

ACONDROPLASIA

MÁS QUE UNA CUESTIÓN DE ALTURA

AUTOR

JOSÉ ANTONIO ANTÓN BLASCO
R1 Pediatría HGU Elche

TUTORES

Dr. JOSÉ LUIS QUILES DURÁ
Dra. CONSUELO VÁZQUEZ GOMIS
Médicos Adjuntos Pediatría HGU Elche

CONTEXTO

- ACONDROPLASIA: A = sin; CONDRO = cartílago; PLASIA = desarrollo
- Descrito por Parrot en 1878, aunque se han encontrado esqueletos con rasgos acondroplásico con edades comprendidas entre los 3000 y 7000 años de antigüedad.
- Displasia ósea más frecuente → Prevalencia 0.4-0.6/10.000 nacidos vivos
- Autosómica dominante → >75% son mutaciones de novo



SEGUIMIENTO Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

CASO CLÍNICO - PRENATAL

- Mujer 25 años
- Rubeola inmune, resto (Toxoplasma, VIH, Sífilis, VHB) negativo
- Sana
- No hábitos tóxicos

- Gestación gemelar evanescente
 - Screening 1T de bajo riesgo
 - Normoevolutivo hasta 31+6 SG.

LC y MF+

Peso estimado: 1404g (31+3 SG)

LF 25+5 SG; LH 26 SG; PC 33 SG

AMNIOCENTESIS

Mutación heterocigótica c.1138G>A en el gen FGFR3

DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE ACONDROPLASIA

CASO CLÍNICO - POSTNATAL

- Parto vaginal eutócico
- SGB desconocido, HBR menor de 18 y sin infecciones de orina en el tercer trimestre
- Varón de 2850 gramos que inicia llanto en campo, sin precisar reanimación. APGAR 9/10.

- Perinatal sin incidencias, iniciando meconio y diuresis en las primeras 24 horas de vida y con lactancia materna desde el nacimiento, con buena succión.

- Exploración Física: BEG. Normohidratado y normocoloreado, sin exantemas ni petequias. Eupneico, sin tiraje. No aspecto séptico. ACP: Rítmico, no se auscultan soplos significativos. Buena entrada de aire bilateral, sin ruidos patológicos. ABD: Blando y depresible, no impresiona de doloroso a la palpación. No se palpan masas ni megalias. Clavículas íntegras y caderas estables. Genitales masculinos normoconformados, con testes en bolsa escrotal. NRL: activo y reactivo, FANT, buen tono y reflejos arcaicos presentes (a excepción de Galant). Fenotipo compatible con acondroplasia (macrocefalia, MMII cortos, mano en tridente).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ACONDROPLASIA

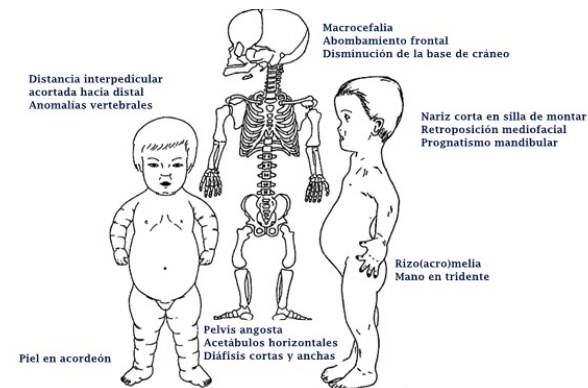
¿QUÉ ES LA ACONDROPLASIA?

