

Acondroplasia: 10 años de experiencia en el abordaje clínico, manejo y atención multidisciplinaria en el Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra»

Achondroplasia: 10 years of experience in the clinical approach, management and multidisciplinary care at the National Institute of Rehabilitation «Luis Guillermo Ibarra Ibarra»

Angélica Castañeda-de la Fuente,* Iris A Mendoza-Hernández,* Sacnicte Grimaldo-Galiana,*[‡] Alberto Hidalgo-Bravo*

Palabras clave:

acondroplasia, displasia ósea, FGFR3, abordaje clínico.

Keywords:

achondroplasia, skeletal dysplasia, FGFR3, clinical approach.

* Departamento de Genética y Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra». Ciudad de México, México.

[‡] Universidad Autónoma de San Luis Potosí. México.

Correspondencia:

Alberto Hidalgo-Bravo

Calzada México Xochimilco
Núm. 289, Col. Arenal,
Guadalupe, 14389, Ciudad
de México, México. Teléfono:
55 5999-1000, Ext. 19401.

E-mail: dr_genetica@yahoo.com

Recibido: 9 de noviembre de 2023

Aceptado: 26 de marzo de 2024



Resumen

Introducción: la acondroplasia es la displasia esquelética más común a nivel mundial con una incidencia de 1 en 20-30 mil individuos; se estima que el 80% de los casos son de presentación *de novo*. La acondroplasia es una enfermedad con una herencia autosómica dominante, causada por variantes patogénicas en el gen *FGFR3* (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3). Existen múltiples manifestaciones clínicas dentro de las cuales destaca talla baja no proporcionada con acortamiento rizomélico. **Material y métodos:** se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de 42 pacientes con diagnóstico de acondroplasia atendidos en el INRLGII entre los años 2013-2023. Se registraron las variables: sexo, edad actual, edad al momento del diagnóstico, años de seguimiento. **Resultados:** se obtuvo el registro de 42 pacientes provenientes de 13 diferentes estados de la República Mexicana, principalmente de la Ciudad de México (42.8%) y del Estado de México (23.8%). Considerando los 42 pacientes, 52.4% fueron hombres y 47.6% mujeres. Del total de pacientes, sólo el 9.5% fueron diagnosticados prenatalmente. **Conclusiones:** es fundamental realizar un enfoque multidisciplinario y proactivo para la atención clínica y psicosocial de las personas con acondroplasia y contar con acceso a un genetista para un adecuado asesoramiento.

Abstract

Introduction: achondroplasia is the most common skeletal dysplasia with an incidence of 1 in 20,000-30,000 with 80% of cases being sporadic. It is an autosomal dominant disease, with mutations in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3). There are multiple clinical features, the common clinical manifestations include disproportionate short stature with rishomelic shortening. **Material and methods:** an observational, retrospective, cross-sectional study was carried out on 42 patients with diagnosis of achondroplasia at the INRLGII between the years 2013 and 2023. We analyzed sex, current age, age at diagnosis, years of follow-up. **Results:** clinical files of 42 patients were retrieved,

Citar como: Castañeda-de la Fuente A, Mendoza-Hernández IA, Grimaldo-Galiana S, Hidalgo-Bravo A. Acondroplasia: 10 años de experiencia en el abordaje clínico, manejo y atención multidisciplinaria en el Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra». Invest Discapacidad. 2024; 10 (2): 105-111. <https://dx.doi.org/10.35366/116870>



52.4% were men and 47.6% were women. Of all patients, only 9.5% had a prenatal diagnosis. **Conclusions:** it is essential to carry out a multidisciplinary and proactive approach for the clinical and psychosocial care of people with achondroplasia. And all adults and patients should have access to a clinical geneticist to discuss inheritance patterns.

