

# Acondroplasia: una mirada desde la clínica pediátrica

Domingo Cialzeta

## Introducción

La acondroplasia es la displasia esquelética no letal más común. Su incidencia general varía entre 1 de cada 10.000 y 1 de cada 30.000 nacidos vivos. El diagnóstico se sospecha a partir del examen físico y se confirma por estudios radiológicos. El cuidado y el manejo multidisciplinarios de estos pacientes desde muy pequeños colaboran en la prevención y el tratamiento de complicaciones, como compresión de la columna cervical, hipoacusias conductivas y cifosis toracolumbar. El control del peso, la ayuda psicológica y la participación en programas de salud integral juegan un importante papel en beneficio de la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus familias.

## Historia

Esta enfermedad fue descrita inicialmente por Depaul, en 1851. El término *acondroplasia* fue propuesto por Parrot en 1878; la palabra proviene del griego *chondros* (cartilago) y *plasis* (formación), por el escaso crecimiento cartilaginoso que se produce en esta displasia. Hay datos sobre este defecto congénito en la literatura, en la pintura y demás artes plásticas.

En Inglaterra, Brinton halló un esqueleto bien conservado correspondiente, al parecer, a un individuo acondroplásico que data del Neolítico (más de 7000 años). Otros descubrimientos prehistóricos en los Estados Unidos tienen entre 500 y 3000 años de antigüedad.<sup>1,2</sup>

## Aspectos generales

La acondroplasia es la enfermedad más común asociada a talla baja con grave desproporción o se puede decir que es la forma más frecuente de enanismo fácilmente reconocible. Representa aproximadamente el 3% de las causas de talla baja patológica, y afecta a 2-4 individuos por 10.000 habitantes.<sup>2</sup>

Se trata de una alteración ósea de origen cromosómico; todos los huesos largos están acor-

tados simétricamente y la longitud de la columna vertebral es normal, lo que provoca un crecimiento inarmónico del cuerpo.

Es un trastorno autosómico dominante causado por una mutación generalmente "de novo" en el gen codificador del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), en más del 95% de los casos ocurre a nivel del G380R y en el 80%-90% corresponde a mutaciones frescas.<sup>3,4</sup>

El gen responsable del síndrome, descubierto en 1994, está en el cromosoma 4 p 16.3 (brazo corto del cromosoma 4). La anomalía más frecuente está causada por una mutación puntual, debida a la sustitución del aminoácido glicina 380 por el aminoácido arginina en el fragmento transmembrana del receptor 3 del FGFR3. Una mutación menos frecuente es la sustitución de la glicina 375 por cisteína.<sup>3,5</sup> El FGFR3 pertenece a una familia de receptores estructuralmente relacionados de cinasas dependientes de tirosina y codificadas por cuatro genes diferentes que originan múltiples variantes del receptor. Las mutaciones en la acondroplasia inducen una activación excesiva del fragmento catalítico del receptor, la cinasa dependiente de tirosina. El resultado es una elevada actividad en las señales producidas por el receptor, que origina una placa de crecimiento defectuosa, en la cual las células no mantienen su patrón organizado y, finalmente, no completan el proceso de diferenciación; esto provoca un bloqueo en el crecimiento de los huesos.<sup>5,6</sup>

El fenotipo se caracteriza por acortamiento rizomérico de los miembros, baja talla, macrocefalia, hipoplasia del macizo facial, manos pequeñas y lordosis lumbar asociados a un nivel cognitivo-intelectual normal. El fenotipo es constante.<sup>1</sup> La acondroplasia se asocia genotípica y fenotípicamente con la hipocondroplasia; los individuos con este último cuadro también son rizoméricos y de talla baja por una alteración a nivel del FGFR3, aunque es una enfermedad menos grave que la acondroplasia.

