

IV JORNADAS DE AUXOLOGIA Y DE DESARROLLO. SOCIEDAD ARGENTINA DE
PEDIATRIA

CRECIMIENTO EN ACONDROPLASIA E HIPOCONDROPLASIA



MARIANA DEL PINO.

SECRETARIA COMITÉ NACIONAL DE CRECIMIENTO
Y DESARROLLO.

JEFA DE CLÍNICA

CRECIMIENTO Y DESARROLLO.

HOSPITAL GARRAHAN, BUENOS AIRES,
ARGENTINA

CRECIMIENTO EN FGFR3

 Crecimiento normal

 Crecimiento en niños con
Acondroplasia e hipocondroplasia

 Poblacional

 Individual: 1^{ra} y 2^{da} infancia

 Individual: adolescencia

 Conclusiones



CRECIMIENTO NORMAL

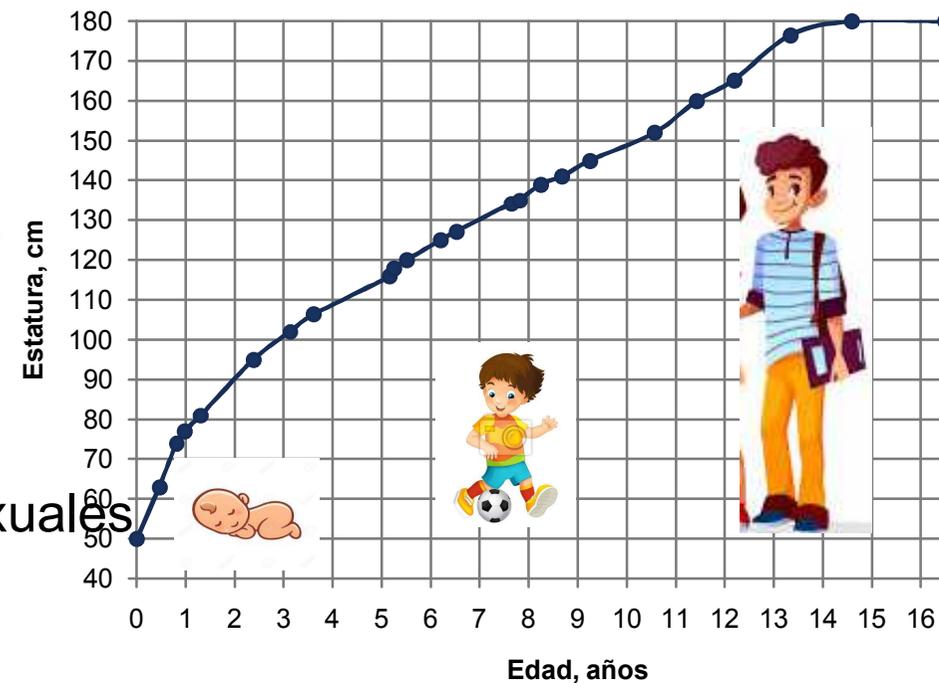
Incremento de tamaño”

Proceso complejo y multifactorial

Factores externos: alimentación, medioambiente

Factores internos:

- Genéticos
- Hormonales: GH, T3, FGF23, PTH, esteroides sexuales
- Locales: PTHLH, IHH, BMPs, TGF β , WNTs, CNP, IGF1, EGF, TGF, FGFs

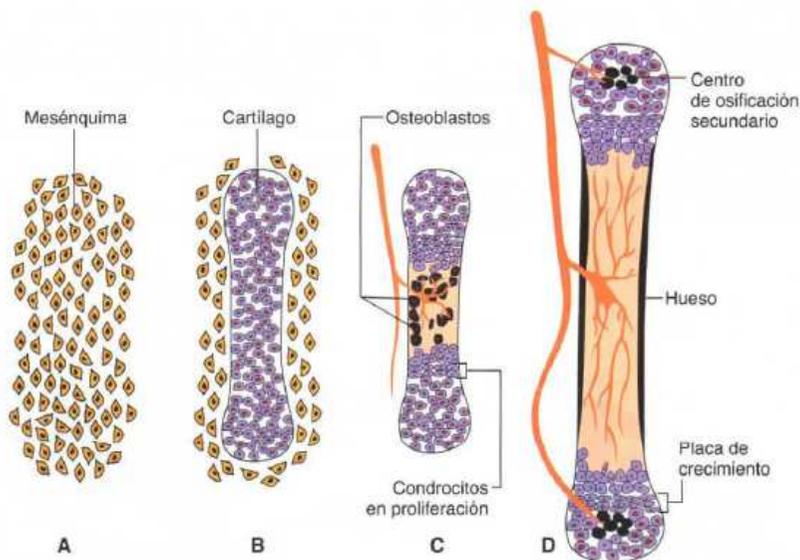


Fuerza mecánica: hidrostática, contracción muscular y gravedad

CRECIMIENTO NORMAL: TIPOS DE OSIFICACIÓN

Endocondral

Crecimiento longitudinal del hueso que ocurre por proliferación y diferenciación de los condrocitos en el cartílago

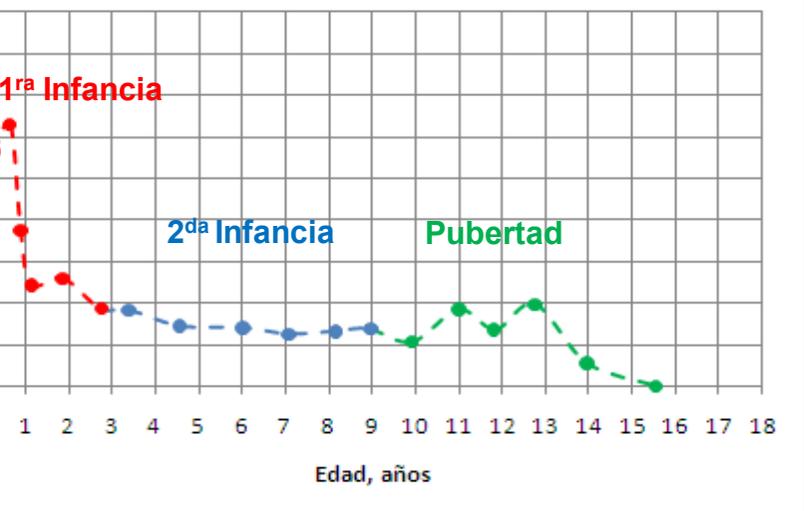
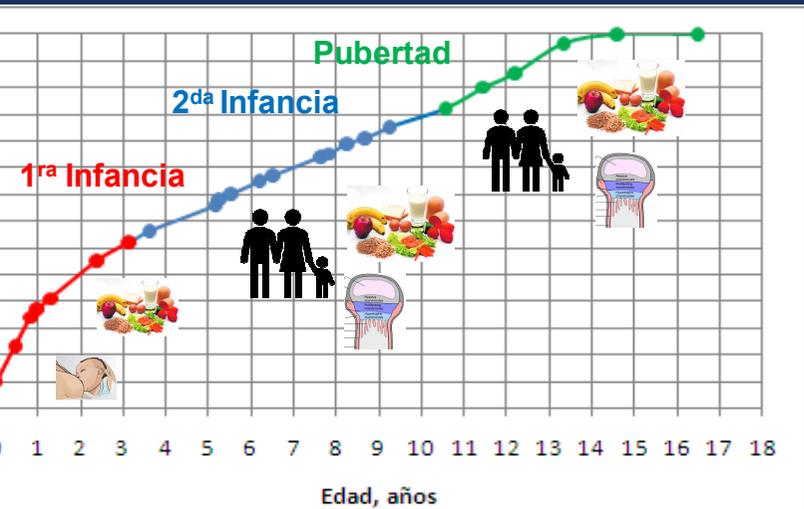


Intramembranosa

Crecimiento de huesos planos a partir de células mesenquimáticas que se diferencian en pre-osteoblastos, osteoblastos, depósito de osteoide que luego se mineraliza



CRECIMIENTO NORMAL: MODELO ICP DE KARLBERG (1989)



- RN: baja correlación entre LC y PN con la estatura parental

$$r = 0.15-0.22$$

- 2 años : $r = 0.7-0.8$

Métodos Matemáticos

1ra y 2da infancia: Jenss Bayes

$$Y = h_1 + h_2 * t + h_3 * \ln(t) + h_4$$

Pubertad Preece Baynes

$$y = h_1 - \frac{2(h_1 - h_0)}{e^{s_0(t-\theta)} + e^{s_1(t-\theta)}}$$

Nac-Adultez: JPA-2

$$Y = h_1 * (1 - (1 / (1 + (h_2 * (h_0 + h_8)))) +$$

Karlberg,

ACONDROPLASIA

Forma más común
de Baja Talla desproporcionada.

Prevalencia: 1 en 15-25000 RN
vivos.

80% mutaciones de novo.
Mutación con ganancia de función
en *FGFR3*, 4p16.3
95 % es G380R

Autosómica dominante. 100%
Pentr.

Se altera principalmente la
osificación endocondral y el
crecimiento longitudinal del
hueso.



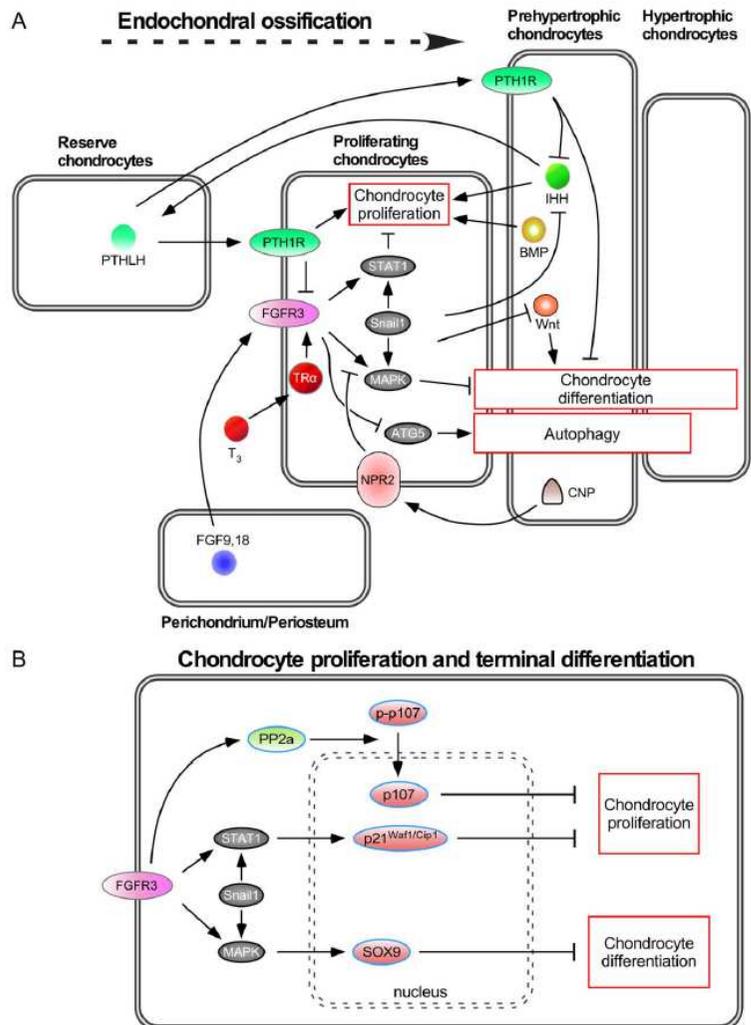
Hipocondroplasia

- ▶ Fenotipo menos marcado
- ▶ Mutación en *FGFR3* en el dominio proximal de la tirosina kinasa
 - ▶ 70% N540K