- Trastorno genético del crecimiento óseo de herencia autosómica dominante
- Mutación en Cromosoma 4 → **GEN FGFR3** (osificación endocondral)

■ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Acortamiento miembros
- Desproporción corporal
- Macrocefalia
- Abombamiento frontal y retrusión tercio medio facial

■ COMPLICACIONES



COMPLICACIONES

CRECIMIENTO ANORMAL DE HUESOS

HIPOPLASIA MEDIOFACIAL

Apiñamiento de los dientes
Apnea obstructiva
Otitis media de repetición

BASE CRÁNEO PEQUEÑA

FORAMEN YUGULAR
Hidrocefalia

FORAMEN MAGNO
Hipotonía
Retraso motor
Compresión cérvico-medular
Disfunción respiratoria
Muerte súbita (3-7%)

OTRAS

Ortopédicas (Genu valgo)

Cifosis - Lordosis

Obesidad y enfermedad
cardiovascular

Estenosis espinal

DIAGNÓSTICO

PRENATAL

BAJO RIESGO

ALTO RIESGO

Polihidramnios

Longitud miembros

Macrocefalia

ESTUDIOS DE CONFIRMACIÓN
Vellosidades coriónicas (10-12 SG)
Amniocentesis (16-18 SG)

ALTERACIÓN GEN FGFR3	MÉTODO	MUTACIÓN DETECTADA	FRECUENCIA DETECCIÓN
	Análisis de la mutación	c.1138G>A	98%
		c.1138G>C	1%
Análisis secuencia de axones	Incluye las dos mutaciones	99%	