En la infancia, el riesgo de muerte es elevado debido a la compresión de la médula espinal y a la obstrucción de las vías respiratorias.<sup>7</sup> Los casos homocigóticos son, por lo general, le-

tales en el período neonatal y llegan a afectar al 25% de la progenie de parejas en las que ambos padres son heterocigotos para la enfermedad.<sup>1,2</sup>

En muchos de los casos, hay una correlación entre la edad de concepción materna y la probabilidad de tener un niño con acondroplasia.<sup>6</sup>

Si una persona acondroplásica se une con una persona normal, la probabilidad de que el hijo sea también acondroplásico es del 50% y asciende al 75% si ambos padres están afectados (en este caso, hay un riesgo del 2,5% de aparición de acondroplasia homocigota, que suele ser letal al nacer).<sup>1,5,6</sup> Si ambos padres la padecen, en cada embarazo, las posibilidades de dar a luz a un niño con esta condición ascienden al 50%; la posibilidad de que el niño no herede el gen y alcance una talla promedio es del 25% y la posibilidad de que herede un gen anormal de cada padre asciende al 25%. En este último caso, pueden presentarse problemas graves en el sistema esquelético que suelen causar la muerte a temprana edad.

Las pruebas moleculares para el diagnóstico certero son sencillas, pues virtualmente todas las mutaciones causales ocurren exactamente en el mismo lugar dentro del gen; no es necesario realizarlas a todos los niños con diagnóstico clínico de acondroplasia. Sin embargo, se deberían solicitar pruebas del FGFR3 para niños que sean de algún modo atípicos o cuando la diferenciación con trastornos similares, como la hipocondroplasia, no sea segura. Estos niños deberían ser derivados para una evaluación clínico-genética.<sup>6</sup>

El diagnóstico actual de las displasias óseas, como la acondroplasia, muchas veces se sospecha, por primera vez, en etapas avanzadas de la gestación, cuando se descubre incidentalmente, el acortamiento de los huesos largos en las ecografías obstétricas. Con el uso universal, y cada vez más eficaz y sensible del método, muchos casos de displasia esquelética se detectan ya en etapas tempranas, a partir de la semana 26 de la gestación.

En el momento del nacimiento, se puede diagnosticar sobre la base de las características clínicas fenotípicas del recién nacido, y la sospecha se confirma generalmente con los rasgos muy específicos de las radiografías.<sup>1-3</sup>

Otros trastornos de enanismo rizomélico, como la hipocondroplasia y la displasia tanatofórica, son parte de un diagnóstico diferencial, pero la acondroplasia se distingue generalmente

de estos cuadros, porque los cambios en la hipocondroplasia son más ligeros y, en la displasia tanatofórica, son mucho más graves e invariablemente mortales.<sup>1</sup>

La mayoría de los niños con acondroplasia evoluciona favorablemente. Su expectativa de vida y el coeficiente intelectual son iguales a los de las personas de talla normal, y son capaces de llevar vidas independientes y productivas. La expectativa de vida de estos pacientes es normal; sin embargo, tienen un mayor riesgo de morir en el período de lactancia. Un estudio retrospectivo reveló que el 7,5% de estos pacientes falleció durante el primer año de vida por apnea central u obstructiva.<sup>1,3,4,8</sup>

Hasta el momento, no existe ningún tratamiento farmacológico; los tratamientos sugeridos para mejorar la talla son administración de hormona de crecimiento y elongación de miembros. Esta elongación logra resultados importantes en cuanto a la ganancia de talla, la mejoría en las proporciones corporales y la aceptación estética por parte de los pacientes. Debe estar a cargo de cirujanos ortopédicos con probada experiencia en la técnica.<sup>8-10</sup>

## Aspectos clínicos

Se dispone de criterios clínicos y radiológicos para diagnosticar esta patología.

### Criterios clínicos

- Baja talla con miembros cortos a predominio del segmento proximal (rizomélico)
- Macrocefalia
- Dientes mal alineados o superpuestos
- Puente nasal deprimido
- Cifosis lumbar e hiperlordosis a partir del año de vida
- Dedos cortos y manos en tridente
- Hipotonía e hiperlaxitud articular

### Criterios radiológicos

- Hueso frontal prominente
- Base de cráneo pequeña
- Disminución progresiva en sentido descendente de la distancia interpeduncular desde la zona dorsal hasta la lumbar
- Huesos ilíacos redondeados

- Espina sacrociática pequeña y descendida
- Huesos tubulares acortados
- Ensanchamiento metafisario

#### ***Criterios clínicos mayores para el diagnóstico***

- Baja talla desproporcionada con acortamiento de miembros
- Facies característica con cabeza prominente y puente nasal chato
- Manos anchas y cortas, dedos en tridente
- Tronco normal, lordosis lumbar