OSIFICACIÓN ENDOCONDRAL

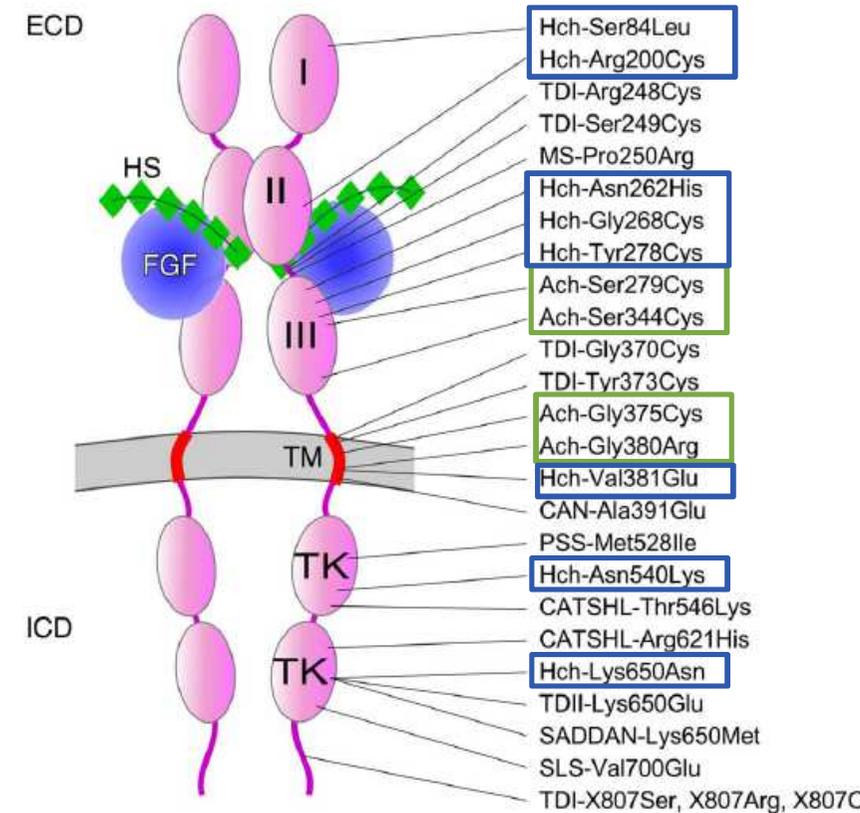
Señalización en el cartílago de crecimiento post-natal

Espectro de mutaciones en FGFR3



Dominio Extracelular

Dominio Intracelular

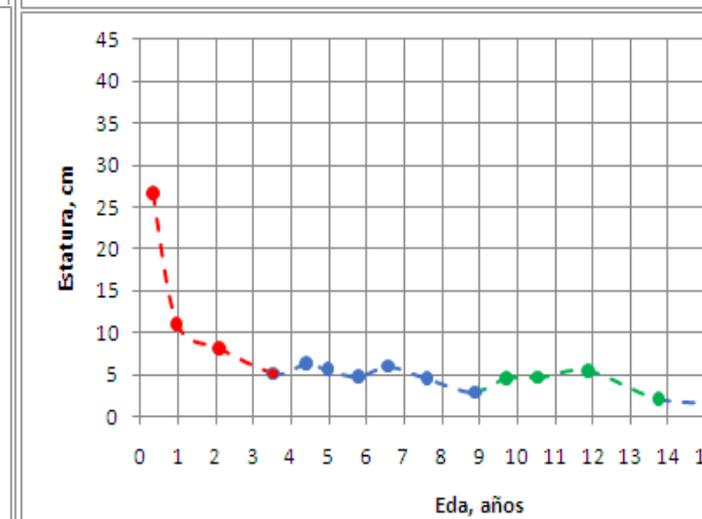
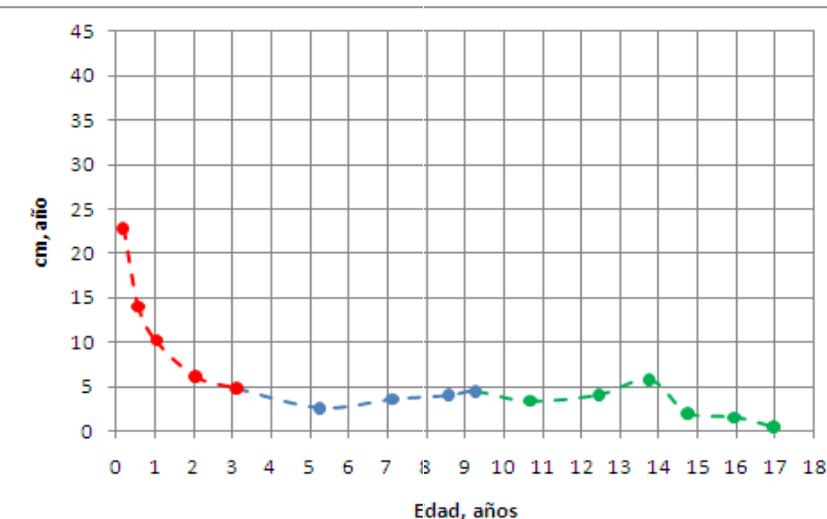
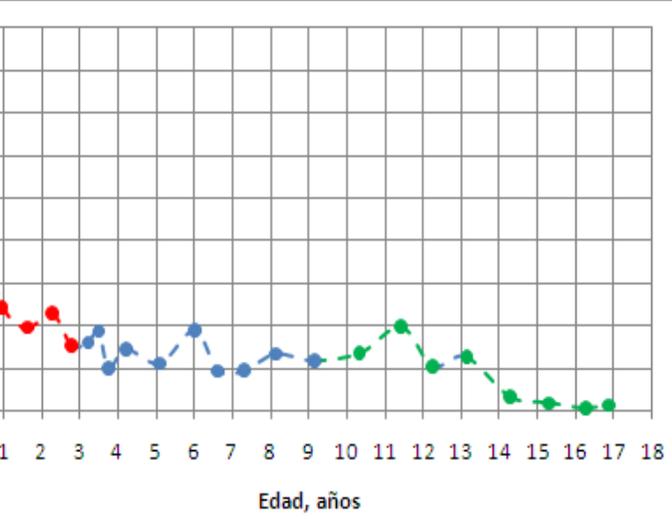
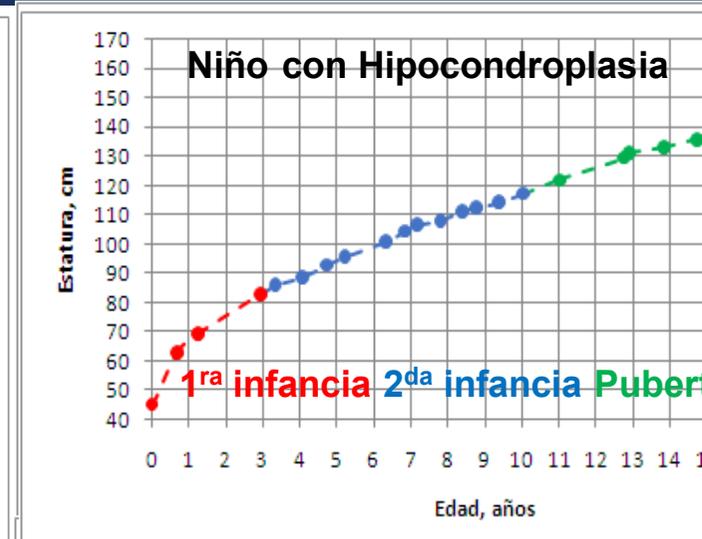
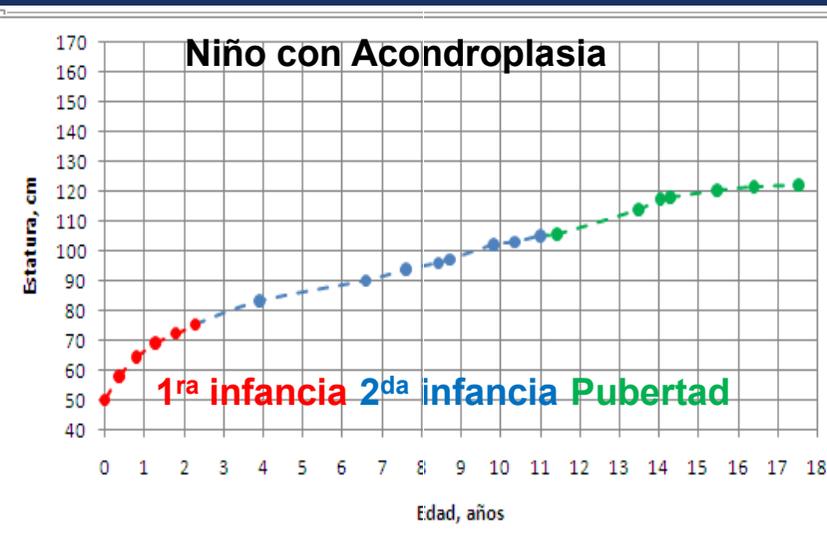
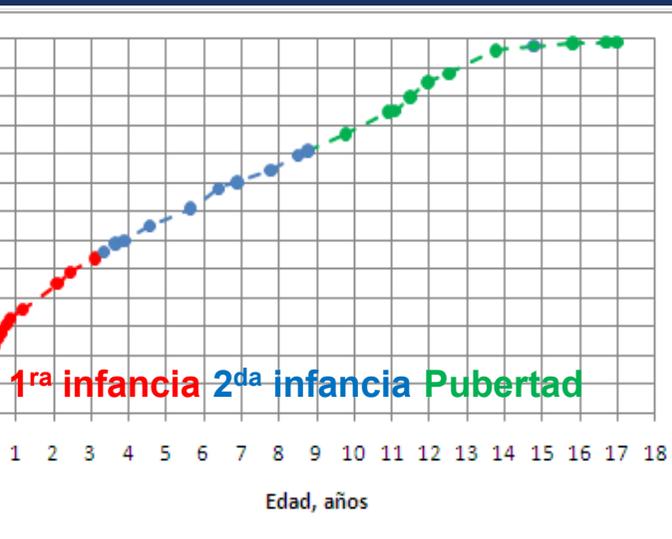


ACONDROPLASIA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS



- Baja estatura con miembros cortos, con mayor compromiso proximal: rizomelia
- Cabeza grande con prominencia frontal, hipoplasia medio facial
- Longitud del tronco relativamente normal con hiperlordosis lumbar
- Manos con braquidactilia, configuración en tridente