DIAGNÓSTICO

POSTNATAL

EXPLORACIÓN FÍSICA

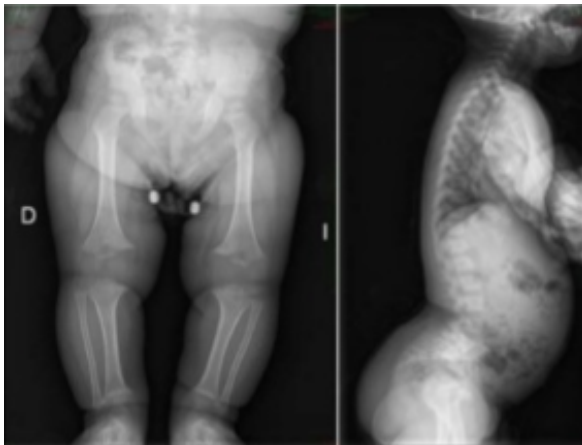
Macrocefalia

Manos en tridente

Miembros cortos

ESTUDIO MOLECULAR

RADIOGRAFÍA



Huesos tubulares gruesos y cortos

Estrechamiento distancia interpedicular

Íleon redondeado y acetábulo horizontal

Radiolucencia femoral proximal

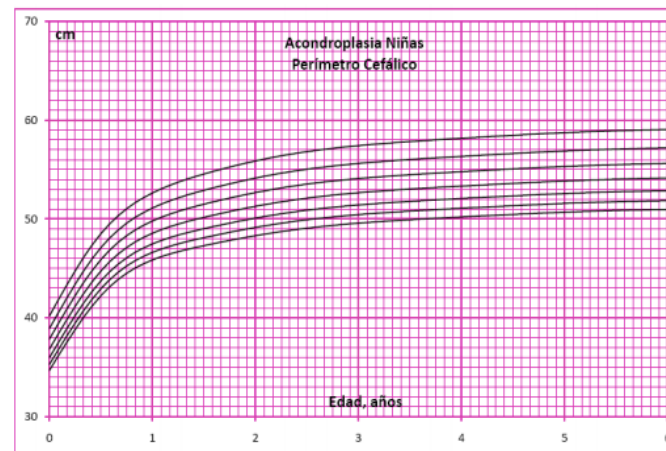
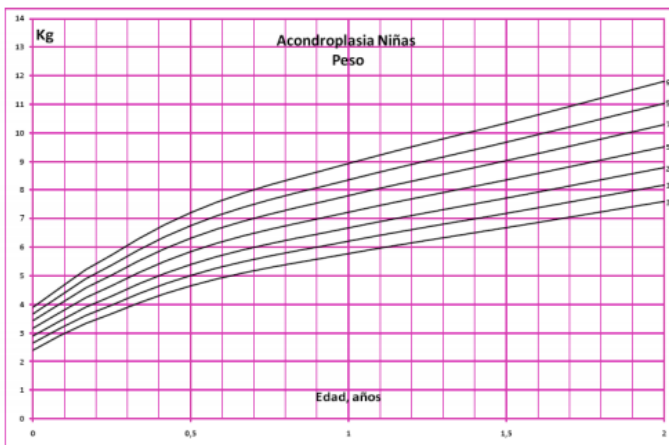
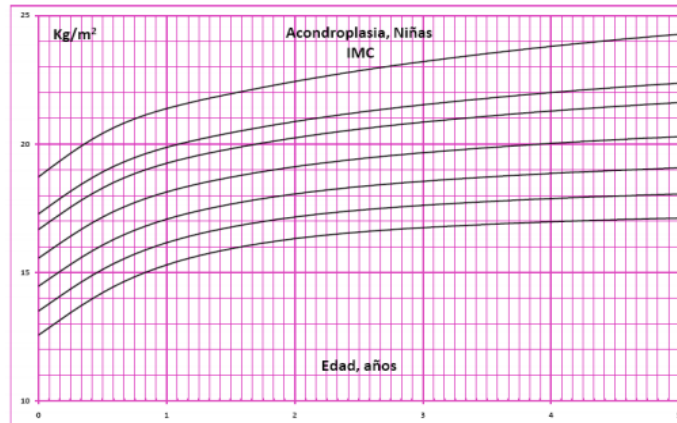
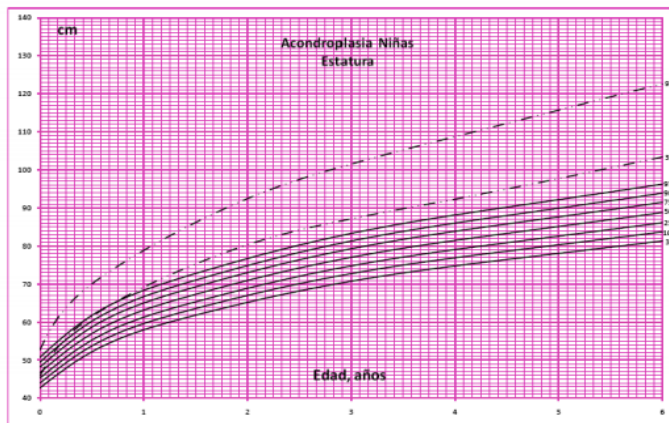
Cambios metafisarios generalizados

¿Y AHORA QUÉ?



¿QUÉ PAPEL JUEGA EL PEDIATRA?

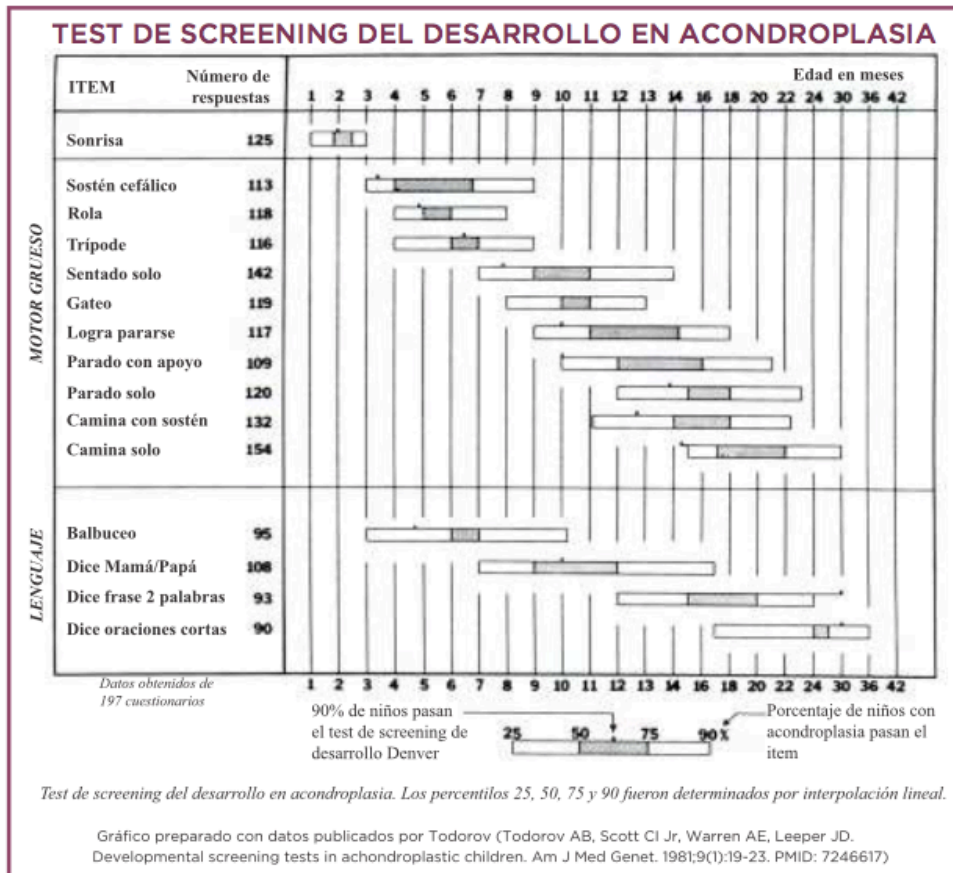
EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO



