

**Patrones de crecimiento
infantil y su impacto en
la salud: acondroplasia en
el punto de mira**

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Una conversación entre:



Dr. Andrew Dauber
Children's National Hospital
Washington, DC, (EE. UU.)



Dra. Nadia Merchant
Children's National Hospital
Washington, DC, (EE. UU.)

Crecimiento óseo: Entender la fisiología normal y anormal

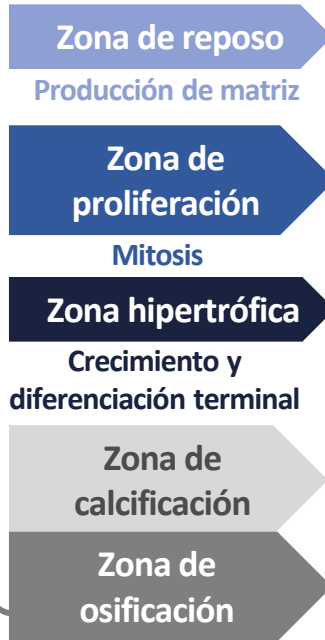
Dr. Andrew Dauber

Children's National Hospital
Washington, DC, (EE. UU.)

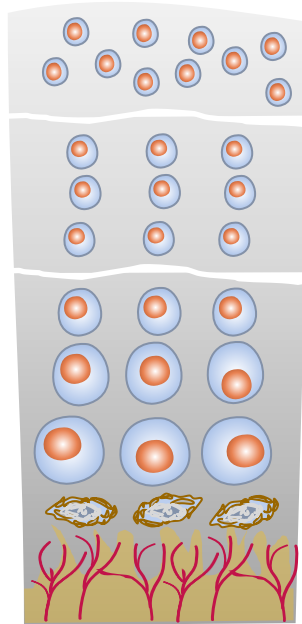


Función correguladora de FGFR3 y NPR2 en la osteogénesis

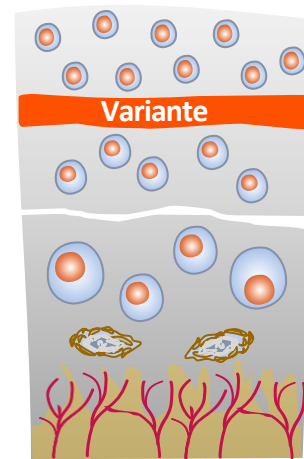
Osteogénesis en la placa de crecimiento:^{1,2}



Crecimiento típico^{1,2}



Osteogénesis desregulada en la placa de crecimiento en la acondroplasia¹⁻³



Condrocitos en reposo

Producción limitada de condrocitos

Maduración y crecimiento de menos condrocitos

Osificación endocondral alterada

FGFR3, receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos; NPR2, receptor 2 de péptidos natriuréticos.

1. Ciszewski P. Disponible en: <https://bit.ly/3x1Or0C> (último acceso el 8 de junio de 2022); 2. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. *Dev Dyn.* 2017;246:291-309;

3. Krejci P, et al. *J Cell Sci.* 2005;118:5089-100.

Función correguladora de FGFR3 y NPR2 en la osteogénesis

Osteogénesis en la placa de crecimiento

FGFR3²⁻⁵

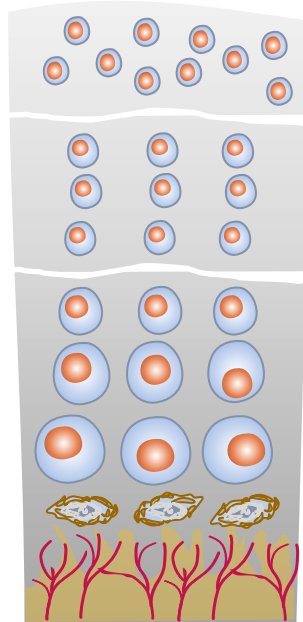
Regula negativamente el crecimiento óseo endocondral