ESTUDIO INDIVIDUAL DEL CRECIMIENTO EN ESTATURA



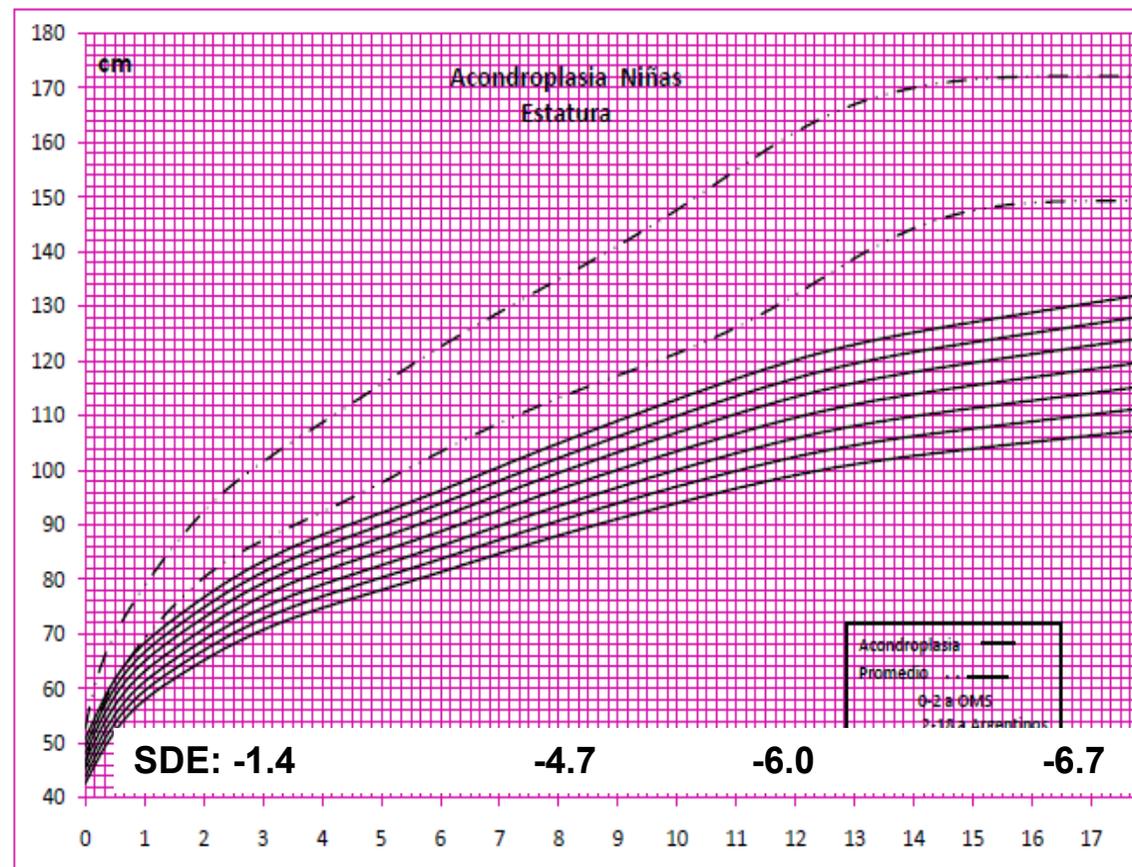
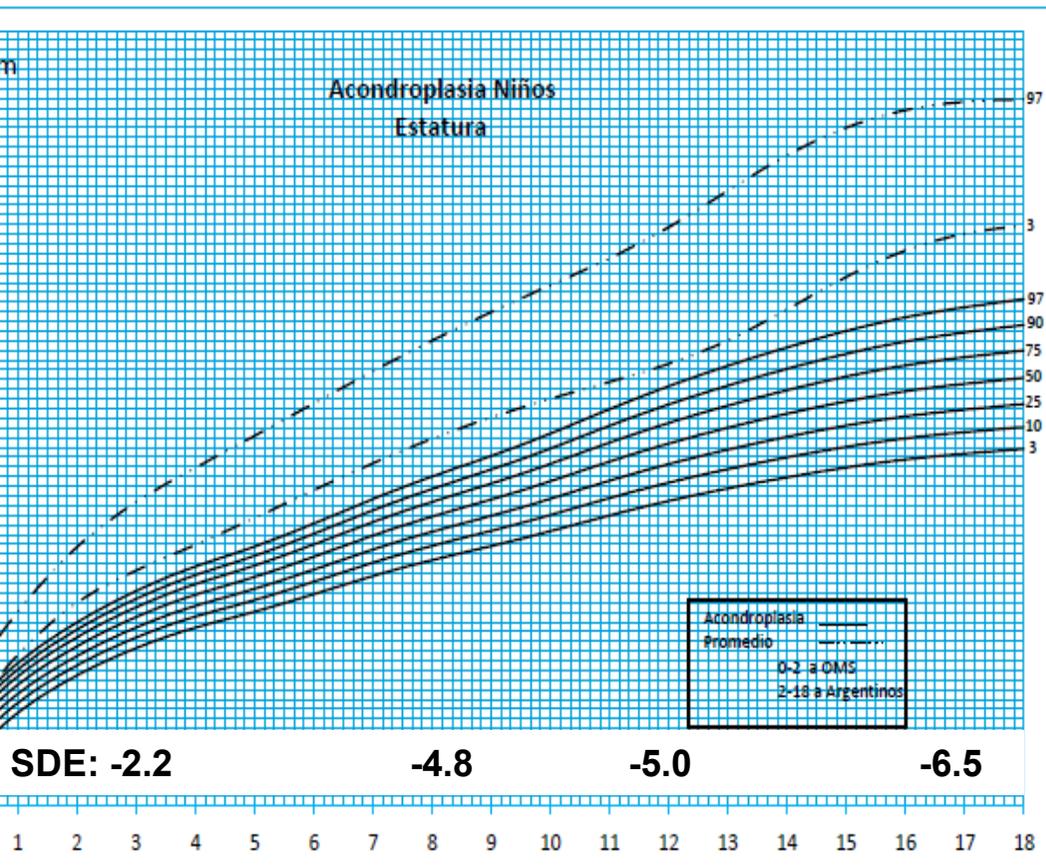
CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS

ACONDROPLASIA E HIPOCONDROPLASIA

ESTUDIOS POBLACIONALES

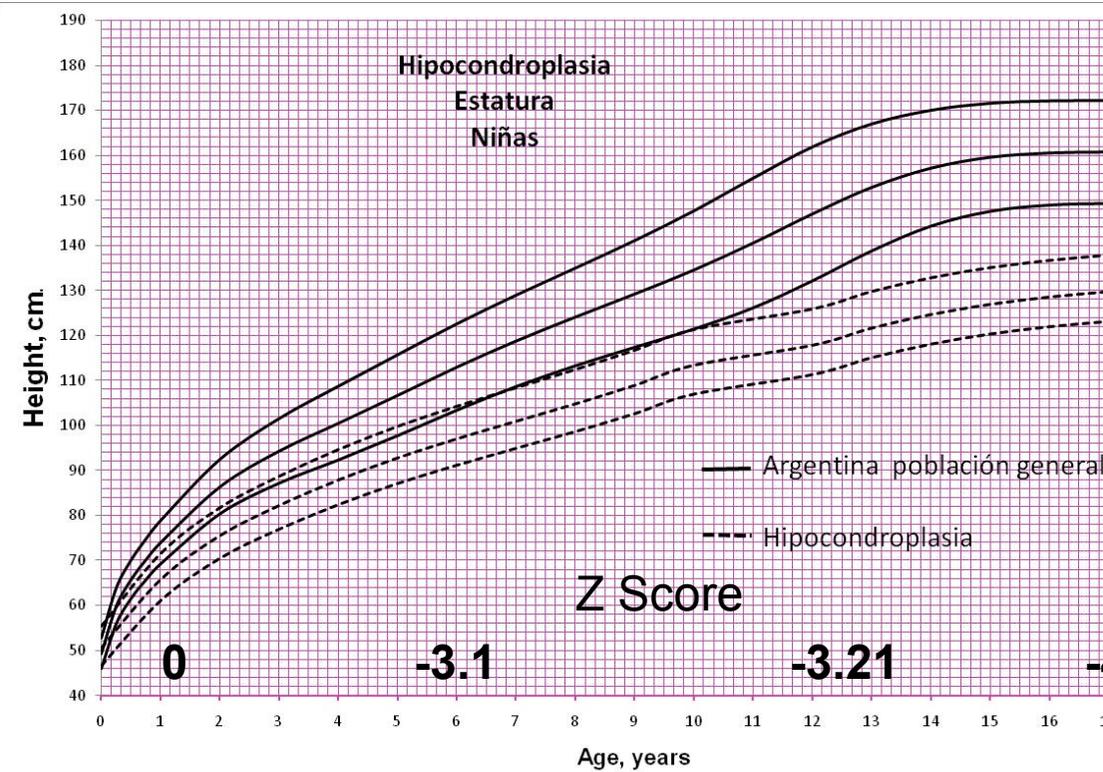
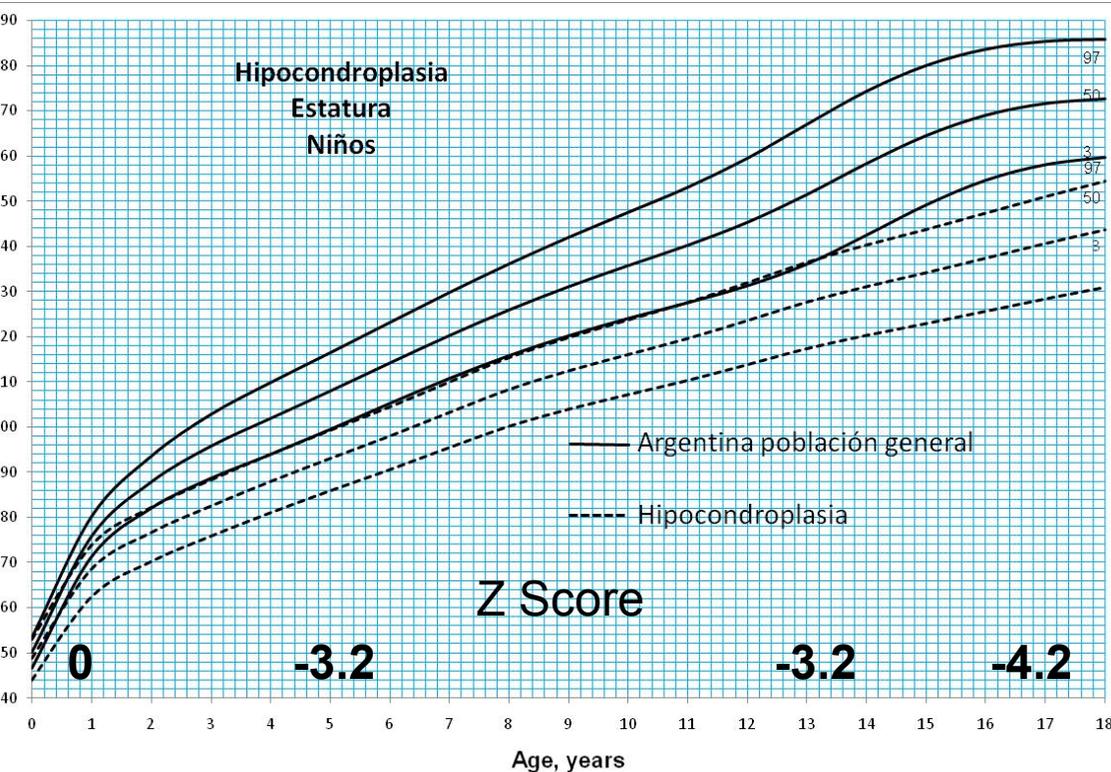


ACONDROPLASIA: ESTATURA MÉTODO LMS

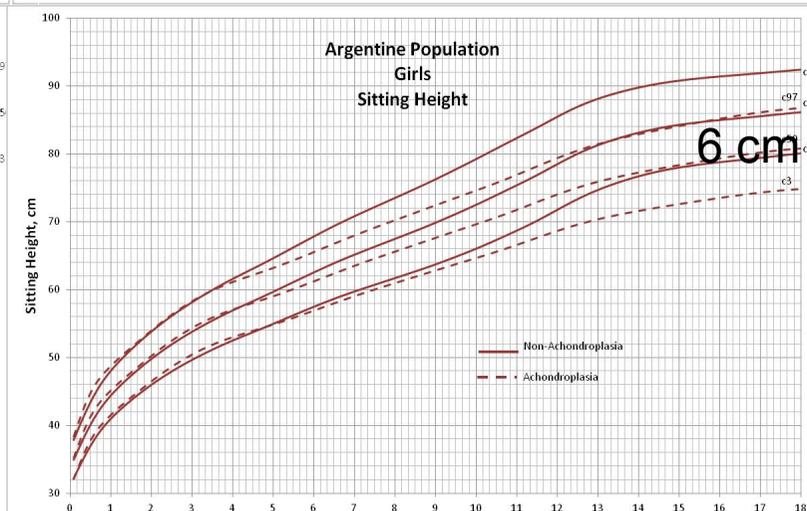
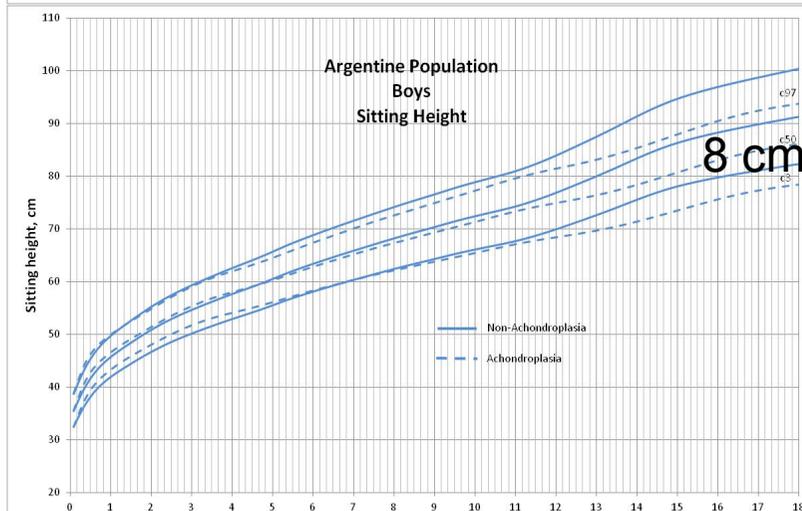
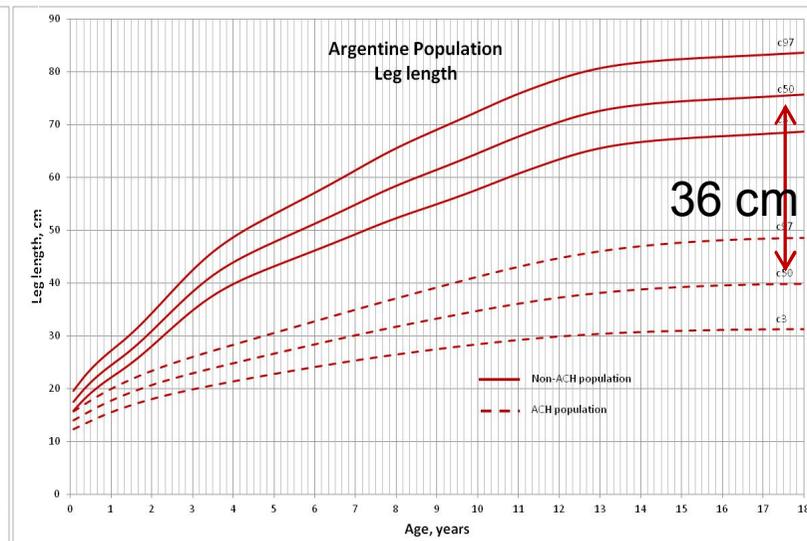
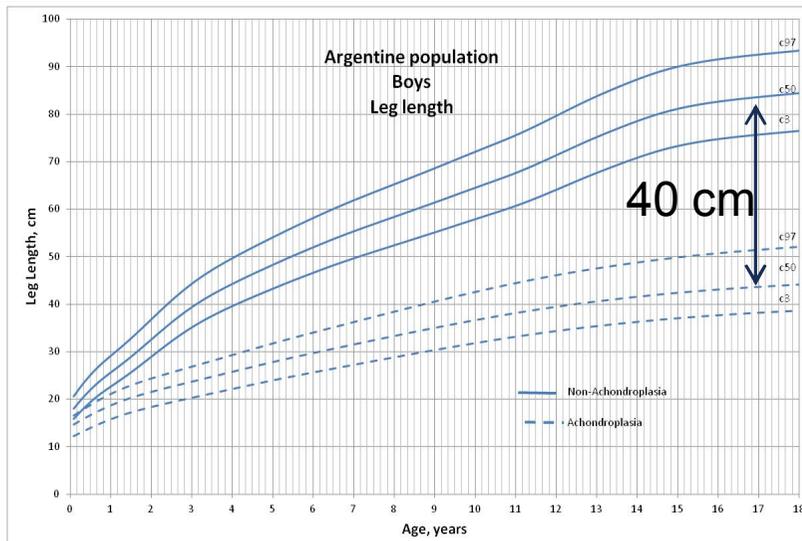