#### ***Aspectos clínicos asociados***

- Retraso en la adquisición de pautas madurativas debido a la hiperlaxitud, macrocefalia e hipotonía de los primeros años
- Retraso motor y del lenguaje
- Hipoplasia de la base del cráneo, con disfunción tubaria, hipoventilación, otopatía serosa, otitis media aguda a repetición e hipoacusia conductiva
- Necesidad de cirugías de derivación para descomprimir la estrechez cervicomedular, en caso de hidrocefalia obstructiva y crecimiento desmedido del perímetro cefálico
- Hipoplasia del macizo facial con mayor incidencia de patología respiratoria. Ronquidos y probables apneas
- Inteligencia normal

## **Crecimiento y desarrollo**

La alteración del crecimiento es a expensas de la falta de crecimiento de los miembros, el del tronco es normal, durante todas las etapas. En consecuencia, la talla sentada está por encima de los percentilos normales. La talla final está muy afectada en ambos sexos; al final del crecimiento, oscila entre 122 y 144 cm para el varón y entre 117 y 137 cm para la mujer. Para controlar el crecimiento, es preciso recurrir a las tablas específicas para niños acondroplásicos.

Inicialmente, el niño presenta un retraso en el desarrollo motor debido a la hiperlaxitud, la hipotonía (cierta debilidad muscular transitoria) y a los desequilibrios esqueléticos. Consigue una marcha autónoma y eficaz alrededor de los dos años.<sup>3,8,10,11</sup>

## **Recomendaciones para el seguimiento del niño acondroplásico**

### ***Evaluación prenatal***

Es posible diagnosticar la acondroplasia en el período prenatal y aunque, en general, no se puede arribar al diagnóstico de certeza hasta el nacimiento, hoy se utilizan técnicas que permiten establecerlo con un elevado índice de confiabilidad.

En principio, el diagnóstico de certeza prenatal sólo se puede establecer si ambos padres son acondroplásicos. Cuando ninguno de los progenitores sufre la enfermedad, este diagnóstico puede confirmarse tan sólo en un tercio de los casos mediante las ecografías gestacionales de rutina. El hallazgo de una desproporción de las extremidades (son cortas) en relación con el tórax (de tamaño normal) o la presencia de polihidramnios deben alertar al ecografista sobre el diagnóstico, aunque estas alteraciones no son exclusivas de la acondroplasia y, por lo tanto, no permiten un diagnóstico definitivo.

Se han propuesto también técnicas invasivas para llegar al diagnóstico de certeza. Los estudios publicados no permiten establecer la eficacia de las distintas técnicas, pues son sólo trabajos aislados.

### ***Evaluación del recién nacido y el lactante***

El examen físico al nacer con las características fenotípicas antes descritas y los exámenes radiológicos del recién nacido orientan hacia el diagnóstico de una displasia esquelética.

La talla promedio de los niños y niñas al nacer es de 47,5 cm y 47,4 cm, y el peso, de 3,3 kg y 3,4 kg, respectivamente. El perímetro cefálico también está aumentado (1,5 desviaciones estándar [DE]). La velocidad de crecimiento disminuye en forma muy marcada y, a los 6 meses, es de aproximadamente -3 DE y, al año, alrededor de -4 DE de la media para curvas normales. El crecimiento sigue empeorando y llega a -5 a -6 DE, respecto de las curvas tradicionales de peso y talla.

Se han diseñado gráficos de crecimiento específicos para los niños acondroplásicos. La talla de estos pacientes típicamente sigue "su" percentilo, por lo que estas tablas son de gran ayuda; permiten definir una "nueva" normalidad, comparar con sus iguales y, lo que es muy im-

portante, también descartar trastornos añadidos del crecimiento.<sup>12,13</sup>

Según el criterio pediátrico, se deberá proseguir con la exploración física minuciosa y con las determinaciones seriadas de peso, talla y, en especial, del perímetro cefálico para detectar hidrocefalia que puede aparecer en cualquier momento durante los primeros dos años.<sup>13,14</sup>

En ese sentido, la Academia Americana de Pediatría (1995) recomienda efectuar estudios por imágenes (tomografía axial computarizada o resonancia magnética) si se observa un crecimiento anormal de la cabeza en alguna consulta de control.