Inhibe la proliferación de condrocitos y la diferenciación terminal

CNP/NPR2^{3,4}

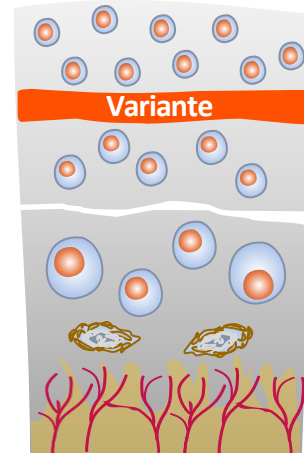
Se opone a los efectos de señalización secuencia abajo de FGFR3

Crecimiento típico^{1,2}



Acondroplasia^{1,2}

Se desregula en la placa de crecimiento en la acondroplasia¹⁻³



Variantes de FGFR3²⁻⁵

Provocan una activación excesiva de la señal

Desregulan la proliferación y diferenciación de condrocitos


Inhiben el crecimiento óseo endocondral

Variantes de NPR2⁶

Observadas en enfermedades que provocan talla baja (AMDM e ISS)

Figuras de esquemas publicados.^{1,2} AMDM, displasia acromesomélica, tipo Maroteaux; CNP, péptido natriurético C; FGFR3, receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos; ISS, talla baja idiopática; NPR-2, receptor 2 de péptidos natriuréticos. 1. Ciszewski P. Disponible en: <https://bit.ly/3x1Or0C> (último acceso el 8 de junio de 2022); 2. Krejci P, et al. *J Cell Sci.* 2005;118:5089-100; 3. Klag KA, Horton WA. *Hum Mol Genet.* 2016;25:R2-8; 4. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. *Dev Dyn.* 2017;246:291-309; 5. Marzin P, Cormier-Daire V. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820904016; 6. Wang SR, et al. *Hum Mutat.* 2015;36:474-81.

Variantes de FGFR3 y gravedad fenotípica

 La acondroplasia abarca una familia de displasias esqueléticas causadas por las variantes de FGFR3¹⁻⁴

Las variantes de ganancia de función activan el FGFR3,
con una asociación entre fenotipo y grado de sobreactivación de FGFR3²

Hipocondroplasia¹⁻⁴

Forma menos marcada de acondroplasia

Desproporción «leve» entre las extremidades y el tronco, a menudo pasada por alto en la infancia

Acondroplasia¹⁻⁴

Displasia esquelética más común

Extremidades cortas, macrocefalia, frente prominente, hipoplasia mediofacial

Las características evolucionan y se hacen más pronunciadas con el tiempo

Displasia tanatofórica (tipos I y II)^{1,2,4}

Tipo I: fémures curvos
Tipo II: fémures rectos; cráneo en forma de trébol
Disnea causada por hipoplasia pulmonar, a menudo mortal

El crecimiento óseo desregulado y desproporcionado sustenta las características clínicas y las complicaciones médicas

FGFR3, receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos.

1. Pauli RM, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:1; 2. Xue Y, et al. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;2:497–503; 3. Sabir AH, et al. *Am J Med Genet.* 2021;185A:73–82;

4. Wrobel W, et al. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5573.

Detección y evaluación de la acondroplasia para personalizar la atención: Curvas de crecimiento y criterios de evaluación

Dr. Andrew Dauber

Children's National Hospital
Washington, DC, (EE. UU.)