INTRODUCCIÓN

Etiología. La acondroplasia es causada por variantes patogénicas en el gen *FGFR3* (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3), localizado en el locus 4p16.3 y consta de 19 exones. *FGFR3* es uno de los cuatro receptores del factor de crecimiento de fibroblastos en humanos.^{1,2} La proteína *FGFR3* se encuentra frecuentemente en la superficie de los condrocitos que dan lugar al hueso cartilaginoso, pero también se expresa en las suturas de los huesos del cráneo, los testículos y el cerebro. El receptor *FGFR3* está compuesto por un dominio extracelular con tres regiones similares a las inmunoglobulinas, un dominio transmembrana y una tirosina quinasa intracelular.^{3,4} En presencia del ligando ocurre una dimerización de los receptores, la transfosforilación y transactivación de tirosina quinasa y la propagación de una señal intracelular. Aunque la señalización descendente es compleja en general, la señal dentro de la placa de crecimiento de los huesos cartilaginosos es negativa. Es decir, el *FGFR3* es un regulador global negativo del crecimiento óseo, mediante el acortamiento de la fase proliferativa y la aceleración de la diferenciación terminal.⁵

La mayoría de las mutaciones en *FGFR3* ocurren en la misma posición de la secuencia codificante, c.1138 G > A, lo que genera un cambio de glicina por arginina en el aminoácido 380 del *FGFR3* (p.Gly380Arg). Esta variante específica es al menos de 500 a 1,000 veces más frecuente de lo esperado, el mecanismo patogénico causa una ganancia de función, lo que ocasiona una activación de *FGFR3* independiente del ligando.^{1,5,6}

Manifestaciones clínicas. Dentro de las manifestaciones a nivel craneofacial se encuentran macrocefalia, existe un abombamiento del frontal y parietal variable (prominencia y protuberancia irregular), la fontanela anterior suele ser grande en la infancia y puede persistir hasta 5-6 años. Además, existe hipoplasia mediofacial (subdesarrollo de los huesos cartilaginosos de la cara, lo que da como resultado el aplanamiento de toda la cara media), puente nasal deprimido, dorso nasal corto y narinas antevertidas.^{1,7}

La estatura media de los varones adultos es 131 ± 5.6 cm y la de las mujeres adultas es 124 ± 5.9

cm. Se presenta un acortamiento rizomérico, con pliegues cutáneos redundantes en las extremidades, limitación de la extensión del codo, braquidactilia, configuración en tridente de las manos, *genu varum*, hiperlordosis lumbar, que se desarrolla al inicio de la marcha.⁸ Las características clínicas también incluyen hipermovilidad de cadera y rodillas, cifosis en la unión toracolumbar que está presente en 90-95% de los lactantes con acondroplasia; de éstos, 10% no se resuelve espontáneamente y puede resultar en secuelas neurológicas graves. La queja médica más frecuente en la edad adulta es la estenosis del canal espinal.^{7,9,10} La mayoría de las articulaciones son hipermóviles en la infancia. En general, esto tiene consecuencias menores, excepto por la inestabilidad articular. Además, pueden presentar menisco lateral discoide, esta anomalía estructural recientemente reconocida puede resultar en dolor crónico de rodilla en algunos pacientes.¹¹

Dentro de las manifestaciones neurológicas se describen hipotonía de leve a moderada, causando retraso motor y patrones inusuales de desarrollo motor. La inteligencia es normal, a menos que ocurra hidrocefalia u otras complicaciones del sistema nervioso central. Se han informado problemas de funciones ejecutivas de alto nivel en algunos pacientes.⁷

La disfunción del oído medio es con frecuencia un problema y, si se trata de manera inadecuada, puede resultar en pérdida auditiva conductiva de suficiente gravedad como para interferir con el desarrollo del lenguaje. Más de la mitad de los pacientes requerirán la colocación de un tubo de compensación de presión.¹²

A nivel respiratorio, los pacientes presentan apnea del sueño, la cual es común tanto en infancia como en edad adulta, así como somnolencia diurna excesiva; la combinación de retrusión de la porción media del macizo facial da como resultado una hipertrofia del anillo linfático de menor tamaño de las vías respiratorias, malacia de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar restrictiva.¹³