Asimismo, se debe evaluar el desarrollo motor que suele estar retrasado, pero que se adecua y adapta con el fin de lograr nuevas habilidades permanentemente. Antes de pararse y caminar, estos niños usan formas de desplazamiento propias, como gatear de cola o arrastrarse.<sup>8-11</sup>

Si el paciente tiene hipotonía grave o hiperreflexia en extremidades superiores o clonus deberá valorarse la práctica de una tomografía computarizada o una resonancia magnética para evaluar la base del cráneo, los ventrículos cerebrales, la unión cervicomedular y la médula espinal. La hipotonía del lactante con acondroplasia se ha atribuido clásicamente a la compresión cervicomedular en el foramen magnum. Este cuadro dificulta y retrasa el desarrollo motor y el control de la cabeza, lo que aumenta el riesgo de lesión neuronal y, por lo tanto, de muerte.

Paradójicamente, en una revisión retrospectiva de 71 niños con acondroplasia,<sup>15</sup> se halló que el área del foramen magnum (medida por tomografía) no se correlacionaba con la presencia de hipotonía ( $r^2 = 0,017$ ). Como tampoco fue posible correlacionar la hipotonía con el parto vaginal (asumiendo una mayor hiperextensión del cuello) ni con la presencia de hipertensión endocraneal, se sugirió que podría estar relacionada con una elevada expresión del FGFR3 en el cerebro y en la médula espinal, y con su disfunción. En cualquier caso, es recomendable realizar una estimulación psicomotriz precoz que mejore las pautas madurativas y colabore en el logro oportuno de la sedestación, la bipedestación y la deambulación.

Asimismo, es aconsejable practicar estudios del sueño (polisomnografía) si el paciente tiene trastornos de la respiración, normalmente en forma de apneas o hipoapneas.<sup>16</sup>

En estas etapas, pueden empezar a aparecer complicaciones en el oído medio; por lo tanto, se recomienda iniciar una valoración sistemática en todas las infecciones de las vías aéreas superiores. Debe buscarse, de forma activa, la presencia de otitis media serosa, sobre todo entre los 6 y los 12 meses de vida.<sup>17</sup>

A esta edad debe insistirse, en forma enérgica, en adoptar las medidas posturales y las ortosis necesarias que permitan prevenir la aparición de la cifosis torácica baja y lumbar alta. La rotación externa de las caderas que presentan los acondroplásicos a esta edad suele desaparecer a los seis meses y no suele requerir estimulación suplementaria.

### **Evaluación del niño preescolar**

Es importante el control de la circunferencia craneal, y su comparación con las curvas de crecimiento diseñadas *ad hoc* para la patología.

La aparición de clínica respiratoria o neurológica que sugiera un origen central por compresión del tronco cerebral debe ser investigada con polisomnografía, potenciales evocados somatosensoriales, tomografía computarizada o resonancia magnética al igual que en edades más tempranas, aunque su incidencia disminuye con el tiempo.

Es preciso tener especial cuidado en la evolución del habla, cuya aparición no debería retrasarse más allá de los 2 años. La aparición tardía debe alertar sobre una hipoacusia que pasó inadvertida. En estos casos, se recomienda solicitar una audiometría/timpanometría.

La marcha puede retrasarse hasta más allá de los 2 años, por lo que debería realizarse una estimulación precoz psicomotriz que mejore este retraso, si previamente no se hubiera efectuado<sup>16</sup>.

En este período, empiezan a cobrar importancia las complicaciones ortopédicas. Es preciso asegurarse de que la rotación externa de las caderas involucre y de introducir medidas para prevenir nuevas complicaciones, como el *genu varum* por sobrecrecimiento de las diáfisis o la cifosis dorsolumbar.

La sedestación debe protegerse con una pequeña almohada en la espalda para prevenir las deformidades cifóticas y, al mismo tiempo, se deben evitar la sedestación sin una sujeción de los pies y las sobrecargas de las articulaciones (pesos, mochilas o salto repetido).<sup>15-17</sup>

Si aparecen contracturas musculares en las caderas o la espalda, se deben iniciar sesio-

nes de rehabilitación mediante fisioterapia e introducir las modificaciones necesarias en el hogar que faciliten la deambulaci3n del ni1o sin dificultades.