¿QUÉ PAPEL JUEGA EL PEDIATRA?

EVALUACIÓN DEL DESARROLLO

FIGURA 1: Test de screening de desarrollo en AC

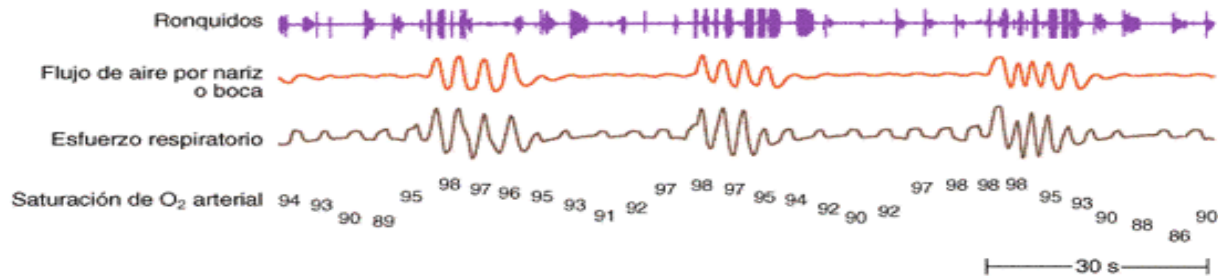


- RECOMENDACIONES
 - Consultar si RDPM
 - Estimulación temprana
 - Cuidados posturales

¿QUÉ PAPEL JUEGA EL PEDIATRA?

EVALUACIÓN RESPIRATORIA

- APNEAS OBSTRUCTIVAS DEL SUEÑO Y APNEAS CENTRALES
- SIGNOS DE ALARMA: somnolencia diurna, ronquido, pausas, etc.
- VALORAR ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS



EVALUACIÓN AUDITIVA

- Problemas audición
- Completar estudio

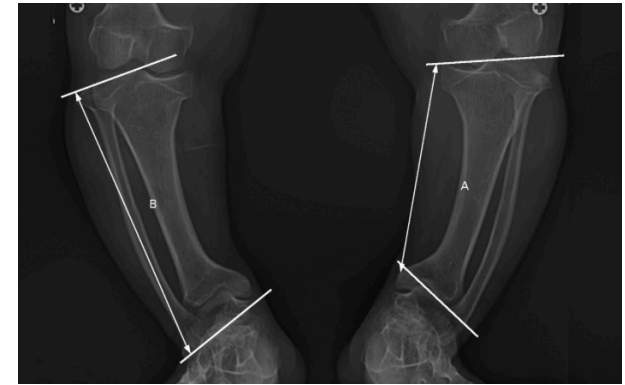
EVALUACIÓN ODONTOLÓGICA

- Mala oclusión y mala alineación
- Controles exhaustivos > 5 años

¿QUÉ PAPEL JUEGA EL PEDIATRA?