International Achondroplasia Consensus Statement



Declaración
2022



Mejorar y armonizar la atención para optimizar los resultados clínicos y maximizar la CdV de las personas con acondroplasia

Detección y diagnóstico



Las características clínicas y radiográficas permiten un diagnóstico preciso en la mayoría de los casos



Las pruebas genéticas proporcionan confirmación cuando los signos clínicos son limitados (incl. en la etapa prenatal)



FGFR3 p.Gly380Arg (c.1138G>a) variante presente en ~99 % de los casos

Evaluación y seguimiento

Supervisar regularmente el crecimiento y desarrollo:
incl. perímetro cefálico, talla, peso y relación peso-talla

Los hitos del desarrollo difieren:
utilizar curvas de crecimiento y herramientas de detección estandarizadas específicas para el síndrome

Investigar los retrasos en el logro de los hitos

Las manifestaciones multisistémicas requieren una evaluación exhaustiva y continua

Curvas de crecimiento, evaluación y atención personalizada



Se deben utilizar curvas de crecimiento y herramientas específicas para el síndrome y con estratificación por edades, para evaluar correctamente el logro de los hitos del desarrollo

Se han desarrollado curvas de crecimiento específicas para la acondroplasia para personalizar la atención¹⁻⁷



**International Achondroplasia
Consensus Statement Group 2022¹**

CDC/OMS recomendó la antropometría:⁸⁻¹⁰

- Longitudes segmentarias (brazo, pierna)
- Perímetro cefálico
- Longitud cefalocaudal
- Talla sentado
- Envergadura



Recomendación 26.

Proporcionar a los padres curvas de crecimiento específicas y un registro de parámetros de crecimiento (talla, peso y perímetro cefálico)

Recomendación 44.

Controlar el crecimiento longitudinalmente en cada revisión médica utilizando curvas de crecimiento de talla, peso y perímetro cefálico específicas para la acondroplasia

CDC, Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (EE. UU.); OMS, Organización Mundial de la Salud.

1. Savarirayan R, et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18:173–89; 2. Neumeyer L, et al. *Am J Med Genet.* 2021;185A:401–12; 3. Hoover-Fong J, et al. *Am J Med Genet.* 2020;145:e20201010;

4. Del Pino M, et al. *Am J Med Genet A.* 2018;176:896–906; 5. Tofts L, et al. *Am J Med Genet A.* 2017;173:2189–200;

6. Merker A, et al. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1723–34; 7. Merker A, et al. *Am J Med Genet A.* 2018;176:1819–29; 8. Fryar CD, et al. *Vital Health Stat 3.* 2021;(46):2021;

9. CDC. Growth charts. Disponible en: [bit.ly/3PJbuoH](https://www.cdc.gov/growthcharts/) (último acceso el 8 de junio de 2022); 10. OMS. Child growth standards. Disponible en: [bit.ly/3wUcdM1](https://www.who.int/child-growth/) (último acceso el 8 de junio de 2022).