del Pino et al, 2011
Toffts et al, 2011
Merker et al, 2011

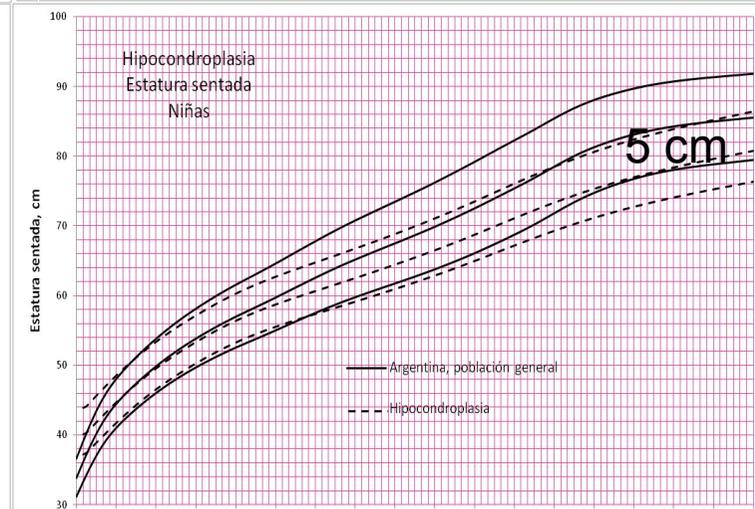
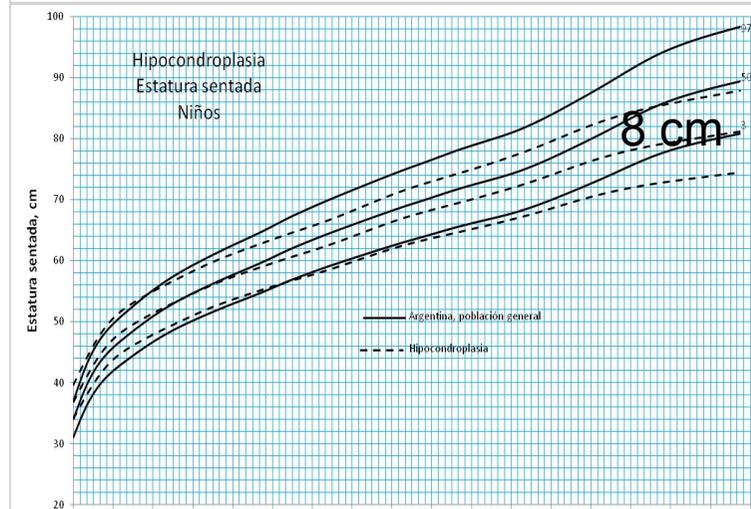
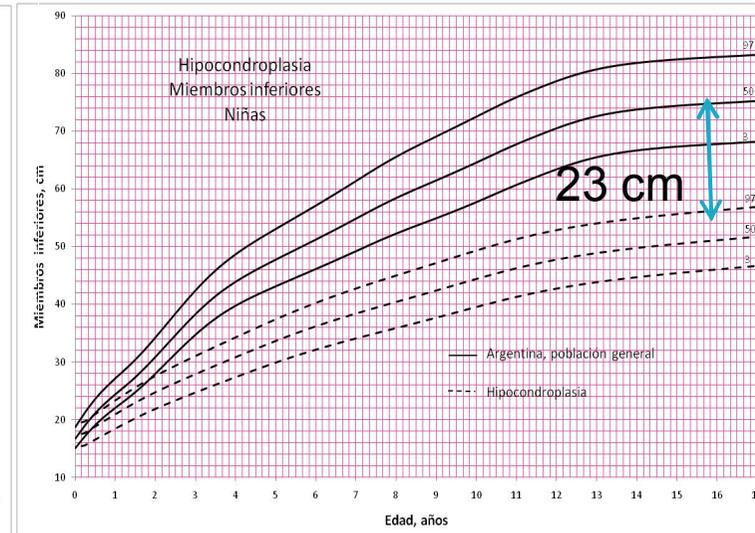
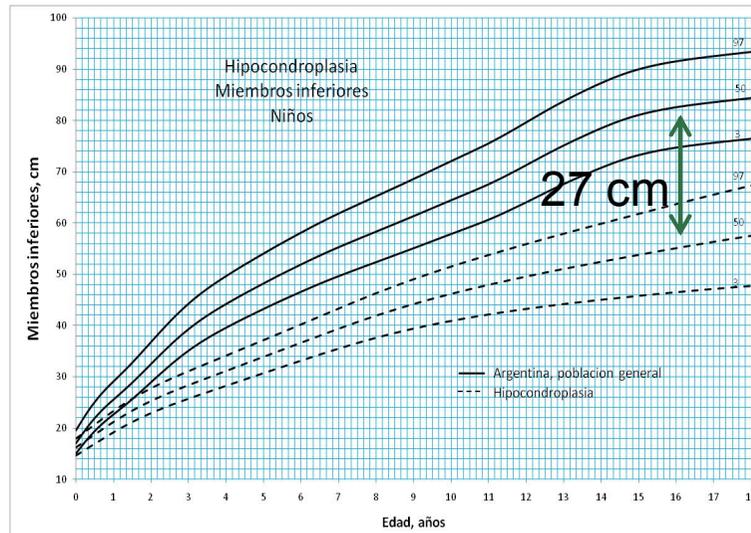
HIPOCONDROPLASIA N540K: ESTATURA MÉTODO LMS



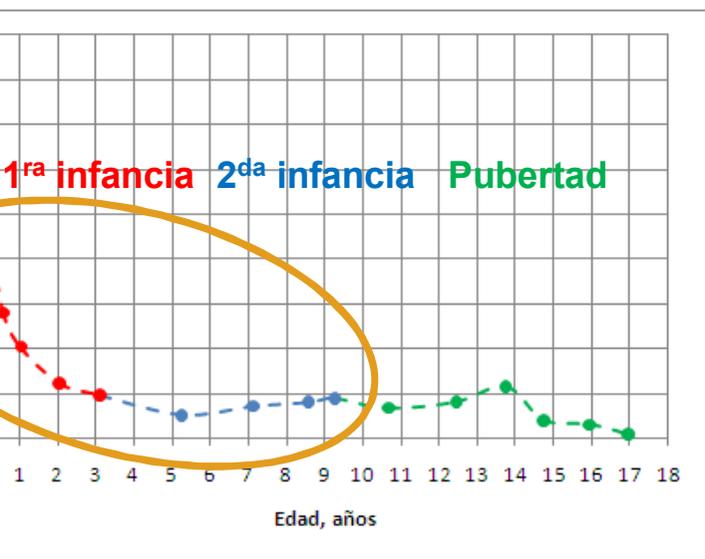
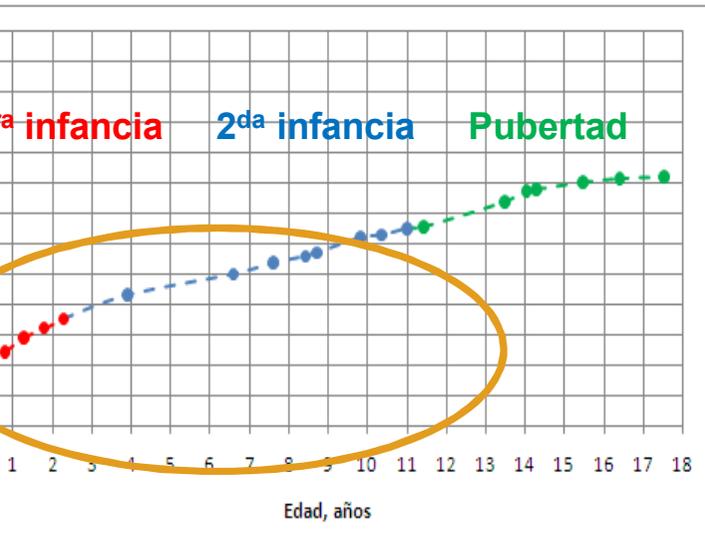
ACONDROPLASIA: MIEMBROS INFERIORES Y TRONCO MÉTODO LMS



HIPOCONDROPLASIA: MIEMBROS INFERIORES Y TRONCO MÉTODO LMS



del Pino et al
Arenas et al



ACONDROPLASIA

CRECIMIENTO INDIVIDUAL

1^{RA} Y 2^{DA} INFANCIA



Objetivo: estudiar el crecimiento durante la 1ra y 2da infancia de niños y niñas.

Cohorte 1992-2018

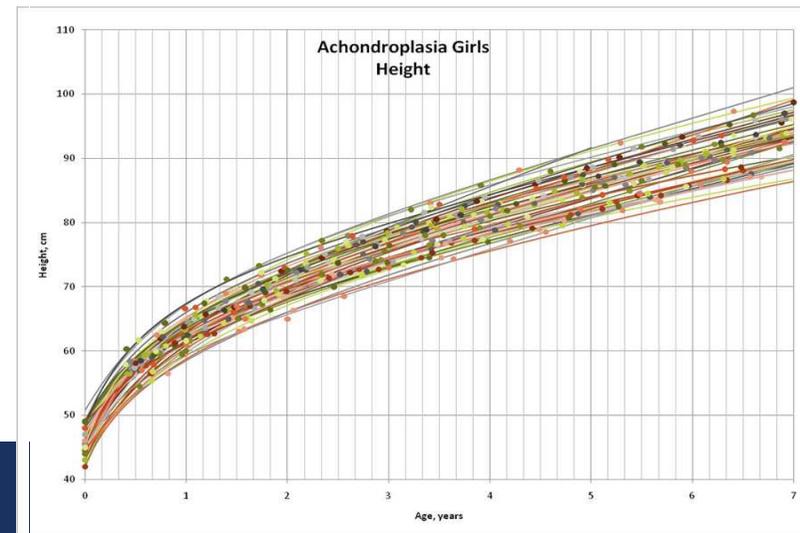
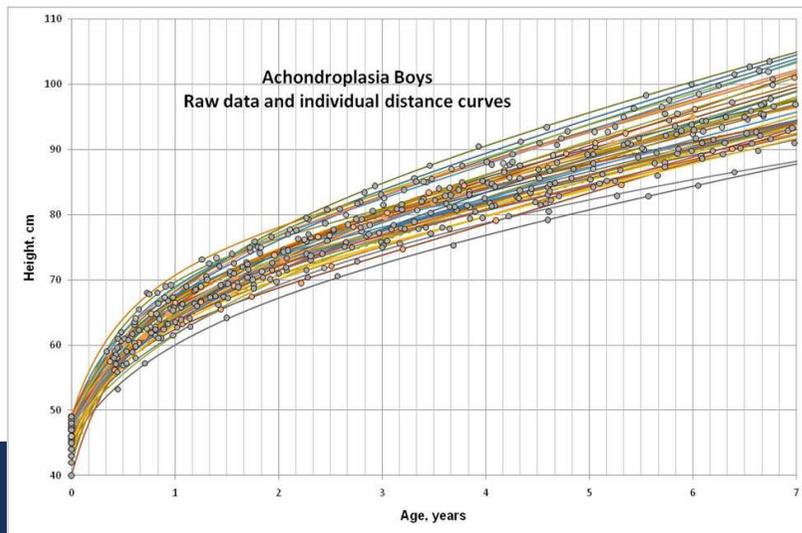
Población de 374 niños/as. N= 81 44 varones y 37 mujeres.