EVALUACIÓN APARATO

- EXPLORACIÓN FÍSICA MINUCIOSA DE LA COLUMNA
- CONTROL POSTURA SI NO SOSTÉN CEFÁLICO
- CONTROL ALINEACIÓN MIEMBROS INFERIORES



EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

- ESTABILIZACIÓN HIDROCEFALIA
- SIGNOS ALARMA HIPOTONÍA: hipotonía persistente, hiperreflexia, fontanela a tensión.
- COMPRESIÓN MEDULAR
 - Neuroimagen: sintomatología
 - Consulta urgente: asimetría ROT, sensibilidad o fuerza; Clonus; Pausas respiratorias.

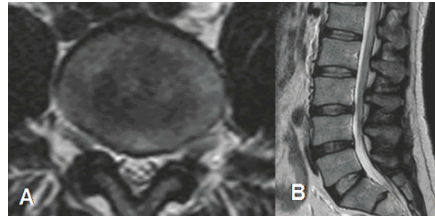


Figura 1. Imagen de resonancia magnética cráneo-cervical en corte sagital donde se observa la compresión medular a nivel del agujero magnum (flecha).

¿QUÉ PAPEL JUEGA EL PEDIATRA?

EVALUACIÓN SITUACIÓN SOCIAL

- Asociaciones de afectados
- Rendimiento académico adecuado
- Adaptaciones del hogar y juguetes
- Deporte
- Conflicto social y de integración



B. MANEJO TERAPEUTICO

a. Controles de acuerdo a la edad (TABLA 1)

TABLA 1: Controles de acuerdo a la edad

EDAD	RN	6s	2-3m	6m	9m	12 - 18m	2a	3a	1x año	Mayores	Observaciones
Evaluación clínica Peso - Estatura - PC	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Examen neurológico	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Rx											Para diagnóstico. Control cifosis tóraco-lumbar
Desarrollo	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Neuroimagen				C	C	C					
Lenguaje							x	x	x		
Audición	Por ley						x	x			Considerar cada año según evaluación otoscópica.
Investigar ronquidos, dificultades del sueño						x	x	x	x	x	
Consejo genético	x					x				x	
Consulta Ortopedia						x	x	x			
Consulta Odontología									5a		
Consulta Neurología - Neurocirugía											Si se detectan complicaciones a cualquier edad
Estudio oximetría durante el sueño											Si se detectan complicaciones a cualquier edad
PESS de 4 miembros											Si se detectan complicaciones a cualquier edad
Evaluar comportamiento social - escolar								x	x	x	
Evaluar proyecto de vida, vínculos de pareja, sexualidad, pautas de salud sexual y reproductiva										x	

C: Considerar de acuerdo a clínica

PESS: potenciales evocados somato-sensitivos

TRATAMIENTO – ALARGAMIENTO ÓSEO

- Selección de pacientes: 8-12 años
- Ventajas e inconvenientes
- Máxima colaboración sociofamiliar
- Cooperación interservicios: Pediatría, Psicología, COT y Rehabilitación
- Importancia de la rehabilitación como indicador de éxito

TÉCNICAS		
BASTIANI	MMII	20-25cm
ILIZAROV	MMII	30 cm
	MMSS	9-14 cm
VILLARUBIAS	MMII	30 cm
	MMSS	9-14 cm

ALARGAMIENTO ÓSEO – TÉCNICA DE VILLARUBIAS

1. TIBIAS

- CIRUGÍA
- ELONGACIÓN: 24 horas tras intervención



- ESCAYOLA Y REHABILITACIÓN

2. FÉMURES

- MAYOR IMPORTANCIA REHABILITACIÓN

3. HÚMEROS

- CIRUGÍA
- FUNCIONALIDAD EN 48 HORAS
- ELONGACIÓN

9-11 cm
7-9 meses



TRATAMIENTO – COMPLICACIONES

- COMPRESIÓN MEDULAR: Cirugía
- OBESIDAD: Medidas higiénico-dietéticas
- HIDROCEFALIA: Derivación ventrículo – peritoneal
- OTITIS DE REPETICIÓN: Antibioterapia
- SAOS: adenomigdalectomía, dieta, CPAP nocturna, traqueotomía
- INADAPTACIÓN SOCIAL