Estrategias de movimiento motor preortógrado

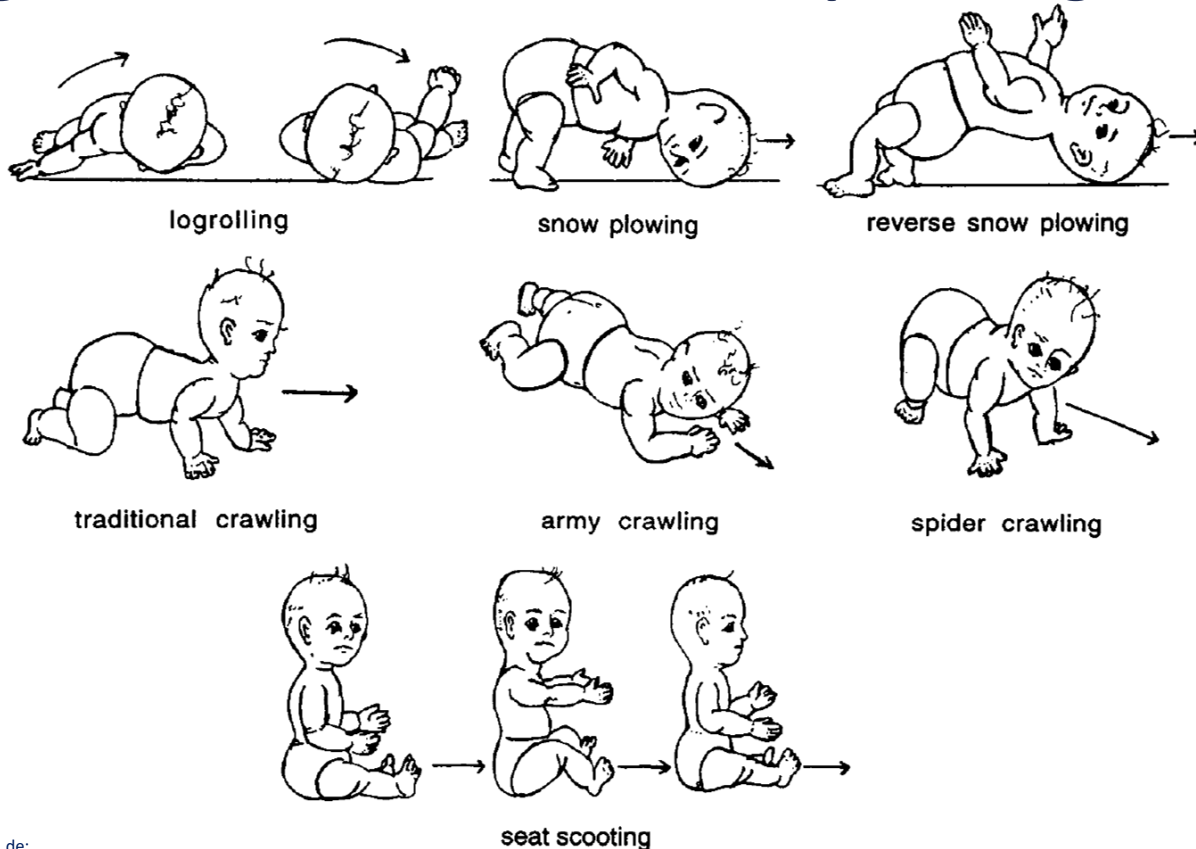


Figura reproducida con permiso de:

Pauli R, et al. *Orchet J Rare Dis*. 2019;14:1 (conforme a los términos de la licencia de Creative Commons, disponible en bit.ly/PauliRM-CC-license; último acceso el 10 de junio de 2022).

Personalizar el manejo clínico en la acondroplasia: El posible papel de las terapias dirigidas emergentes

Dr. Andrew Dauber

Children's National Hospital
Washington, DC, (EE. UU.)



Necesidades de abordaje multidisciplinar en la acondroplasia

Derivaciones al especialista¹

- Otorrinolaringología
- Asesoramiento genético y planificación familiar
- Neurología
- Nutrición y dietética
- Fisioterapia
- Medicina respiratoria y del sueño

Cirugía¹

- Columna vertebral
- Extremidades:
 - Rodilla vara
 - Alargamiento de extremidades
- Ortodoncia/cirugía maxilofacial

Tratamientos farmacológicos^{1,2}

- Centrarse en la fisiopatología
- Estimular el crecimiento
- Alivio del dolor
- Anestesia