Crecimiento en LC desde el nacimiento hasta los 7 años de edad

Métodos: 1) Se graficaron curvas individuales 2) Se ajustaron c/u de las curvas por el método
Reed 1st

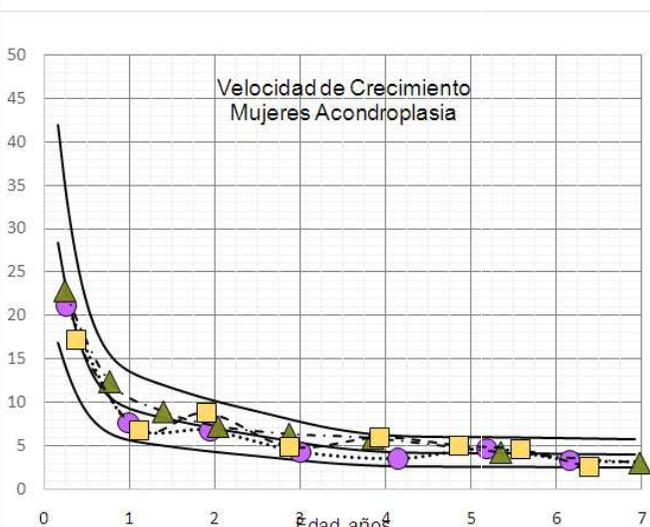
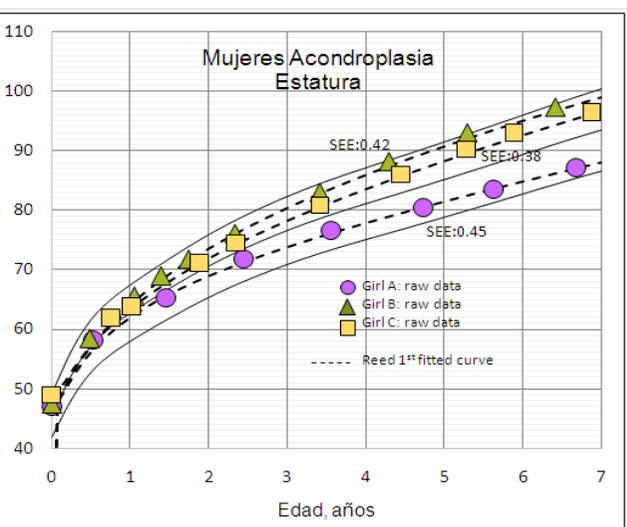
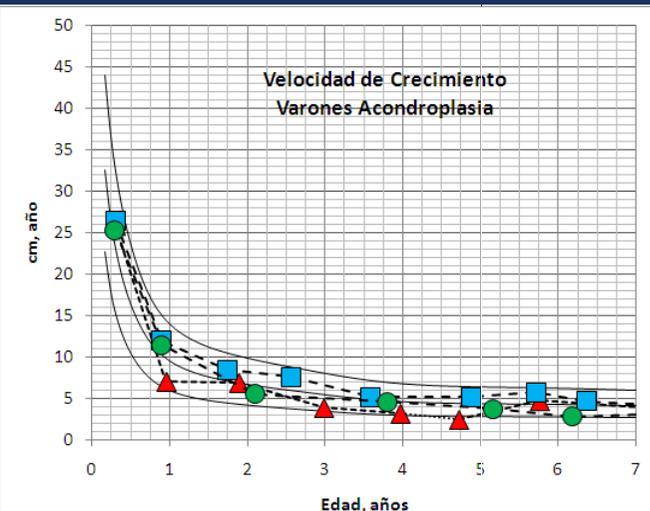
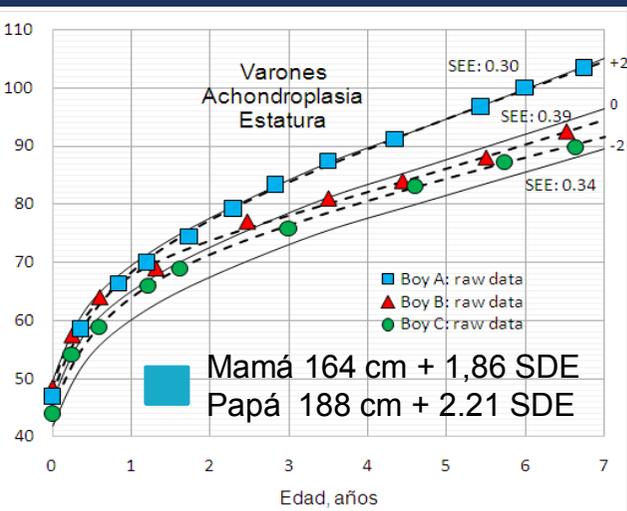
$$Y = h_1 + h_2 * t + h_3 * \ln(t) + h_4 / t$$

Y= tamaño T= edad



CONDROPLASIA: CRECIMIENTO EN 1^{RA} Y 2^{DA} INFANCIA

ACONDROPLASIA: 1RA Y 2DA INFANCIA CRUCE DE CENTILOS

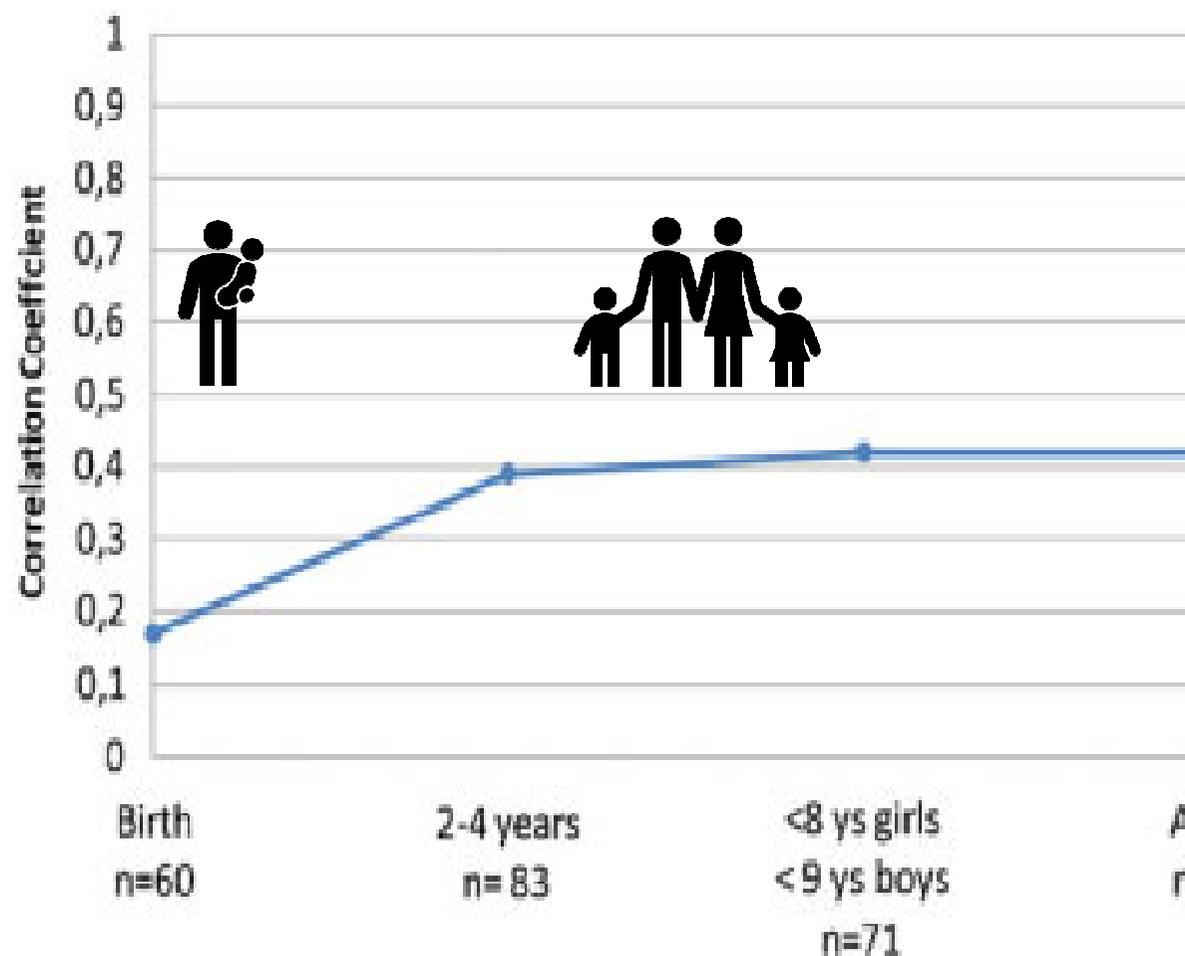
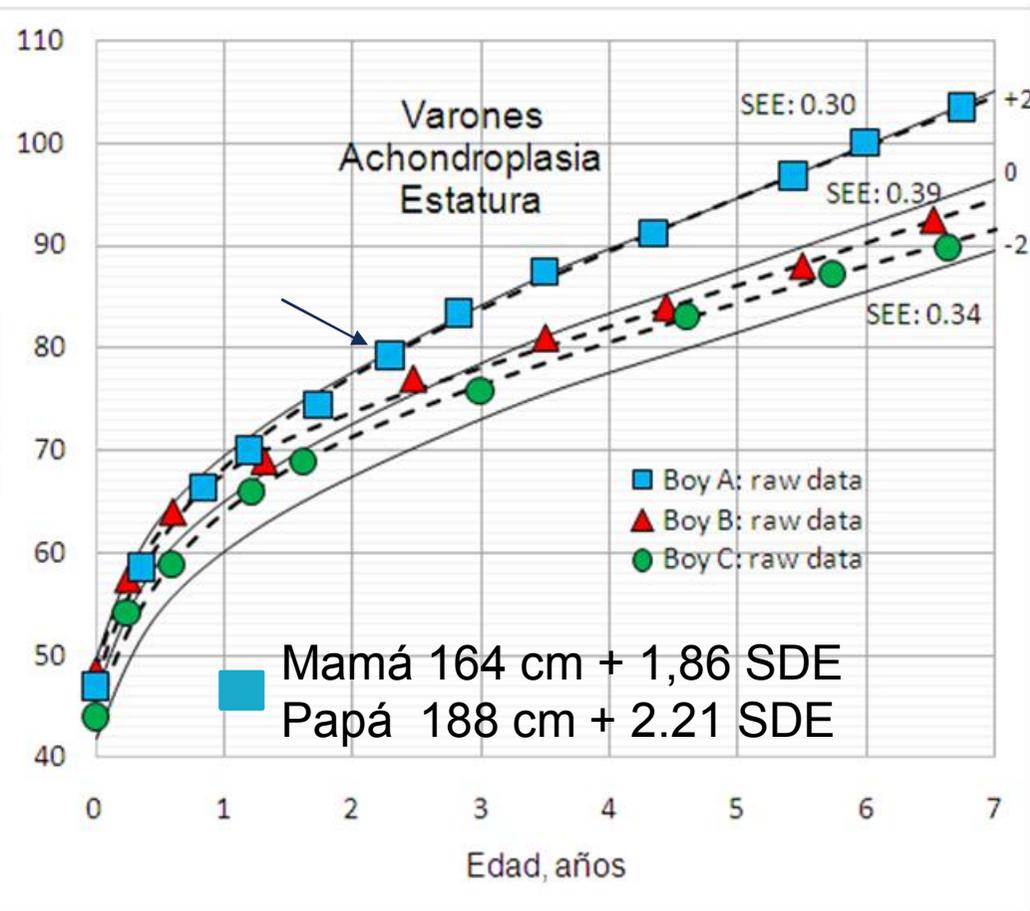


