Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Achondroplazja

Synonimy: (-)

OMIM: 100800

ORPHA kod: 15

ICD-10: Q77.4

Definicja choroby

Achondroplazja jest najczęstszą przyczyną nieproporcjonalnie niskiego wzrostu. Jest to pierwotna dysplazja kostna charakteryzująca się rizomelicznym skróceniem kończyn, brachydaktylią, makrocefalią, wydatnymi guzami czołowymi i spłaszczeniem środkowej części twarzy. W okresie niemowlęcym typowa jest hipotonia, mogąca prowadzić do opóźnienia rozwoju psychomotorycznego Rozwój intelektualny pacjentów z achondroplazją jest w normie. Podłożem genetycznym choroby jest obecność patogennego wariantu w genie FGFR3.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Choroba uwarunkowana jest jednogenowo (gen FGFR3, locus 4p16.3). W ponad 98% przypadków jest to wariant c.1138G>A, w 1% to wariant c.1138G>C prowadzący do zamiany aminokwasów (p.Gly380Arg). W postaci homozygotycznej jest to mutacja letalna. Penetracja wynosi 100% - u wszystkich osób posiadających mutację występują objawy achondroplazji. Gen FGFR3 koduje receptor czynnika wzrostu fibroblastów. Patogenny wariant p.Gly380Arg powoduje konstytutywną aktywację FGFR-3, który poprzez hamowanie proliferacji i różnicowania chondrocytów jest negatywnym regulatorem wzrostu kości.

Achondroplazja dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, co oznacza 50% ryzyko przekazania mutacji potomstwu, dla każdej ciąży niezależnie od liczby posiadanych dzieci i

ich płci. Około 80% osób z achondroplazją jest pierwszym przypadkiem w rodzinie (de novo), w 20% achondroplazja jest odziedziczona od jednego z rodziców. Ryzyko posiadania dziecka z achondroplazją wiąże się ze starszym wiekiem ojca.

Epidemiologia

Częstość występowania achondroplazji wynosi około 1:26,000-1:28,000 żywych urodzeń.

Opis kliniczny

Najczęstsze objawy achondroplazji to nieproporcjonalnie niski wzrost, makrocefalia (zwiększony obwód głowy) z wypukłością czołową, cofnięcie środkowej części twarzy i obniżony grzbiet nosa, nieprawidłowości budowy kończyn takie jak rhizomeliczne (proksymalne) skrócenie ramion ze zbędnymi fałdami skórnymi na kończynach, ograniczenie wyprostu łokcia, brachydaktylia (krótkie palce), trójzębowa konfiguracja dłoni, szpotawość kolan, kifoza piersiowo-lędźwiowa (głównie w okresie niemowlęcym), przesadna lordoza lędźwiowa, która rozwija się na początku chodzenia.

Średni wzrost dorosłego mężczyzny z achondroplazją wynosi 131 ± 5,6 cm; dla kobiet 124±5,9 cm.

W okresie niemowlęcym typowa jest łagodna do umiarkowanej hipotonia. To i różnice w budowie ciała powodują opóźnienia motoryczne i nietypowe wzorce rozwoju motorycznego. Nadmierna ruchomość małych stawów i krótkie palce mogą wpływać na rozwój motoryki małej i opóźniać samodzielne jedzenie. Przewodzeniowy ubytek słuchu może przyczynić się do opóźnionego rozwoju mowy. Inteligencja jest prawidłowa.

Kifoza w miejscu połączenia piersiowo-lędźwiowego występuje u 90%-95% niemowląt z achondroplazją. Najczęstszą dolegliwością medyczną w wieku dorosłym jest objawowe zwężenie kanału kręgowego obejmujące L1-L4. Większość stawów wykazuje hipermobilność głównie w okresie dziecięcym.

Obturacyjny bezdech senny występuje często zarówno u starszych dzieci, jak i u dorosłych. Powstaje z powodu połączenia cofnięcia środkowej części twarzy, skutkującej mniejszym rozmiarem dróg oddechowych, przerostem pierścienia limfatycznego oraz zwiotczeniem dróg oddechowych.

Diagnostyka

Przy podejrzeniu achondroplazji w pierwszej kolejności należy przeprowadzić ukierunkowaną analizę dwóch powszechnych wariantów patogennych: c.1138G>A (p.Gly380Arg) i c.1138G>C (p.Gly380Arg) w genie FGFR3.