Necesidades de salud general¹

- Apoyo psicosocial
- Perspectivas familiares
- Manejo del dolor



Tratamientos dirigidos a la fisiopatología de la acondroplasia

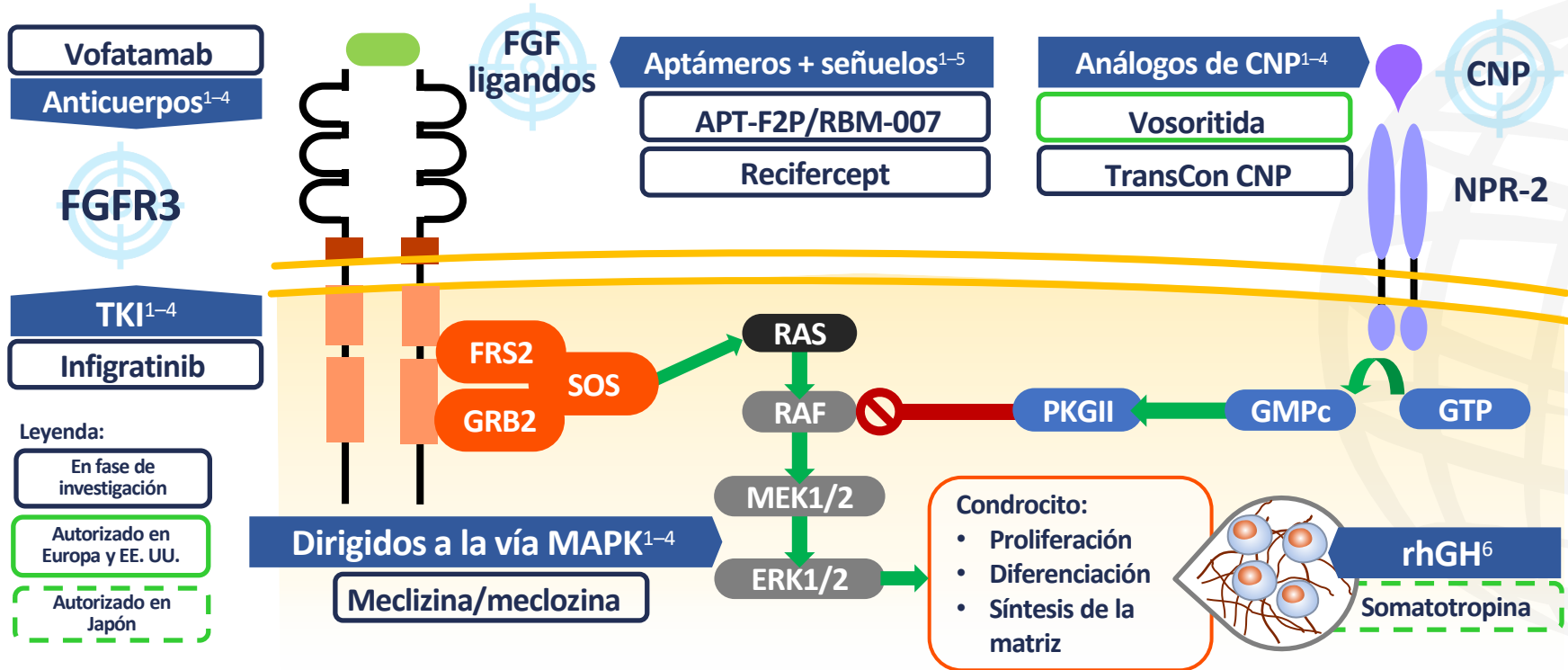


Figura adaptada de esquemas publicados.¹⁻³ Vosoritida está autorizado por la EMA y la FDA en la Unión Europea y los Estados Unidos, respectivamente.

Las indicaciones actuales se pueden consultar en: EMA: <https://www.ema.europa.eu/en>; FDA: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (último acceso el 13 de junio de 2022). La rhGH está autorizada en Japón.⁶

CNP, péptido natriurético de tipo C; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; FGFR3, receptor 3 de FGF; MAPK, proteína quinasa activada por mitógenos; NPR-2, receptor 2 de péptidos natriuréticos;

rhGH, hormona de crecimiento humano recombinante; TKI, inhibidor de la cinasa tirosina. 1. Klag KA, Horton WA. *Hum Mol Genet.* 2016;25:R2-8; 2. Höglér W, Ward LM. *Wien Med Wochenschr.* 2020;170:104-111;

3. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. *Bone.* 2020;141:115579; 4. Wrobel W, et al. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5573; 5. Jin L, et al. *Mol Ther.* 2016;24:1974-86; 6. Tanaka T. *Clin Ped Endocrinol.* 2022;31:1-9.