advanced age and evidence for G1138A mosaicism in human testis biopsies. *Fertil Steril*. 2008;89:1651–1656. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.037.
59. Yoon SR, Choi SK, Eboreime J, Gelb BD, Calabrese P, Arnheim N. Age-dependent germline mosaicism of the most common Noonan syndrome mutation shows the signature of germline selection. *Am J Hum Genet*. 2013;92:917–926. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.001.
60. Fagen KE, Blask AR, Rubio EI, Bulas DI. Achondroplasia in the premature infant: an elusive diagnosis in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol Rep*. 2017;7:e8–e12. doi: 10.1055/s-0036-1592188.
61. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr*. 1978;93:435–438. doi: 10.1016/S0022-3476(78)81152-4.
62. Shelmerdine SC, Brittain H, Arthurs OJ, Calder AD. Achondroplasia: really rhizomelic? *Am J Med Genet A*. 2016;170:2039–2043. doi: 10.1002/ajmg.a.37776.
63. Hunter AGW, Reid CS, Pauli RM, Scott CI. Standard curves of chest circumference in achondroplasia and the relationship of chest circumference to respiratory problems. *Am J Med Genet*. 1995;62:91–97. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960301)62:1<91::AID-AJMG18>3.0.CO;2-Q.
- Pauli RM, Breed A, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prevention of fixed, angular kyphosis in achondroplasia. *J Pediatr Orthop*. 1997;17:726–733.
- Reynolds KK, Modaff P, Pauli RM. Absence of correlation between infantile hypotonia and foramen magnum size in achondroplasia. *Am J Med Genet*. 2001;101:40–45. doi: 10.1002/ajmg.1307.



- Friez MJ, Wilson JAP. Novel FGFR3 mutations in exon 7 and implications for expanded screening of achondroplasia and hypochondroplasia: a response to Heuertz et al. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:277–278. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201931.
- . Ikegawa S, Fukushima Y, Isomura M, Takada F, Nakamura Y. Mutations of the fibroblast growth factor receptor-3 gene in one familial and six sporadic cases of achondroplasia in Japanese patients. *Hum Genet.* 1995;96:309–311. doi: 10.1007/BF00210413.
- 6Heuertz S, Le Merrer M, Zabel B, Wright M, Legeai-Mallet L, Cormier-Daire V, Gibbs L, Bonaventure J. Novel FGFR3 mutations creating cysteine residues in the extraceullular domain of the receptor cause achondroplasia or severe forms of hypochondroplasia. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:1240–1247. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201700.
- Zhang S, Zhou X, Ren X, Wang T, Yuan M, Wang Q, Liu J, Liu M. Ser217Cys mutation in the Ig II domain of FGFR3 in a Chinese family with autosomal dominant achondroplasia. *Chin Med J.* 2007;120:1017–1019.
- Takogi M, Kouwaki M, Kawase K, Shinohara H, Hasegawa Y, Yamada T, Fujiwara I, Sawai H, Nishimura G, Hasegawa T. A novel mutation Ser344Cys in FGFR3 causes achondroplasia with severe platyspondyly. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:2851–2854. doi: 10.1002/ajmg.a.37231.