PNC COMO ESTIMULADOR DEL CRECIMIENTO ÓSEO EN RATONES

REPORT

Evaluation of the Therapeutic Potential of a CNP Analog in a *Fgfr3* Mouse Model Recapitulating Achondroplasia

Florence Lorget,¹ Nabil Kaci,² Jeff Peng,¹ Catherine Benoist-Lasselin,² Emilie Mugniery,² Todd Oppeneer,¹ Dan J. Wendt,¹ Sean M. Bell,¹ Sherry Bullens,¹ Stuart Bunting,¹ Laurie S. Tsuruda,¹ Charles A. O'Neill,¹ Federico Di Rocco,² Arnold Munnich,² and Laurence Legeai-Mallet^{2,*}
The American Journal of Human Genetics 91, 1108–1114, December 7, 2012

J Dent Res. 2013 Jan;92(1):58-64. doi: 10.1177/0022034512466413. Epub 2012 Oct 31.

The effects of C-type natriuretic peptide on craniofacial skeletogenesis.

Nakao K¹, Okubo Y, Yasoda A, Koyama N, Osawa K, Isobe Y, Kondo E, Fujii T, Miura M, Nakao K, Bessho K.

TRATAMIENTO – ÚLTIMOS AVANCES



BMN 111: Vosoritide for Achondroplasia

R&D DAY 2016

Sarah Noonberg, MD, PhD
Group Vice President, Head of Global Clinical Development

- **BMN-11** (Vosoritide®): Dosis única diaria
- **FASE I:** No hallazgos significativos
- **FASE II:** Efecto dosis dependiente
- **FASE III:** Actualmente.



Durable and Consistent Effects on Growth

46 – 65% Improvement from Baseline in Mean Annualized Growth Velocity

Time Point	6 Months (June 2015)	12 Months**	6 Months
Annualized Growth Velocity	Cohort 3 15 µg/kg/daily (n=10)	Cohort 3 15 µg/kg/daily (n=10)	Cohorts 1-2 15 µg/kg/daily (n=12)
Baseline			
Mean (SD), cm/year	4.0 (2.3)	4.0 (2.3)	3.6 (0.96)
Median	4.1	4.1	3.5
Post-Treatment			
Mean (SD), cm/year	6.1 (1.1)	5.9 (0.92)	5.9 (1.6)
Median	5.9	5.6	5.6
Change from Baseline			
Mean (SD), cm/year	2.0 (2.0)	1.9 (2.0)	2.3 (1.9)
nominal p-value*	0.01	0.02	0.002
Percent Increase from Baseline	50%	46%	65%

*Nominal p-value, not adjusted for multiplicity

** Mean Annualized Growth Velocity change from baseline increases to 2.0 cm/year (50% increase) if one patient who missed majority of doses between 6 and 12 months is excluded

TRATAMIENTO – ÚLTIMOS AVANCES

OXFORD

Human Molecular Genetics, 2016, Vol. 25, No. 1 9–23

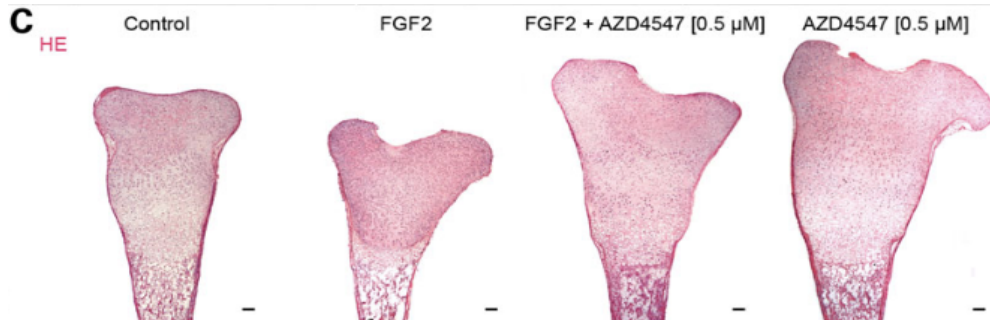
doi: 10.1093/hmg/ddv441
Advance Access Publication Date: 22 October 2015
Original Article