Las características radiológicas son útiles para el diagnóstico incluyendo: huesos tubulares cortos y anchos, espinas ilíacas cuadradas, acetábulo horizontal plano, arco estrechamiento de la muesca sacrociática, radiolucidez femoral proximal característica, estrechamiento de la distancia interpediculada

de la columna lumbar, falanges proximales y medias cortas.¹⁴ Se consideran criterios radiológicos primarios para el diagnóstico: disminución de la distancia interpedicular a nivel lumbar, iliacos cortos y cuadrados, cuello femoral corto y ancho, acortamiento de los huesos largos, ensanchamiento metafisario y braquidactilia. Los criterios radiológicos secundarios son: acortamiento anteroposterior de los pedículos lumbares, concavidad dorsal de vértebras lumbares, peroné largo, cúbito corto y estiloides cubital larga.⁷

Manejo. Los métodos para tratar la acondroplasia se pueden agrupar en terapias quirúrgicas y farmacológicas. La intervención quirúrgica consiste en el alargamiento de los miembros inferiores mediante un fijador externo monolateral que conlleva múltiples procedimientos y posibles complicaciones graves.^{3,15}

Terapias farmacológicas. En 2021, se comenzó a usar un análogo del péptido natriurético, el cual actúa uniéndose a un receptor específico llamado receptor B del péptido natriurético que reduce la actividad del gen regulador del crecimiento y estimula el crecimiento óseo.

El infigratinib (NVP-BGJ398/BGJ398) es un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia de receptores FGFR administrado por vía oral. También muestra actividad antiangiogénica y potencial terapéutico en el campo de la oncología: recientemente, fue pre-registrado en Australia y Canadá para el tratamiento del colangiocarcinoma.^{16,17}

En 2016, se compararon inhibidores de tirosina quinasa elegidos en términos de selectividad para el receptor FGFR3, así como su posible uso en el tratamiento de la acondroplasia, y los resultados indicaron que NVP-BGJ398 era el mejor candidato. Sin embargo, debido a que su especificidad es demasiado baja y su toxicidad para otros órganos es demasiado alta, se consideró una mala estrategia terapéutica y se sugirió explorar otras opciones.

Existen múltiples tratamientos farmacológicos en investigación; sin embargo, estos tratamientos no están dirigidos a todos los síntomas asociados con la acondroplasia. Aunque proporcionan el beneficio de aumentar la longitud del hueso, desafortunadamente no se han confirmado sus efectos en aspectos importantes, como la desproporcionalidad, el esqueleto axial y el agujero magno. Cada uno de estos aspectos conlleva más complicaciones que dejan huella en el día a día de los pacientes con acondroplasia.^{18,19}

En México, hasta el momento, no existen datos demográficos y estadísticos de pacientes con acondroplasia, motivo por el cual se llevó a cabo un estudio

descriptivo para recopilar datos estadísticos de la población valorada en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal. Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de acondroplasia, del año 2013 al año 2023 del Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra». Se recolectaron 48 expedientes, de los cuales se excluyeron seis por no contar con notas que apoyaran el diagnóstico. Se incluyeron y revisaron 42 expedientes. Se registraron las siguientes variables: sexo, edad actual, edad al momento del diagnóstico, años de seguimiento, diagnósticos concomitantes, servicios tratantes, procedencia, antecedentes heredofamiliares, número de cirugías, valoraciones por genética médica, número de servicios de ortopedia tratantes, número de servicios de rehabilitación tratantes, tipo de deambulacion, hipoacusia, cardiopatías, manejo psicológico/psiquiátrico, afectación raquimedular, procedencia geográfica. Se obtuvo el porcentaje y el número de pacientes con cada variable.

RESULTADOS

Los 42 pacientes provenían de 13 diferentes estados de la República Mexicana: 18 (42.88%) pacientes de la Ciudad de México; dos (4.76%) del estado de Durango; uno (2.38%) del estado de Guanajuato; uno (2.38%) del estado de Guerrero; uno (2.38%) del estado de Hidalgo; uno (2.38%) del estado de Jalisco; 10 (23.8%) del Estado de México; dos (4.76%) del estado de Nuevo León; uno (2.38%) del estado de Oaxaca; dos (4.76%) del estado de Puebla; uno (2.38%) del estado de San Luis Potosí; uno (2.38%) del estado de Sonora; uno (2.38%) del estado de Veracruz.