48.8 % (41/84) cruzan canales de crecimiento =

Edad decimal, años	N(%) Inicio del cruce	N(%) Alcanzan nuevo canal
0.5	Antes de 0.5 años 37/84 (44%)	A los 0.5 años 8/84 (9.5%)
1-1.99	2/84 (2.38%)	10/84 (11.9%)
2-2.99	2/84 (2.38%)	10/84 (11.9%)
3-5	-	13/84 (15.5%)

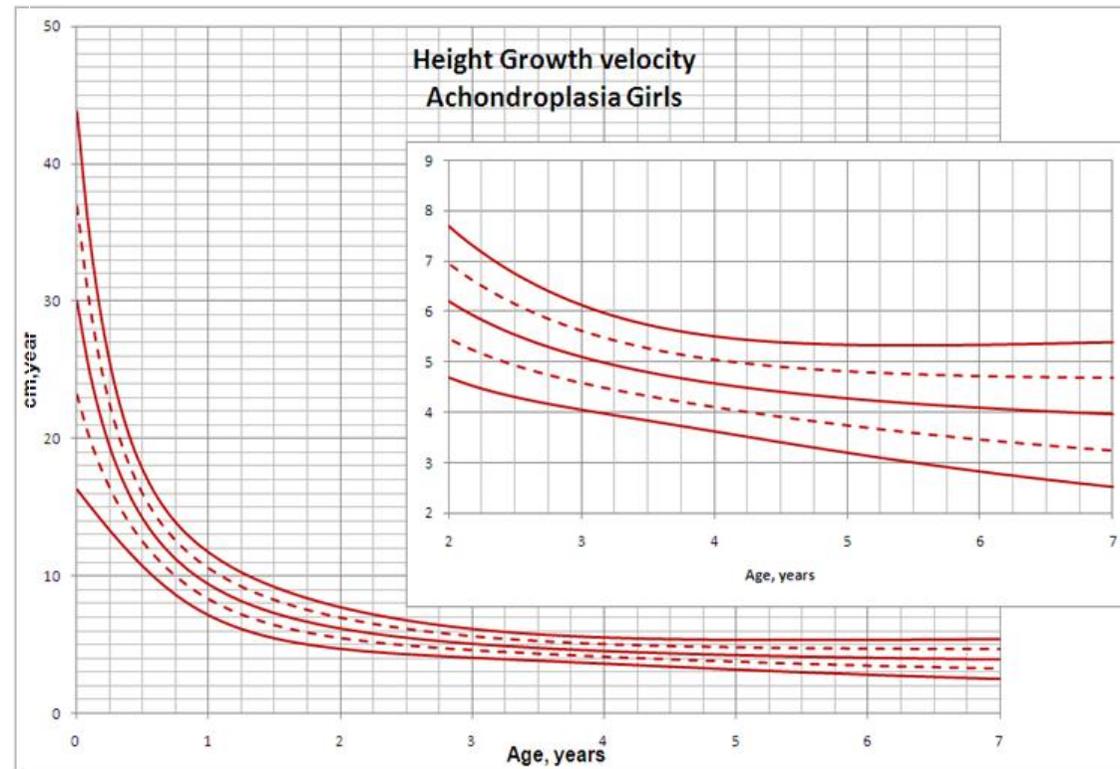
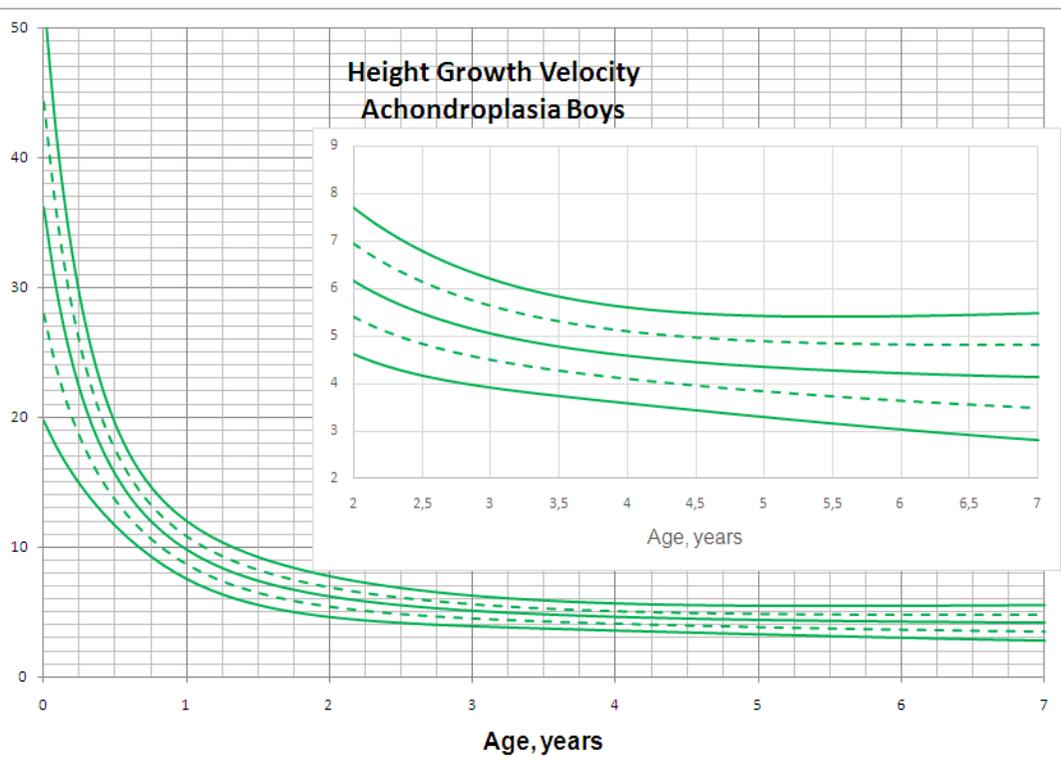
del Pino et al

ACHONDROPLASIA: CORRELACIÓN CON ESTATURA PARENTAL



ACONDROPLASIA

CURVAS DE VELOCIDAD DE CRECIMIENTO. MÉTODO L

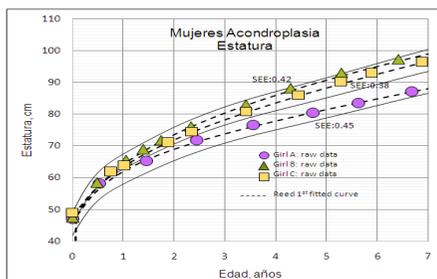


Edad	Acondroplasia	Población general
6 meses	15.5	vs 22 cm/año
5 años	4,3	vs 6.54 cm/año

ACONDROPLASIA 1RA Y 2DA INFANCIA: CONCLUSIONES



Cruce de centilos

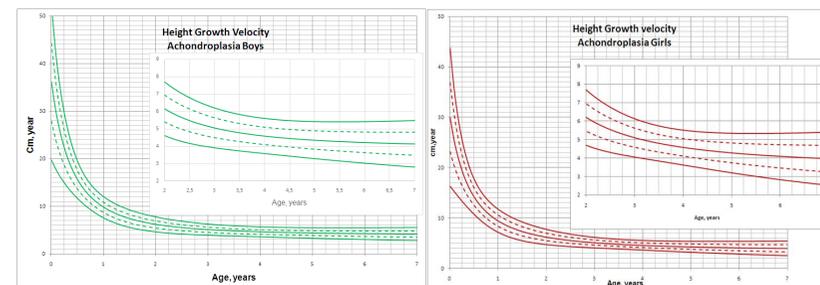


Se observó un cruce de centilos en niños y niñas con acondroplasia en el 48.8% de la población.

De este 48.8 % un 50% cruzó centilos hacia abajo y el otro 50% cruzó hacia arriba.

La mayoría inició y alcanzó su centilo definitivo de crecimiento durante los primeros 3 años de edad.

Velocidad de Crecimiento

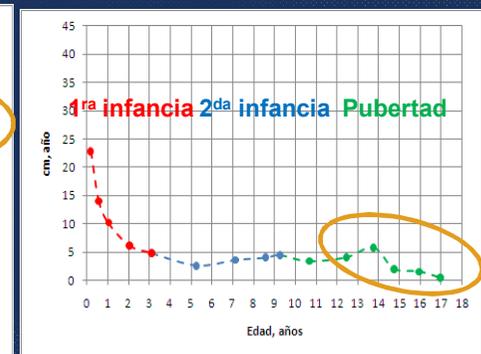
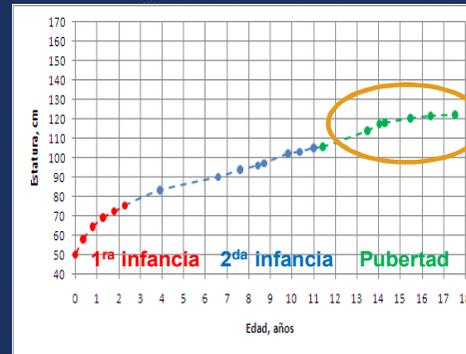


- La curva de velocidad de crecimiento tiene una forma similar a la de la población general pero es menor en magnitud



ACONDROPLASIA

PUBERTAD



Objetivo: estudiar el crecimiento durante la pubertad

Cohorte : 1992-2017

Población de 342 niños/as con acondroplasia: N= 23 (8 varones y 15 mujeres)

Crecimiento desde los 5 años hasta alcanzar la estatura adulta y su relación con los estadios de desarrollo puberal de Tanner y edad de la menarca

Métodos: **1)** Se graficaron las curvas individuales **2)** Se ajustaron c/u de las curvas por el método

Preece Baynes

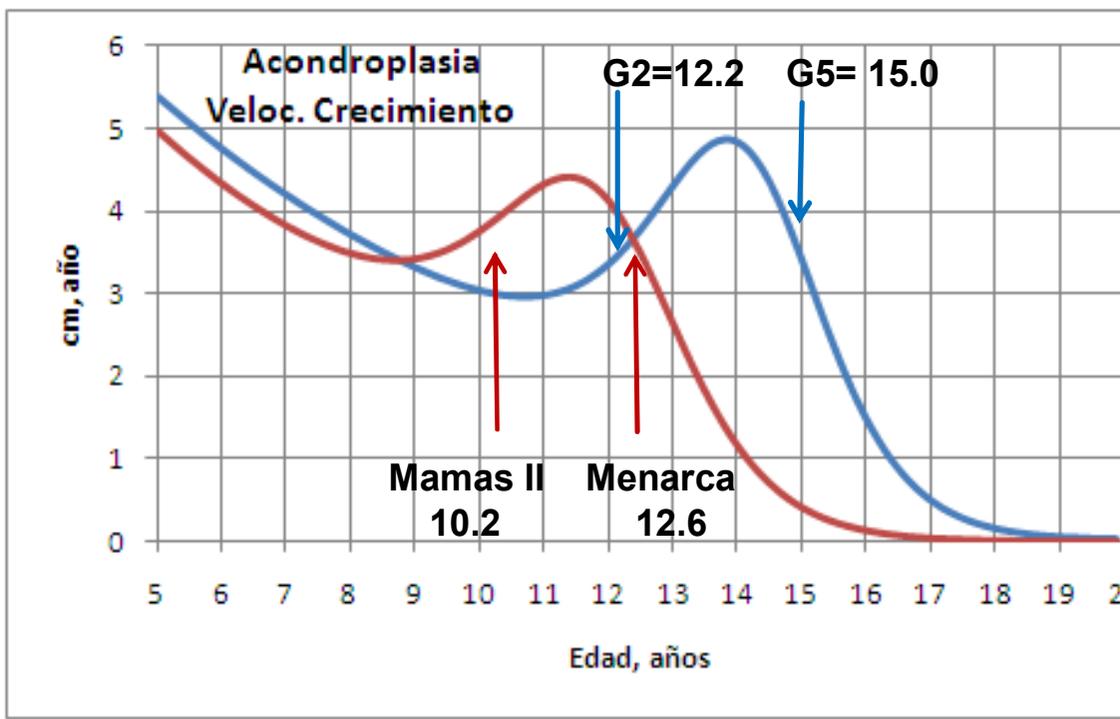
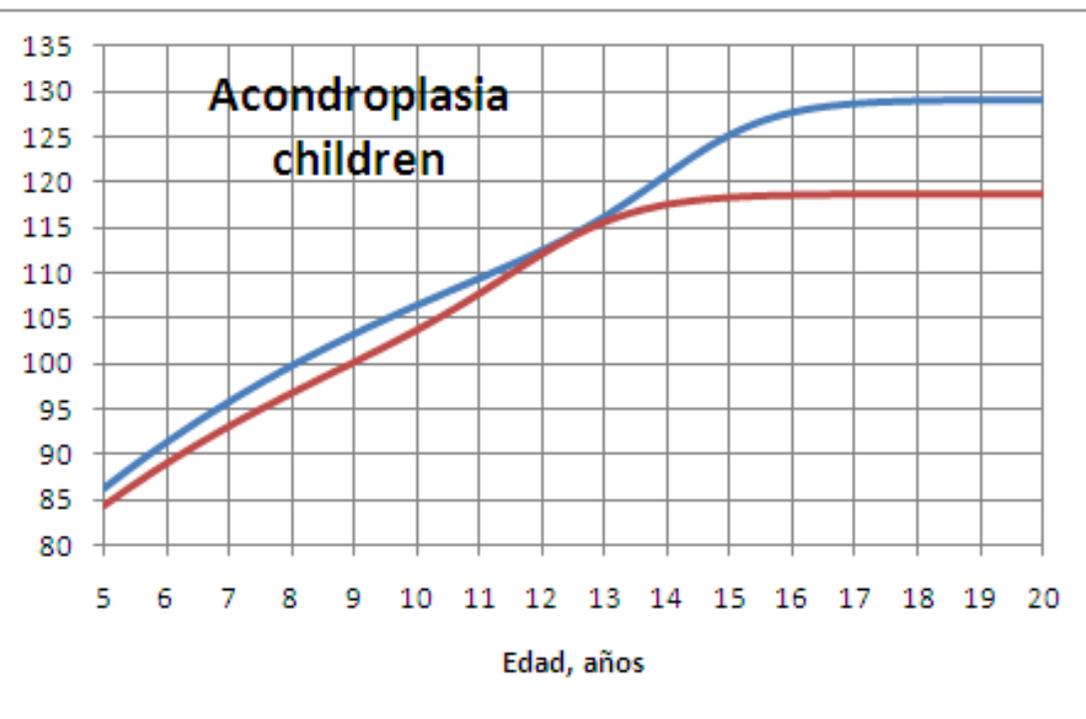
Y= tamaño T= edad