Se deben valorar los h4bitos alimentarios para prevenir la obesidad.<sup>13</sup>

### **Evaluaci3n del ni1o escolar**

En esta etapa, persisten algunos problemas a los que habr4a que seguir destinando una especial atenci3n. Es necesario estar atentos a la evoluci3n del habla que habr4a que asociar estrechamente con la valoraci3n auditiva anual mediante audiometr4a y otoscopia en la prevenci3n de otitis serosas recurrentes silentes.<sup>17</sup>

Hunter et al<sup>18</sup> consideran que todo paciente debe ser evaluado entre los 5 y los 6 a1os por un especialista en ortodoncia, ya que el 3% de una serie de 193 ni1os necesitaba tratamiento de ortodoncia antes de los 10 a1os y que, aunque no sean tratados hasta edades m4s tard4as, deben ser valorados. En ese estudio, hasta el 50% de los casos (ni1os y adultos) ten4a problemas bucodentales, pero s3lo el 40% recib4a el tratamiento adecuado. El problema m4s frecuente es la maloclusi3n bucal de tipo III por crecimiento desproporcionado de la base del cr4neo, lo que obliga a una retrusi3n maxilar y a una disminuci3n de la altura mandibular. Un maxilar superior estrecho provoca una mordida cruzada y, en general, se observa una superposici3n dental.<sup>18</sup>

Cabe mencionar algunos problemas nuevos, como la aparici3n de trastornos respiratorios obstructivos o la obesidad. Ser4a importante introducir medidas higi4nico-diet4ticas que eviten una progresi3n al sobrepeso, ya que un 10% de los problemas de obesidad comienzan en la infancia o adolescencia de estos pacientes. Por lo tanto, en esta etapa, se debe recomendar la actividad f4sica como mecanismo preventivo, para el desarrollo de las relaciones sociales y la mejora de la autoestima.<sup>19</sup>

Una vez superada la hipoton4a,<sup>15</sup> se hace necesario el seguimiento sistem4tico de un ortopedista para prevenir y planificar las necesidades de estos pacientes. Debe insistirse todav4a en la educaci3n postural y deber4a iniciarse una valoraci3n sistem4tica anual de los reflejos tendinosos para buscar d4ficit, asimetr4as o hiperflexia que sugieran estenosis del canal lumbar.

En esta edad, empezará a cobrar mucha importancia valorar la adaptaci3n social del paciente acondropl4sico.<sup>20</sup> Por ello, se deber4a dis-

poner de personal calificado para brindar el tratamiento psicol3gico adecuado y, si fuera necesario, ofrecer la posibilidad de participar en grupos de apoyo.<sup>21</sup>

### **Evaluaci3n del adolescente y del adulto**

Las necesidades de los adolescentes y adultos con esta enfermedad no han sido evaluadas en profundidad, y la literatura hace referencia principalmente a los casos pedi4tricos.

En todos las etapas de la vida, se debe estimular una dieta saludable y promover la actividad f4sica por la persistente tendencia a la obesidad. La pubertad se desarrolla normalmente como en cualquier individuo y, como en todos los casos, se necesita siempre la supervisi3n del profesional.

Mahomed et al<sup>22</sup> llevaron a cabo un estudio que evaluaba 437 individuos con acondroplasia mediante una prueba de calidad de vida (*Short Form 36*) y hallaron que no hab4a diferencias en la subescala del componente "mental", con respecto a la poblaci3n general, aunque s4 hab4a diferencias en la subescala "f4sica", las que se hac4an m4s marcadas a partir de la tercera y cuarta d4cadas de la vida, para estabilizarse a partir de la sexta d4cada.