En la *Tabla 1*, se describen los datos clínicos de los 42 pacientes con datos que apoyan el diagnóstico clínico de acondroplasia, hipoacondroplasia o pseudoacondroplasia; se contabilizaron 22 hombres (52.4%) y 20 mujeres (47.6%). La edad actual era igual o menor a 20 años en 26 (61.9%) pacientes y mayor a 20 años en 16 (38.1%). La edad al momento del diagnóstico fue en periodo prenatal en cuatro (9.5%) casos, menor o igual a un año en ocho (19%), mayor a un año en 11 (26.2%) y edad indeterminada en 19 casos (45.3%). El tiempo de seguimiento fue menor a cinco años en 25 (59.5%) pacientes, de cinco a 10 años en 10 (23.8%) y mayor a 10 años en siete (16.7%).

Los antecedentes heredofamiliares (padre afectado o madre afectada) estuvieron presentes en dos (4.8%) pacientes. El número de cirugías fue de 0 en 22

Tabla 1: Datos clínicos de los pacientes con acondroplasia en el Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra».

| Variable | n (%) |
|--|------------|
| Pacientes | 42 (100.0) |
| Mujeres | 20 (47.6) |
| Hombres | 22 (52.4) |
| Edad actual [años] | |
| ≤ 20 | 26 (61.9) |
| > 20 | 16 (38.1) |
| Edad al diagnóstico | |
| Prenatal | 4 (9.5) |
| ≤ 1 año | 8 (19.0) |
| > 1 año | 11 (26.2) |
| Indeterminado | 19 (45.3) |
| Años de seguimiento | |
| < 5 | 25 (59.5) |
| 5-10 | 10 (23.8) |
| > 10 | 7 (16.7) |
| Antecedente familiar de acondroplasia | 2 (4.8) |
| Sin antecedente familiar de acondroplasia | 40 (95.2) |
| Cirugías | |
| Ninguna | 22 (52.4) |
| ≤ 3 | 15 (35.7) |
| > 3 | 5 (11.9) |
| Valorados por genética médica | 18 (42.8) |
| Diagnóstico de acondroplasia por el servicio de genética | 13 (31.0) |
| No valorados por genética médica | 24 (57.1) |
| Valorados por otros servicios | |
| Manejo de Ortopedia | |
| 0 servicios | 8 (19.0) |
| ≤ 3 servicios | 29 (69.1) |
| > 3 servicios | 5 (11.9) |
| Manejo de rehabilitación | |
| 0 servicios | 5 (11.9) |
| ≤ 3 servicios | 32 (76.2) |
| > 3 servicios | 5 (11.9) |
| Deambulaci3n | |
| Independiente | 18 (42.9) |
| Independiente con claudicaci3n | 11 (26.2) |
| Asistida (uso de ruedas, andadera, bast3n) | 10 (23.8) |
| Sin datos o no valorable | 3 (7.1) |
| Otras manifestaciones clínicas | |
| Afectaci3n raquimedular | 13 (31.0) |
| Psicol3gicas/psiquiátricas | 13 (31.0) |
| Hipoacusia | 5 (11.9) |
| Cardiopatías | 3 (7.1) |

(52.4%) casos, menor o igual 3 en 15 (35.7%) y mayor a 3 en cinco (11.9%). De los expedientes revisados, 18 (42.9%) contaban con valoraci3n por Servicio de Genética Médica; de los cuales, 13 (31%) correspondían a diagnóstico de acondroplasia; tres (7.1%) a diagnóstico de hipoacondroplasia y dos (4.8%) a pseudoacondroplasia. Se observó que 24 (57.1%) de los pacientes no fueron valorados por Servicio de Genética Médica.

El tipo de deambulaci3n fue independiente en 18 (42.9%) pacientes, independiente con claudicaci3n en 11 (26.2%), asistida (uso de silla de ruedas, andadera, uso de bast3n) en 10 (23.8%), sin datos o no valorable en tres (7.1%) casos. Otras manifestaciones clínicas: afectaci3n raquimedular en 13 (31%) pacientes, psicol3gicas/psiquiátricas en 13 (31%), hipoacusia en cinco (11.9%) y cardiopatías en tres (7.1%) casos.