$$y = h_1 - \frac{2(h_1 - h_\theta)}{e^{s_0(t-\theta)} + e^{s_1(t-\theta)}}$$

ACONDROPLASIA: PUBERTAD



ACONDROPLASIA: CRECIMIENTO EN PUBERTAD DE ESTATURA



ACH Velocidad de Empuje Puberal Población general

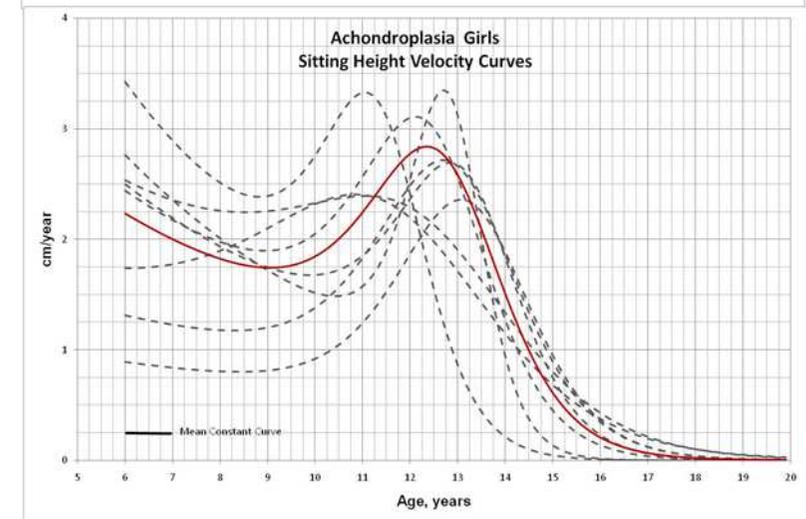
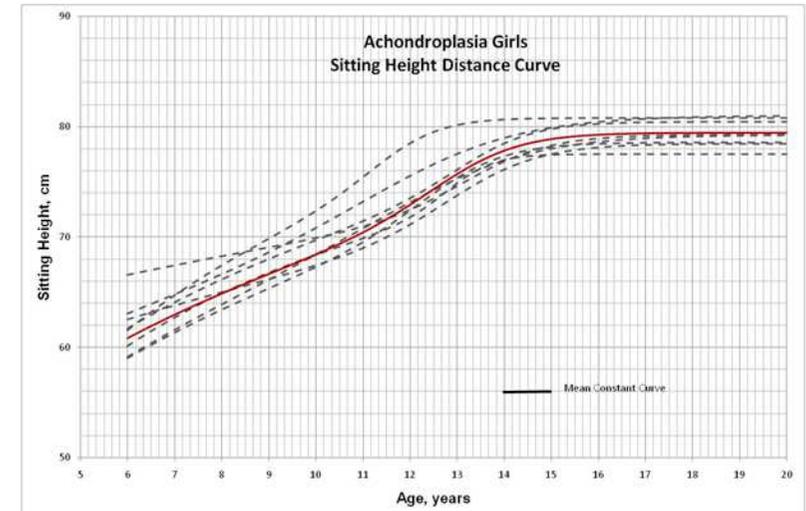
— (Blue)	4.86 (0.43) cm/año	Varones	9 cm/año
— (Red)	4.40 (0.69) cm/año	Mujeres	7.5 cm/año

ACONDROPLASIA CRECIMIENTO EN PUBERTAD DEL TRONCO



	N=8	
	Estatura	Estatura Sentada
	X (DS)	X (DS)
Edad al empuje puberal, años	11.43 (1,2)	12.28 (0,9)
Pico de empuje puberal, cm/a	4.1* (0,5)	2.9 * (0,4)
Crecimiento en Pubertad	18.2 (3,2)	12.4 (2,9)

Pico de empuje puberal de tronco es el 70 % del pico de empuje puberal total de estatura



del Pino e

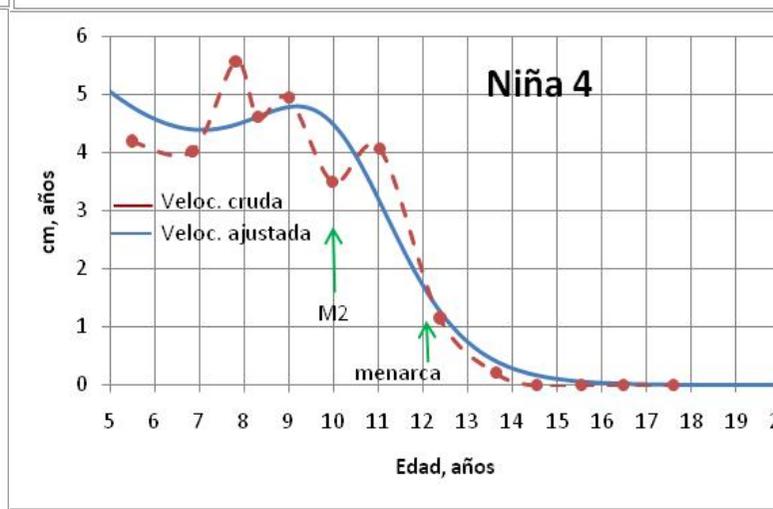
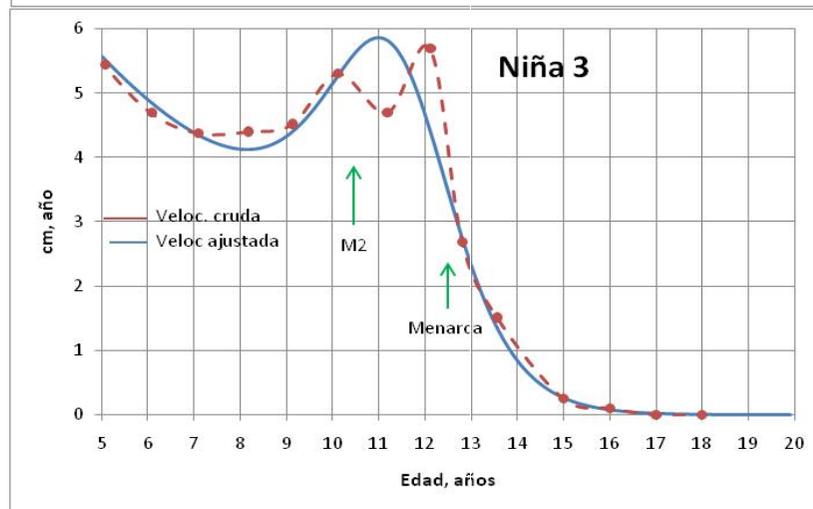
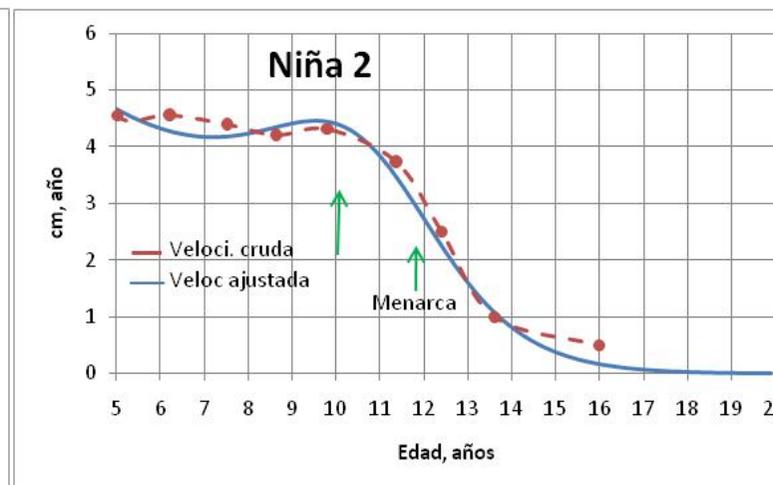
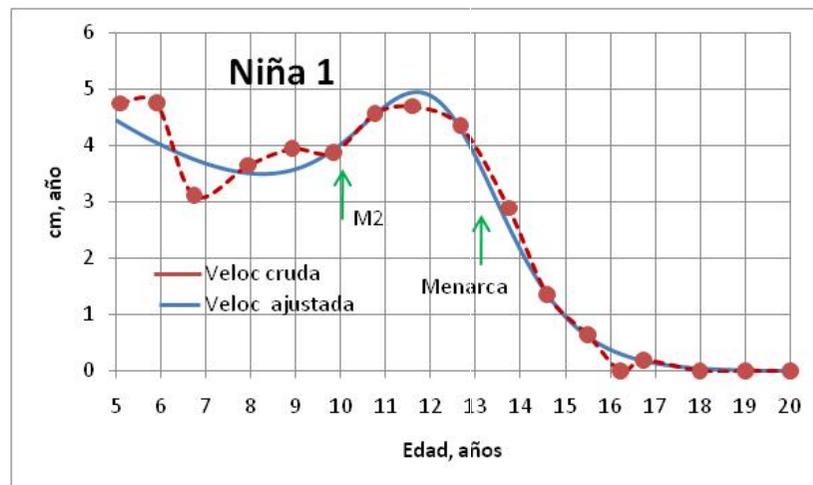
	Varones	Mujeres	Diferencias
Edad al inicio del empuje puberal (años)	10.8 (1.4)	8.8 (1,1)	2 años
Veloc Emp Pub (cm/año)	4.9 (0.4)	4.4 (0.7)	0.5 cm/año
Estatura adulta (cm)	129.2 (3.9)	118.7(4.7)	10.5 cm

ACONDROPLASIA: DIFERENCIAS POR SEXO EN ESTATURA



HIPOCONDROPLASIA: CRECIMIENTO EN PUBERTAD DE ESTATURA

- Los:
- graficaron las curvas individuales.
- ajustaron c/u de las curvas por el método **Preece Baynes**.
- relacionaron con estadios de pubertad y edad de la menarca.