ORIGINAL ARTICLE

Multikinase activity of fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors SU5402, PD173074, AZD1480, AZD4547 and BGJ398 compromises the use of small chemicals targeting FGFR catalytic activity for therapy of short-stature syndromes

Iva Gudernova^{1,†}, Iva Vesela^{2,3,†}, Lukas Balek⁴, Marcela Buchtova^{2,4}, Hana Dosedelova^{2,3}, Michaela Kunova¹, Jakub Pivnicka⁴, Iva Jelinkova^{1,4}, Lucie Roubalova⁵, Alois Kozubik^{4,6} and Pavel Krejci^{1,7,*}

- Dosis crecientes de BGJ398
- Estimulante crecimiento óseo longitudinal
- Corrección de otros huesos afectados (base cráneo, bóveda, vértebras y discos intervertebrales).
- Importancia administración temprana
- ¿Superior a Vosoritide®?



CONCLUSIONES

- La **ACONDROPLASIA** es la displasia esquelética más frecuente, con una incidencia de 1/20.000 nacidos vivos.
- El **DIAGNÓSTICO** se divide en dos etapas:
 - **PRENATAL:** sospechar ante longitud de miembros inferior a la correspondiente para la edad. Amniocentesis y estudios moleculares para confirmación
 - **POSTNATAL:** clínico y de confirmación
- **MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** Acortamiento miembros, desproporción corporal, macrocefalia y abombamiento frontal con retrusión del tercio medio facial.
- **COMPLICACIONES:** compresión medular, obesidad, hidrocefalia, otitis de repetición, SAOS, inadaptación social, etc.
- **MANEJO TERAPÉUTICO:**
 - **CONTROLES PERIÓDICOS:** Atención Primaria y Pediatría Especializada, siguiendo calendario específico en función de los hallazgos y la edad del paciente.
 - **MANEJO DE LAS COMPLICACIONES**
 - **ALARGAMIENTO ÓSEO:** difícil, incómodo y ganancia máxima de 30cm en MMII
 - **NUEVAS TERAPIAS**

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Growth references for height, weight, and head circumference for Argentine children with achondroplasia. *Eur. J. Pediatr.* 2011; 70: 453-459.
2. Galán Gómez E. Estudio clínico, epidemiológicos, molecular y de calidad de vida de pacientes afectos de acondroplasia en España. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2: 27-33.
3. Grupo interdisciplinario de atención y estudio de Pacientes con Displasias Esqueléticas. Manejo de la acondroplasia. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan; 2013. http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/GAP-2013-Acondroplasia.pdf
4. Gudernova I et al. Multikinase activity of fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors SU5402, PD173074, AZD1480, AZD4547 and BGJ398 compromises the use of small chemicals targeting FGFR catalytic activity for therapy of short-stature syndromes. *Hum Mol Genet* 2016; 25(1):9-23.
5. Ireland PJ, Pacey V, Zankl A et al. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *The Application of Clinical Genetics.* 2014; 7: 117-125.
6. Pino M, Fano V, Lejarraga H. Growth references for height, weight, and head circumference for Argentine children with achondroplasia. *Eur J Pediatr.* 2011; 170(4):453-9.
7. Santana Ortega AT, Castro Hernández JJ, Fuentes Luis A. Guía sobre la acondroplasia dirigida a la familia y profesionales de la salud. Asociación Nacional Para Problemas de Crecimiento; 2013. <http://www.asociacioncrecer.org/2011/Guiaacondroplasia.pdf>
8. Sarah Noonberg MD. BMN11: Vosoritide for Achondroplasia. BioMarin Pharmaceuticals, Inc., R&D Day 2016, April 2016.
9. Waller DK, Correa A, Vo TM, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *Am J Med Genet A.* 2008;146(18): 2385–2389.
10. Warman ML, Cormier Darie V et al: Nosology and classification of genetic skeletal disorders. 2010 revision. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2011; 155: 943-968.

MUCHAS GRACIAS