DISCUSI3N

La acondroplasia es el tipo más frecuente de displasia ósea con talla baja desproporcionada. En México no se encontraron datos estadísticos oficiales; sin embargo, se describe una incidencia variable de 2.51 a 10.99 en cada 100 mil recién nacidos vivos.¹ Existen pocos estudios que describen la incidencia en México. El estudio con una cohorte más grande que la nuestra es de Godoy 2004,²⁰ obteniendo un total de 87 pacientes en un periodo de 30 años. En el Instituto Nacional de Perinatología se detectaron nueve casos,^{1,21} en el periodo de 1995-2009. En el estudio de Kallen y colaboradores 1993, donde se incluye a México en su revisi3n de 1978-1988, se detectaron nueve casos.^{1,22}

A su vez, en el estudio de Godoy 2004, se describieron los estados origen de los pacientes, observando mayor prevalencia en la Ciudad de México (46%) y Estado de México (38%),²⁰ siendo similar las frecuencias obtenidas en este estudio presentando: 42% en la Ciudad de México y 23.8% en el Estado de México. Vale la pena destacar que ambos institutos son de referencia nacional; sin embargo, se encuentran dentro de la Ciudad de México, por lo que puede existir cierto sesgo.

En nuestro estudio, se obtuvo una incidencia por sexo de 47.6% en mujeres y 52.4% hombres, observando nula predilecci3n por el sexo, similar a lo reportado en la literatura,^{1,7,23} como en el estudio de CLARITY de Hoover-Fong y colaboradores 2021, hombres 51.2% y mujeres 48.8%,²⁴ y en el de Savarirayan y asociados, 2022, con hombres 50.7%.²⁵

Sin embargo, llama la atención que en el estudio de Godoy 2004, se presenta un predominio en el sexo masculino con 73%.²⁰

La acondroplasia se hereda como una condición autosómica dominante, aunque se estima que aproximadamente 80% de los casos ocurren debido a mutaciones *de novo* en las células germinales en padres no afectados.^{1,6,7,23} En el presente estudio, sólo 4.7% presentaban antecedentes heredofamiliares; sin embargo, en la investigación de Guzmán-Huerta 2012, se detectaron tres (33%) casos con antecedentes heredofamiliares.²¹ Por otro lado, en el estudio CLARITY,²⁴ 13.9% presentaban antecedentes heredofamiliares y 76% eran *de novo*, el resto de la población eran adoptados o desconocen antecedentes.

En cuanto a la literatura mundial, se cuenta con consensos internacionales de expertos en cuanto al diagnóstico, manejo multidisciplinario y cuidados a lo largo de la vida de estos pacientes; sin embargo, no hay parámetros estandarizados, ya que se pueden identificar consensos limitados a un país o una región en específico.^{6,26,27} En 2019, expertos latinoamericanos de Argentina, Brasil, Chile y Colombia participaron en una reunión del Consejo Asesor con una discusión estructurada acerca del seguimiento de los pacientes con acondroplasia en su atención médica; señalaron brechas y oportunidades de mejora regional en el manejo de la acondroplasia.²⁸

La cohorte más grande de pacientes a nivel internacional se documentó en 2022, donde se incluyeron un total de 363 pacientes de 28 centros hospitalarios de ocho países. La mayoría de los participantes tuvieron seguimiento en Estados Unidos de Norteamérica (50.7%), Australia (14.6%), España (12.1%) y Reino Unido (11.6%). El tiempo promedio de seguimiento fue 20.4 meses (1.7 años), siendo siete años el tiempo máximo de seguimiento. Este estudio representa uno de los conjuntos de datos más grandes de información médica recopilada prospectivamente. Del total de pacientes, 184 (50.7%) fueron del sexo masculino y 179 (49.3%) del femenino. El 100% de los pacientes se encontraba en un rango de edad < 20 años.²⁵ En nuestra cohorte, se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal a lo largo de 10 años. El 61.9% de nuestros pacientes se encuentra en edad ≤ 20 años y 38.1% fueron > 20 años.