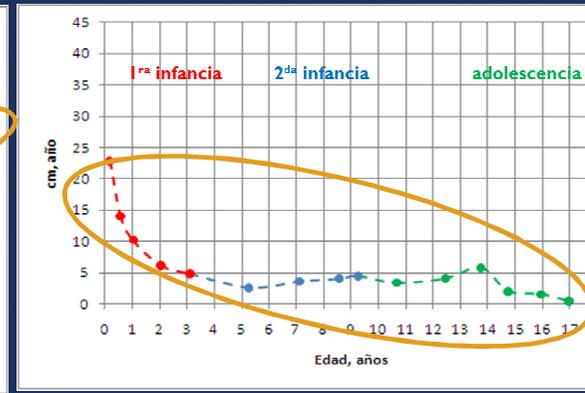
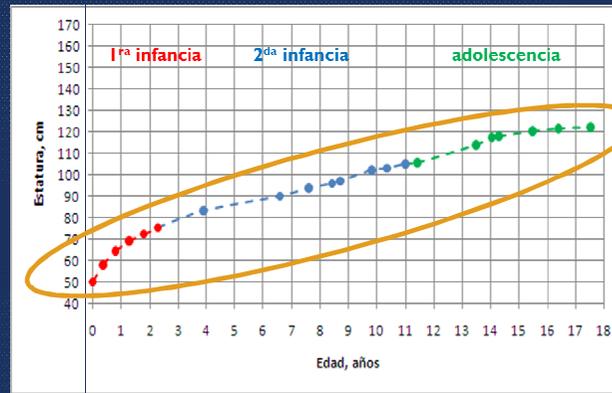


ACONDROPLASIA CRECIMIENTO EN PUBERTAD: CONCLUSIONES

- Los adolescentes con Acondroplasia experimentan un **“empuje puberal” que tiene la misma forma** que el “empuje puberal” de adolescentes promedios, pero **un 50/60 % de su magnitud.**
- El empuje puberal es **causado** principalmente **por el crecimiento del tronco.**
- La diferencia en estatura observada entre sexos en adultos con acondroplasia surgen durante la adolescencia, al igual que en la población promedio.
- La aparición de las **características sexuales secundarias** (botón mamario o aumento del tamaño de los testículos) **están asociadas con el empuje puberal**, al igual que en la población promedio.

ACONDROPLASIA

NACIMIENTO - ADULTEZ



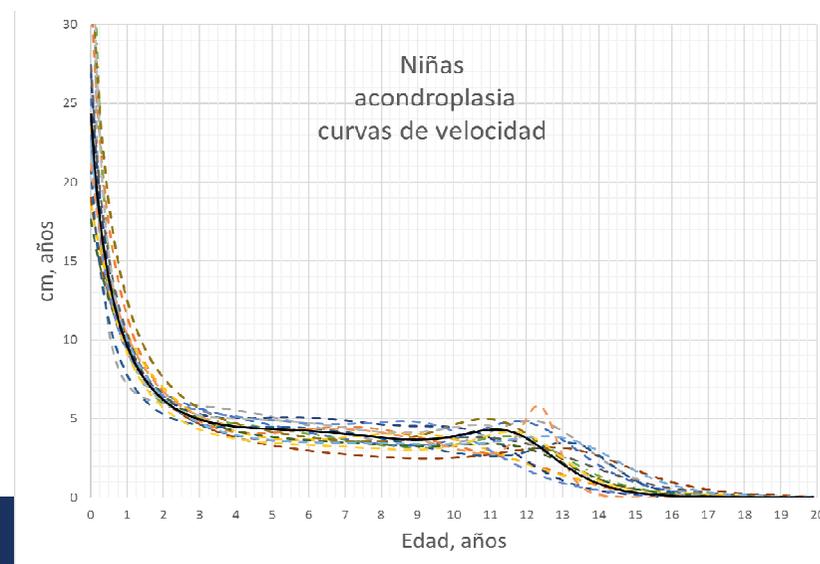
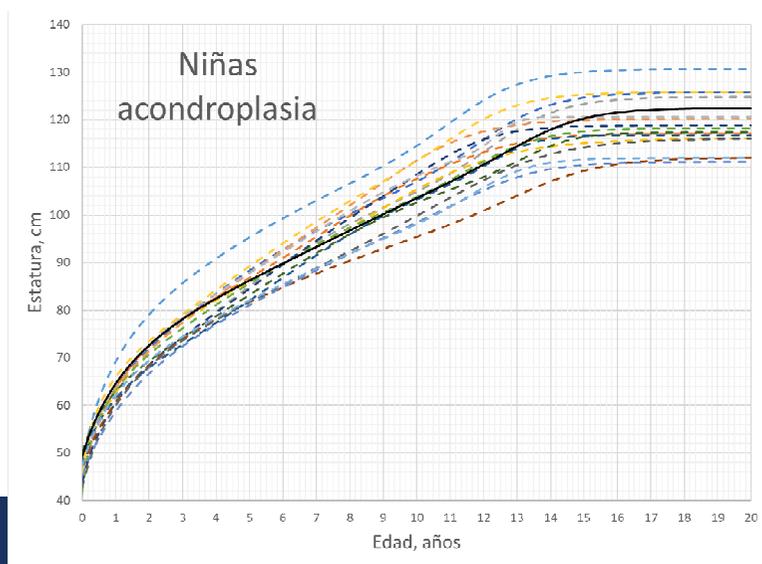
Objetivo. estudiar el crecimiento desde el nacimiento hasta alcanzar estatura adulta

Cohorte : 1992-2017

Población de 372 niños y niñas con acondroplasia. N= 17 mujeres

Métodos: 1) Se graficaron las curvas individuales 2) Se ajustaron c/u de las curvas por el método **JPA2**

$$Y = h1 * (1 - (1 / (1 + (h2 * (h0 + h8))^h5 + (h3 * (h0 + h8))^h6 + (h4 * (h0 + h8))^h7)))$$

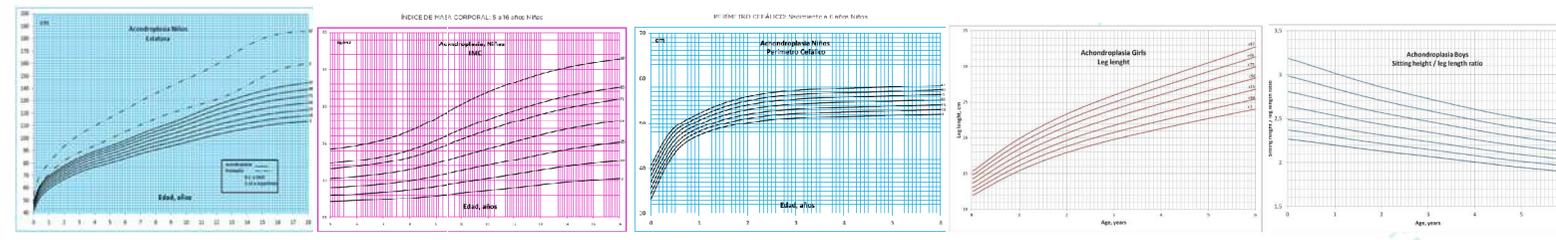


CONDROPLASIA: CRECIMIENTO EN ESTATURA DESD NACIMIENTO HASTA ADULTEZ

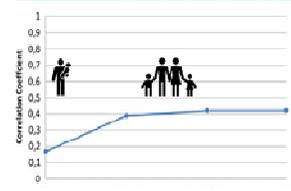


NUESTRA CONTRIBUCIÓN AL CONOCIMIENTO DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS Y NIÑAS CON **ACONDROPLASIA E HIPOCONDROPLASIA**

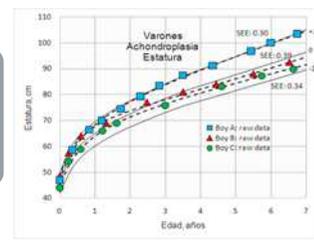
Referencias argentinas de ACH



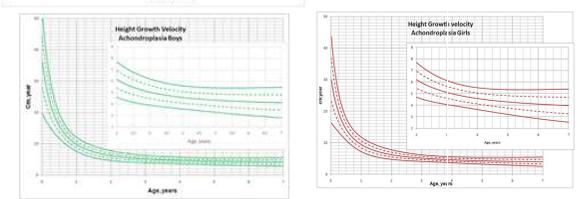
Correlación de estatura entre niños/as y padres



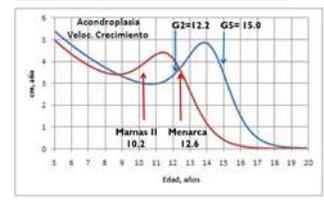
Cruce de canales de crecimiento



Curvas de velocidad 0-7 años

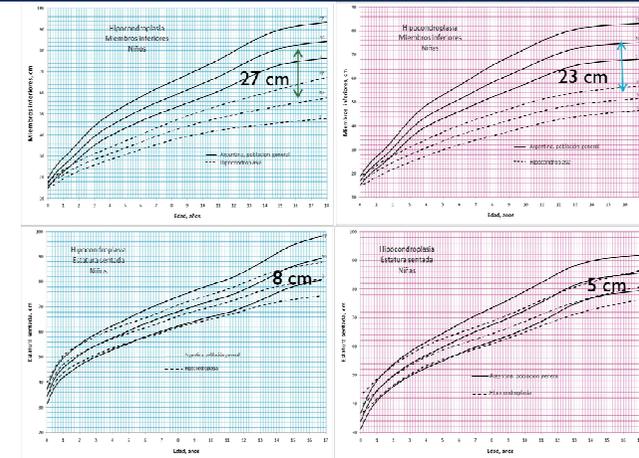
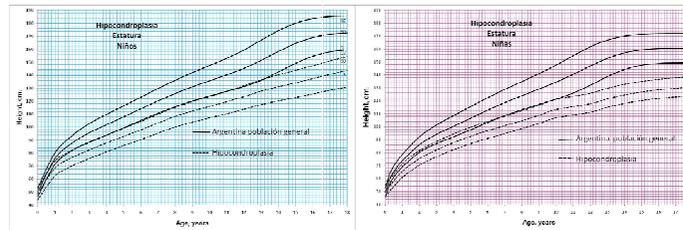


Presencia de empuje puberal relacionado con estadios de Tanner

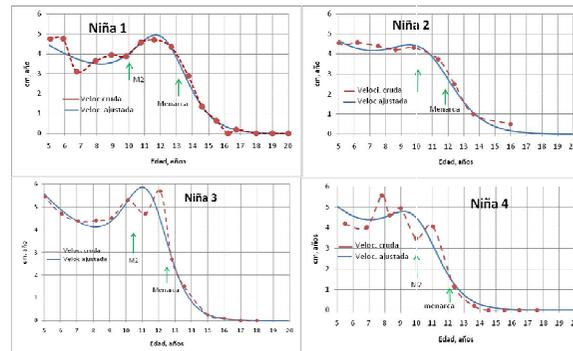


NUESTRA CONTRIBUCIÓN AL CONOCIMIENTO DEL CRECIMIENTO EN NIÑOS Y NIÑAS CON **ACONDROPLASIA E HIPOCONDROPLASIA**

Referencias argentinas de HCH N540K

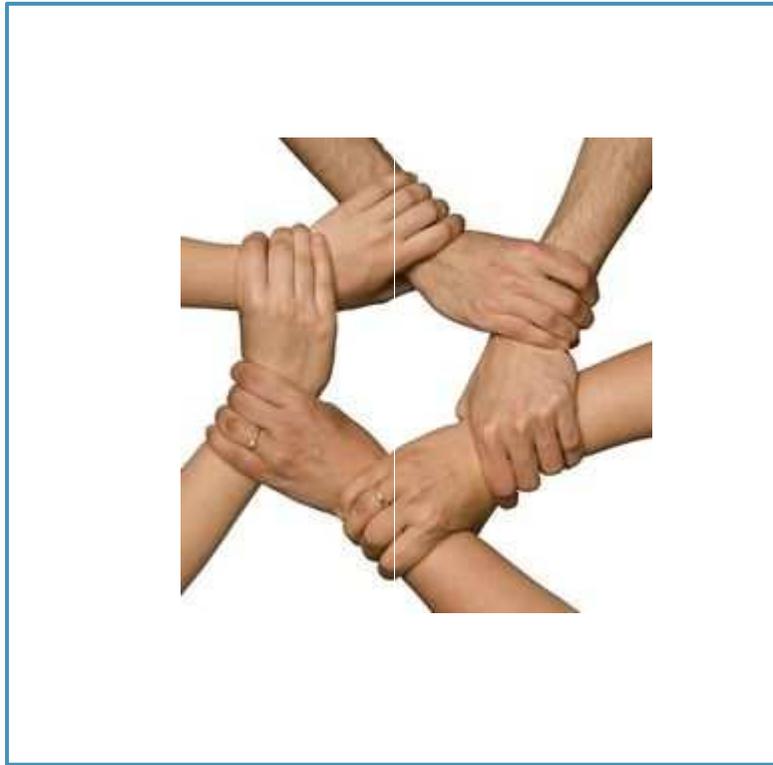


Presencia de empuje puberal relacionado con estadios de Tanner



“Las influencias multifactoriales y génicas sobre el crecimiento no son totalmente frenadas por la mutación del FGFR3”

MUCHAS GRACIAS FAMILIAS, EQUIPO Y MAESTROS!!!



mdelpino@garrahan.g