Los problemas comunicados m4s frecuentes eran los musculoesquel4ticos y, en particular, las deformidades de la columna vertebral, adem4s del dolor y las manifestaciones neurol3gicas asociadas. Sin embargo, s3lo hab4a diferencias significativas respecto a la poblaci3n general en la prevalencia de alergias o problemas sinusales, dificultades de audici3n, dificultades para dormir, problemas cr3nicos del cuello, infecciones cr3nicas del o4do y enfermedad pulmonar cr3nica.<sup>23,24</sup> En el mismo estudio, los autores evaluaron la incidencia y las causas de cirug4a sobre la poblaci3n adulta. El estudio de una cohorte de 437 individuos, con 298 (68%) operados en 536 ocasiones (1,78% intervenciones/individuo) revel3 los siguientes resultados: amigdalectom4a/adenoidectom4a 47%, laminectom4a lumbar 23%, osteotom4a 19%, fusi3n vertebral cervical 8%, laminectom4a cervical 7%, correcci3n de la deformidad de la columna vertebral 7%, derivaci3n ventriculoperitoneal 5%, cirug4a del pie 3%, cirug4a de cadera 2% y elongaci3n de extremidades 1%.<sup>22</sup>

### **Pron3stico**

En la actualidad, se conoce bien la morbilidad por acondroplasia, pero todav4a es un poco con-

fusa la mortalidad asociada a esta entidad. La mortalidad durante el primer año de vida es alta. En acondroplásicos también se ha detectado un mayor riesgo de muerte neonatal, aunque no queda claro si se debe a una elevada incidencia de fetos acondroplásicos homocigotos o a otras complicaciones durante el parto.<sup>1-3,8</sup> La compresión cervicomedular, principalmente en los primeros años de vida, representa un factor determinante importante de morbimortalidad, que alcanza el 7,5% para los niños hasta el año de edad. Se sospecha que la expectativa de vida entre los que superan esa edad es normal, y tan sólo un estudio ha intentado validar esa sospecha. En una cohorte de 701 acondroplásicos (y un total de 5828 personas/año de seguimiento) se detectó una mortalidad bruta del 8%.<sup>7</sup>

Las causas de muerte más frecuentes son la muerte súbita en niños menores de 5 años, los problemas respiratorios y por alteración del sistema nervioso central entre los 5 y 24 años, y los problemas cardiovasculares en individuos mayores de 25 años.<sup>7</sup>

Las curvas de supervivencia diseñadas a partir de estos datos muestran que hay un 7,5% de riesgo de muerte en el primer año, un 12% hasta los 12 años y un 14% hasta los 14 años. La media de supervivencia era de 61 años (mientras que en la población de control era de 71 años).

Es importante también ofrecer a los padres consejo genético y muy particularmente apoyo psicológico y familiar.<sup>3-5</sup>

Si bien la experiencia es escasa, la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento es individual, y todavía no hay datos sobre tallas finales en un número significativo de pacientes. No se llevaron a cabo estudios prospectivos que evalúen la edad final de los individuos acondroplásicos con este tratamiento, por lo que es difícil evaluar su eficacia.<sup>8,12,25-28</sup>

La elongación de miembros logra resultados importantes en cuanto a la ganancia de talla, la mejoría en las proporciones corporales y en la aceptación estética por parte de los pacientes. Debe destacarse que la División de Ortopedia y Traumatología del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" tiene una probada experiencia con esta técnica, con un seguimiento de más de 400 pacientes y muy buenos resultados.<sup>29</sup>

## Conclusiones

El presente trabajo intenta ser una guía para el pediatra clínico en el manejo del paciente acondroplásico.

Se ha destacado que estos niños tienen una mayor morbimortalidad en los primeros años de la vida, quizás relacionada con causas neurológicas evitables y relativamente sencillas en cuanto a su procedimiento técnico. Además, tienen una elevada incidencia de trastornos respiratorios, en muchas ocasiones, debido a complicaciones obstructivas de la vía aérea superior que, si son adecuadamente diagnosticadas y tratadas, evitan secuelas importantes, como la hipoacusia.

Las complicaciones ortopédicas también son frecuentes y, pese a las soluciones variables, son controlables, como la cifosis, en algunos casos con muy buenos resultados.

El abordaje clínico de estos pacientes requiere de la pronta interconsulta con los diversos especialistas antes mencionados desde muy temprana edad, sin descuidar el apoyo familiar y el asesoramiento genético.