En 2015 se estableció un registro prospectivo de pacientes con diagnóstico de acondroplasia en República Checa y Eslovaquia durante seis años. La cohorte inicial incluyó 51 pacientes (edad promedio 8.5 años, con rango entre tres meses y 14 años), de

los cuales 29 fueron del sexo masculino y 22 del sexo femenino. La cifra total de pacientes corresponde a ~60% de los casos con este diagnóstico dentro de estos países. Se realizó estudio molecular en todos los sujetos. El 100% de los pacientes se reportaron como casos *de novo*.

Se registró la frecuencia de diagnósticos neurológicos, ortopédicos o de otorrinolaringología. Entre las comorbilidades más frecuentes se encontró otitis media aguda (OMA) e hipoacusia en 24 (47.1%) pacientes, con ~50% de los diagnósticos de OMA en los primeros dos años de vida. El 93.1% de los pacientes masculinos y el 100% de pacientes femeninas tuvieron seguimiento por el Servicio de Ortopedia, y un paciente requirió intervención quirúrgica ortopédica de extremidades. No se reportaron casos de radiculopatía en los sujetos; sin embargo, 62.1% de los niños y 54.5% de las niñas tenían seguimiento por neurología. Ningún paciente presentó hipertensión o comorbilidad cardiológica asociada. Actualmente el registro continúa recopilando datos y realizando reportes de manera anual para monitorear el crecimiento y otros parámetros médicos de los pacientes.²⁹ En comparación con nuestra cohorte, el 11.9% de los enfermos presentó hipoacusia. El 69% de los pacientes se encontraron en seguimiento por al menos tres subespecialidades ortopédicas y el 11.9% por más de tres subespecialidades ortopédicas. Además, 47.6% de los pacientes requirieron por lo menos una intervención quirúrgica ortopédica. Finalmente, reportamos 13 casos que corresponden al 30.9% de nuestros pacientes con afectación raquimedular y tres casos con cardiopatía que representan al 7.1% de la cohorte.

En la India, se realizó un análisis observacional y retrospectivo de 15 pacientes con acondroplasia de 14 familias no emparentadas entre 2016 y 2019. Ocho de los cuales eran del sexo masculino y siete del femenino. Se informaron un total de 14 casos *de novo* (93.4%) y un caso fue heredado de la madre (6.7%). Se realizó diagnóstico molecular en 13 de los 15 pacientes. Dos (13.4%) presentaron una importante curvatura de la tibia, por lo que se refirieron para cirugía correctiva por parte de un ortopedista.³⁰ En nuestra cohorte de pacientes, 4.7% presentó antecedentes heredofamiliares de la enfermedad, 47.6% requirieron de intervención quirúrgica por parte de ortopedia y el diagnóstico se realizó de manera clínica en todos los casos.

No existen estudios longitudinales que abarquen el análisis del crecimiento postnatal de estos pacientes. Sin embargo, en Argentina se realizó el seguimiento de 27 pacientes (17 del sexo femenino

y 10 del masculino) con curva de crecimiento desde la infancia hasta la edad adulta, aplicando un modelo matemático. Las curvas de velocidad de crecimiento en altura mostraron que después de un periodo de disminución de la velocidad de crecimiento desde el nacimiento, con media de 9.7 cm/año al año de edad, la velocidad de crecimiento fue estable en los últimos años de preescolar, con promedio de 4.2 cm/año. En los niños, la edad y la velocidad máxima de crecimiento en la pubertad fueron 13.75 años y 5.08 cm/año y llegaron a una talla media de 130.52 cm en la edad adulta. En las niñas, la edad y la velocidad máxima de crecimiento en la pubertad fueron 11.1 años y 4.32 cm/año, alcanzando una talla media de 119.2 cm en la edad adulta.³¹ En nuestra cohorte de pacientes no fue posible documentar la evolución de la talla, ya que nuestra institución está enfocada en la atención de pacientes adultos y los pacientes acuden referidos de instituciones pediátricas al cumplir la mayoría de edad.