Z uwagi na mechanizm powstawania choroby (wzmocnienia funkcji) i fakt, że jak dotąd nie odnotowano dużych delecji lub duplikacji wewnątrzgenowych, jest mało prawdopodobne, aby badanie pod kątem delecji lub duplikacji wewnątrzgenowych zidentyfikowało wariant powodujący chorobę.

Następnie można wykonać panel wielogenowy obejmujący gen FGFR3 i inne geny związane z jednostkami chorobowymi uwzględnionymi w diagnostyce różnicowej.

Leczenie

Pacjenci wymagają wielokierunkowej opieki. W okresie niemowlęcym należy wykonać obrazowanie mózgu i odcinka szyjnego kręgosłupa (MRI) celem oceny ewentualnej stenozy kręgowo-podpotylicznej – w przypadku nieprawidłowości pacjent wymaga pilnej konsultacji neurochirurgicznej. Dorośli pacjenci mogą wymagać laminektomii lędźwiowej w celu leczenia zwężenia kanału kręgowego

Ponadto konieczne jest leczenie infekcji ucha i surowiczego zapalenia ucha środkowego wraz z oceną ewentualnych problemów ze słuchem. Leczenie obturacyjnego bezdechu sennego obejmuje adenotonsillektomię, utratę masy ciała i/lub stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych.

Wosorytyd, analog peptydu natriuretycznego typu C (CNP), został niedawno zatwierdzony do zwiększania wzrostu u osób z achondroplazją w wieku od dwóch lat do zamknięcia płytek wzrostu. Lek podawany jest codziennie, podskórnie, o tej samej porze a dotychczasowe efekty jego stosowania są obiecujące. W Polsce w chwili obecnej nie ma programu lekowego dla pacjentów z achondroplazją.

Wyniki badań nad leczeniem hormonem wzrostu czy stosowaniem zabiegów wydłużania kończyn są kontrowersyjne.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwskazań do szczepień ochronnych. Z uwagi na zwiększone ryzyko infekcji dróg oddechowych wskazane sezonowe szczepienia p/grypie.

Zalecenia szczególne

Konieczność poradnictwa rodzinnego.

Fotelik samochodowy skierowany tyłem do kierunku jazdy powinien być używany tak długo, jak to możliwe, aby uniknąć obrażeń w wyniku wypadku samochodowego. Należy unikać czynności, w których istnieje ryzyko urazu połączenia czaszkowo-szyjnego, takich jak sporty kolizyjne; skakanie na trampolinie; nurkowanie z trampoliny; woltyżerka w gimnastyce; oraz zwisanie do góry nogami z kolan lub stóp na elementach wyposażenia placu zabaw (ze względu na ryzyko upadku na głowę lub szyję).

Rokowanie

U dorosłych z achondroplazją odnotowuje się zwiększoną śmiertelność. Długość życia pacjentów jest skrócona około 10 lat.

Organizacje pacjenckie

Stowarzyszenie na rzecz dzieci z Achondroplazją - „Odblokuj Życie”

Ważne strony internetowe

www.orpha.net - Orphanet: Achondroplasia

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/

https://omim.org/entry/100800

Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC; COMMITTEE ON GENETICS. Health Supervision for People With Achondroplasia. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20201010. doi: 10.1542/peds.2020-1010. PMID: 32457214.

Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, Betts J, Bober MB, Boero S, Briddell J, Campbell J, Campeau PM, Carl-Innig P, Cheung MS, Cobourne M, Cormier-Daire V, Deladure-Molla M, Del Pino M, Elphick H, Fano V, Fauroux B, Gibbins J, Groves ML, Hagenäs L, Hannon T, Hoover-Fong J, Kaisermann M, Leiva-Gea A, Llerena J, Mackenzie W, Martin K, Mazzoleni F, McDonnell S, Meazzini MC, Milerad J, Mohnike K, Mortier GR, Offiah A, Ozono K, Phillips JA 3rd, Powell S, Prasad Y, Raggio C, Rosselli P, Rossiter J, Selicorni A, Sessa M, Theroux M, Thomas M, Trespedi L, Tunkel D, Wallis C, Wright M, Yasui N, Fredwall SO. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol. 2022 Mar;18(3):173-189. doi: 10.1038/s41574-021-00595-x. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34837063.

Autor/autorzy opisu:

Monika Cichoń-Kotek, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Gdański Uniwersytet Medyczny, Centrum Chorób Rzadkich UCK Gdańsk

Jolanta Wierzba, Gdański Uniwersytet Medyczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Gdański Uniwersytet Medyczny, Centrum Chorób Rzadkich UCK Gdańsk

Robert Śmigiel, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Data opisu:

19.06.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia

chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.