## Bibliografía

1. Trotter TL, Hall JG; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* 2005;116(6):1615.
2. de Solà-Morales O, Pons JMV. *Evaluación de la necesidad clínica y de los criterios estructurales, técnicos y humanos de un centro de referencia para la atención de las personas con acondroplasia*. Agència d'avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, España, enero 2003.
3. Carter EM, Davis JG, Raggio CL. Advances in understanding etiology of achondroplasia and review of management. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:32-37.
4. Astete CP. ¿En qué enfermedades puede hoy el pediatra apoyarse en el diagnóstico genético? *Rev Chil Pediatr* 2003;74(2):206-207.
5. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* 1995;95:443-451.
6. Horton WA. Recent milestones in achondroplasia research. *Am J Med Genet* 2006;140A:166-169.
7. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet* 1987;41(3):454-464.
8. Fano V, Lejarraga H. Hallazgos frecuentes en la atención clínica de 96 niños con acondroplasia. *Arch Argent Pediatr* 2000;98(6):368-375.
9. Ajenas L. Skeletal dysplasias. En: Kelnar C, Savage M, Stirling H, Saenger P (eds.) *Growth Disorders. Pathophysiology and Treatment*, 2<sup>nd</sup> ed. London: Hodder Arnold; 2007.
10. Bridges NA. Does GH therapy influence final height in skeletal dysplasia syndromes? En: Monson J (ed.). *Challenges in Growth Hormone Therapy*, Philadelphia: Blackwell Sciences; 1999:54-63.
11. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(1):3-18.
12. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* 2007;370(9582):162-172.

13. Horton W, Rotter J, Rimoin DL, et al. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* 1978;93(3):435-438.
14. Hunter AG, Hecht JT, Scott CI. Standard weight for height curves in achondroplasia. *Am J Med Genet* 1996;62:255-261.
15. Reynolds KK, Modaff P, Pauli RM. Absence of correlation between infantile hypotonia and foramen magnum size in achondroplasia. *Am J Med Genet* 2001;101(1):40-45.
16. Hecht JT, Thompson NM, Weir T, Patchell L, Horton WA. Cognitive and motor skills in achondroplastic infants: neurologic and respiratory correlates. *Am J Med Genet* 1991;41(2):208-211.
17. Berkowitz RG, Grundfast KM, Scott C, SaalH, Stern H, Rosenbaum K. Middle ear disease in childhood achondroplasia. *Ear Nose Throat J* 1991;70:305-308.
18. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicenter patient review. *J Med Genet* 1998;35(9):705-712.
19. Hecht JT, Hood OJ, Schwartz RJ, Hennessey JC, Bernhardt BA, Horton WA. Obesity in achondroplasia. *Am J Med Genet* 1988;31:597-602.
20. Hernández MI, González Viejo MA. Perfil psicológico en niños con baja estatura por acondroplasia. *Rev Psiquiat Infanto-Juvenil* 2000;2:87-94.
21. Brinkmann G, Schlitt H, Zorowka P, Spranger J. Cognitive skills in achondroplasia. *Am J Med Genet* 1993;47:800-804.
22. Mahomed NN, Spellmann M, Goldberg MJ. Functional health status of adults with achondroplasia. *Am J Med Genet* 1998;78(1):30-35.
23. Hall J. Kyphosis in achondroplasia: probably preventable. *J Pediatr* 1988;112(1):166-167.
24. Gómez Prat A, García Ollé L, Ginebreda Martí I, Gairí Tahulla JM, Vilarrubias Guillameta J. Estenosis del canal lumbar en la acondroplasia. Prevención y corrección de la lordosis lumbar. *An Esp Pediatr* 2001;54(2):126-131.
25. González Viejo MA, Hernández Morcuende MI. Importancia del perfil psicológico para la rehabilitación de la elongación ósea de las extremidades inferiores en la acondroplasia. *Rehabilitación (Madrid)* 2000;34:299-305.
26. Ramaswami U, Rumsby G, Spoudeas HA, Hindmarsh PC, Brook CG. Treatment of achondroplasia with growth hormone: six years of experience. *Pediatr Res* 1999;46(4):435-439.
27. Henderson R, Centofanti M. *Life as a Little Person*, Baltimore: Hopkins Medical News; 1995.
28. Oliván G, Bueno G. Gráficas de crecimientos específicos para osteocondrodisplasias: ¿son necesarias? *Arch Fac Medic (Zaragoza)* 1990;30(2):57-60.
29. Stéfano E, Martínez G, Guerrero C, Vallejos Meana N. Alargamiento de miembros en pacientes portadores de baja talla. Revista de Ortopedia Infantil del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Paper 6, Volumen 1-Dic.2000-2001.