En lo que respecta al estilo de vida de los pacientes con acondroplasia, se han realizado estudios que evalúan las repercusiones en el aspecto de salud mental. En 2020 se reportó una cohorte de 25 pacientes del centro de displasias óseas del hospital para cirugías especiales en Nueva York, todos ellos con diagnóstico molecular, donde se evaluaron aspectos tanto de componente físico como mental relacionados con la calidad de vida y se compararon con la población general de Estados Unidos de Norteamérica, obteniendo puntajes más bajos en estos aspectos. En 14 (56%) de los casos se diagnosticó alguna condición psiquiátrica. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la población general y la cohorte de pacientes sin enfermedad psiquiátrica diagnosticada.³² En nuestra cohorte, 30.9% de los pacientes presentaron alguna condición psiquiátrica o psicológica.

CONCLUSIONES

En México a la fecha no existe un registro claro de casos identificados con acondroplasia, ya que en la mayoría de los casos se agrupan en talla baja; a pesar de no tener un dato preciso, en el transcurso de los 10 años del manejo de pacientes con acondroplasia, se identificaron diversos efectos multisistémicos a lo largo de la vida. Por lo tanto, es fundamental realizar un enfoque multidisciplinario y proactivo para la atención clínica y psicosocial de las personas con acondroplasia.

Todavía queda mucho por aprender sobre los problemas médicos que surgen como consecuencia

de este diagnóstico, así como la mejor manera de abordarlos, y si las estrategias preventivas pueden mejorar los problemas que pueden comprometer la salud y el bienestar de los individuos afectados.

La conciencia y el manejo adecuado de los problemas médicos, funcionales y psicosociales que pueden ocurrir a lo largo de la vida en personas con acondroplasia es clave para facilitar resultados óptimos e influir positivamente en la calidad de vida de las personas con esta afección y sus familias. Por otro lado, todos los adultos y adolescentes con acondroplasia deben tener acceso a un genetista clínico para analizar los patrones de herencia y la posibilidad de un diagnóstico prenatal, especialmente en situaciones en las que su pareja también tiene un trastorno monogénico; idealmente, ésta debería ser una conversación previa a la concepción.

Referencias

1. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediach R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: a systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2020; 182: 2297-2316.
2. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005; 16: 139-149.
3. Thomson RE, Kind PC, Graham NA, Etherson ML, Kennedy J, Fernandes AC et al. FGF receptor 3 activation promotes selective growth and expansion of occipitotemporal cortex. *Neural Dev*. 2009; 4: 4.
4. Daugherty A. Achondroplasia: etiology, clinical presentation, and management. *Neonatal Netw*. 2017; 36 (6): 337-342. doi: 10.1891/0730-0832.36.6.337.
5. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007; 370 (9582): 162-172.
6. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18 (3): 173-189. doi: 10.1038/s41574-021-00595-x.
7. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn*. 2017; 246 (4): 291-309. doi: 10.1002/dvdy.24479.
8. Ireland PJ, Donaghey S, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V et al. Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54: 532-537.
9. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Campbell JW, Cho TJ et al. Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet A*. 2016; 170A (1): 42-51. doi: 10.1002/ajmg.a.37394.

10. Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, Marín Del Barrio S, Heath KE, Marín Reina P et al. Achondroplasia: update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022; 97 (6): 423.e1-423.e11. doi: 10.1016/j.anpede.2022.10.004.
11. Collins WO, Choi SS. Otolaryngologic manifestations of achondroplasia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133: 237-244.
12. Berkowitz RG, Grundfast KM, Scott C, Saal H, Stern H, Rosenbaum K. Middle ear disease in childhood achondroplasia. *Ear Nose Throat J*. 1991; 70: 305-308.
13. Ireland PJ, Pacey V, Zankl A, Edwards P, Johnston LM, Savarirayan R. Optimal management of complications associated with achondroplasia. *Appl Clin Genet*. 2014; 7: 117-125.
14. Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and disadvantages of different treatment methods in achondroplasia: a review. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (11): 5573.
15. "Voxzogo APMDS". Therapeutic goods administration (TGA). 4 August 2022. Archived from the original on 6 August 2022. Retrieved 6 August 2022.
16. Clinical trial number NCT02055157 for "A phase 2 study of BMN 111 to evaluate safety, tolerability, and efficacy in children with achondroplasia (ACH)" at ClinicalTrials.gov
17. Duggan S. Vosoritide: first approval. *Drugs*. 2021; 81 (17): 2057-2062. doi: 10.1007/s40265-021-01623-w.
18. Komla-Ebri D, Dambroise E, Kramer I, Benoist-Lasselín C, Kaci N, Le Gall C et al. Tyrosine kinase inhibitor NVP-BGJ398 functionally improves FGFR3-related dwarfism in mouse model. *J Clin Invest*. 2016; 126 (5): 1871-1884.
19. Lacouture ME, Sibaud V, Anadkat MJ, Kaffenberger B, Leventhal J, Guindon K et al. Dermatologic adverse events associated with selective fibroblast growth factor receptor inhibitors: overview, prevention, and management guidelines. *Oncologist*. 2021; 26 (2): e316-e326.
20. Godoy Escobar I. Acondroplasia: revisión de 30 años en el Instituto Nacional de Pediatría [Tesis]. México: Instituto Nacional de Rehabilitación; 2004. <http://repositorio.pediatría.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/633>
21. Guzmán-Huerta ME, Morales AS, Benavides-Serralde A, Camargo-Marín L, Velázquez-Torres B, Gallardo-Gaona JM et al. Prenatal prevalence of skeletal dysplasias and a proposal ultrasonographic diagnosis approach. *Rev Invest Clin*. 2012; 64 (5): 429-436.
22. Kallén B, Knudsen LB, Mutchinick O, Mastroiacovo P, Lancaster P, Castilla E et al. Monitoring dominant germ cell mutations using skeletal dysplasias registered in malformation registries: an international feasibility study. *Int J Epidemiol*. 1993; 22 (1): 107-115.
23. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14 (1): 1. doi: 10.1186/s13023-018-0972-6.
24. Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS, Hecht JT, Legare JM, Little ME et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. *Genet Med*. 2021; 23 (8): 1498-1505. doi: 10.1038/s41436-021-01165-2.
25. Savarirayan R, Irving M, Harmatz P, Delgado B, Wilcox WR, Philips J et al. Growth parameters in children with achondroplasia: A 7-year, prospective, multinational, observational study. *Genet Med*. 2022; 24 (12): 2444-2452. doi: 10.1016/j.gim.2022.08.015.
26. Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, de Sousa SB, Boero S, Fredwall SO et al. The first European Consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16 (1): 333. doi: 10.1186/s13023-021-01971-6.
27. Maghnie M, Bruzzi P, Casilli G, Lidonnici D, Scarano G. The management of achondroplasia in Italy: results from a Delphi panel based on real-world experience. *Front Pediatr*. 2023; 11: 1209994. doi: 10.3389/fped.2023.1209994.
28. Llerena J Jr, Kim CA, Fano V, Rosselli P, Collett-Solberg PF, de Medeiros PFV et al. Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. *BMC Pediatr*. 2022; 22 (1): 492. doi: 10.1186/s12887-022-03505-w.
29. Pesl M, Verescakova H, Skutkova L, Strenkova J, Krejci P. A registry of achondroplasia: a 6-year experience from the Czechia and Slovak Republic. *Orphanet J Rare Dis*. 2022; 17 (1): 229. doi: 10.1186/s13023-022-02374-x.
30. Goyal M, Gupta A, Bhandari A, Faruq M. Achondroplasia: clinical, radiological and molecular profile from rare disease Centre, India. *J Pediatr Genet*. 2021; 12 (1): 42-47. doi: 10.1055/s-0041-1731684.
31. Del Pino M, Fano V, Adamo P. Growth in achondroplasia, from birth to adulthood, analysed by the JPA-2 model. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33 (12): 1589-1595. doi: 10.1515/jpem-2020-0298.
32. Yonko EA, Emanuel JS, Carter EM, Raggio CL. Quality of life in adults with achondroplasia in the United States. *Am J Med Genet A*. 2021; 185 (3): 695-701. doi: 10.1002/ajmg.a.62018.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.