

Reporte de caso

Acondroplasia congénita a partir de una mirada multidimensional. Reporte de caso

Achondroplasia congenita from a multidimensional perspective. Case report

Laura Beatriz Rojas Londoño^a y Alejandra Villa Bustamante^b

a. Médica general. Corporación Universitaria empresarial Alexander Von Humboldt.

b. Médico general Universidad del Quindío, Epidemióloga, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Médico Residente tercer año Universidad del Quindío.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 23 de junio de 2023

Aceptado: 10 de abril de 2024

Editor adjunto

Samuel Barbosa

Palabras clave:

Acondroplasia

Síndromes congénitos

Talla baja,

Displasia ósea

FGFR3 (Factor de crecimiento de fibroblastos)

RESUMEN

Antecedentes: Considerando que la acondroplasia es una enfermedad perteneciente a un grupo de displasias, según la literatura actual conocido como un proceso poco frecuente, con secuelas permanentes y con necesidad de evaluaciones continuas para mejorar capacidad funcional y tratar de manera oportuna sus complicaciones. **Reporte de caso:** Se presenta un caso clínico de Acondroplasia, atendido la E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío, San Juan de Dios (Colombia), se trata de un paciente de sexo masculino de 11 meses de edad de nacionalidad venezolana, con pobre red de apoyo familiar, esquema incompleto de vacunación, sin antecedentes familiares ni patológicos de importancia referidos por la madre; el cual ingresa a la institución por síntomas respiratorios con posterior evolución a falla ventilatoria, falla cardiaca aguda y alto riesgo de mortalidad, dadas sus características morfológicas se sospecha por examen físico alta probabilidad de displasia ósea, razón por la cual se solicita intervención multidisciplinaria y manejo por endocrinología pediátrica quien confirma diagnóstico clínico y paraclínico de acondroplasia congénita, sin confirmación genética. **Conclusión:** En el caso expuesto, se evidencia cómo la desigualdad social, ausencia de afiliación a empresas prestadoras de salud (EPS) y privación del seguimiento clínico son factores que aumentan probabilidad de complicaciones y dificulta la atención integral de los pacientes.

*Autor para correspondencia. Alejandra Villa Bustamante

Correo electrónico: alejita8108@gmail.com

A B S T R A C T

Keywords:

Achondroplasia
 Congenital syndromes
 Short stature
 Bone dysplasia
 FGFR3 (fibroblast growth factor)

Background: Achondroplasia is a disease belonging to a group of dysplasia, according to current literature known as a rare process, with permanent sequelae and the need for continuous evaluations to improve functional capacity and timely treatment of its complications. **Case report:** A clinical case of Achondroplasia is presented, attended by the E.S. E Hospital Departmental Universitario del Quindío, San Juan de Dios (Colombia), a male patient 11 months old of Venezuelan nationality, with poor family support network, incomplete vaccination schedule, with no family or pathological history of importance referred by the mother; He was admitted to the institution due to respiratory symptoms with subsequent evolution to ventilatory failure, acute heart failure and high risk of mortality. Given his morphological characteristics, a high probability of bone dysplasia was suspected by physical examination, which is why multidisciplinary intervention and management by pediatric endocrinology was requested, who confirmed the clinical and paraclinical diagnosis of congenital achondroplasia, without genetic confirmation. **Conclusion:** In the case presented, it is evident how social inequality, lack of affiliation to health care providers (EPS) and deprivation of clinical follow-up are factors that increase the probability of complications and hinder the comprehensive care of patients.

Introducción

La acondroplasia es una enfermedad perteneciente al conjunto de displasias denominado Osteocondrodysplasia, un grupo de enfermedades poco usuales del tejido conjuntivo, óseo y cartilaginoso, que causan un desarrollo anómalo del esqueleto (1). La acondroplasia es la displasia esquelética no letal, tiene una afección autosómica dominante causada por variantes en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) el codifica un receptor importante en la regulación del crecimiento lineal de los huesos largos (2).

Esta enfermedad se caracteriza clínicamente por presencia de estatura baja, rizomelia, tronco largo y estrecho, macrocefalia con prominencia frontal, hipoplasia de la parte central del rostro y puente nasal deprimido que son visibles al nacer, Los pacientes con acondroplasia pueden presentar retraso en el desarrollo motor inicialmente, pero la cognición es normal (Ver figura 1 y 2). El diagnóstico de esta patología se basa en 3 pilares fundamentales: 1. Manifestaciones clínicas 2. hallazgos radiográficos y 3. resultados moleculares, el diagnóstico también se puede realizar prenatalmente por medio de una ecografía idealmente en el segundo trimestre del embarazo, cabe resaltar que el diagnóstico se confirma por medio de pruebas moleculares mediante pruebas para la variante clásica 1138 en el gen FGFR3 (1,3).



Figura 1. Se destacan las características anatómicas, se aprecia tronco largo y estrecho, macrocefalia con prominencia frontal, hipoplasia de la parte central del rostro y de las rodillas tienen deformidades en varo.



Figura 2. Se destaca la macrocefalia, protuberancia frontal y retrusión del tercio medio facial.

Por tal razón, el tratamiento de la acondroplasia se enfoca en maximizar la capacidad funcional, prevenir y tratar las complicaciones, basándose en fisioterapia, cirugía para alargamiento de las extremidades (algunos casos) y control del peso, en el momento no existe ningún tratamiento farmacológico (3,4). Dentro de las complicaciones más frecuentes están la compresión cérvico-medular, disfunción respiratoria, alteraciones cardíacas, neurológicas y obesidad. Siendo así que, el pronóstico de esta patología es en general óptimo, la mayor tasa de mortalidad ocurre durante el primer año de vida debido al riesgo de muerte súbita por compresión del tronco encefálico resultado de la estenosis del foramen magnum o por cuadros respiratorios. La esperanza de vida es sólo ligeramente inferior a la de la población general, en caso de enfermedad cardiovascular (1,3).

Reporte de caso

Paciente de 11 meses de edad procedente de Venezuela, con pobre red de apoyo familiar, sin vinculación a EPS (Entidades promotoras de salud), sin antecedentes familiares, ni patológicos de importancia, producto de segundo embarazo, a término (40 semanas de gestación) con pobres controles prenatales, nacimiento con peso de 2.600 gr, talla: 36 cm. Posterior al parto estuvo hospitalizado 24 días en unidad de cuidados intensivos por presentar requerimiento de oxígeno suplementario. Actualmente reside en Caicedonia (Valle, Colombia), con esquema de vacunación al día venezolano referido por su madre, sin documento adjunto físico que lo corrobore, quien ingresa remitido del hospital local de Caicedonia al E.S.E. Hos-

pital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios, el día 20/05/2021 por presentar signos de dificultad respiratoria acompañado de tirajes intercostales.

Al examen físico de ingreso presenta signos vitales de: TA: 55/32 mmhg, media: 40 mmhg, FC:116 x min, FR: 60 x min, T: 36°C, saO₂: 85% sin oxígeno, con oxígeno: 97%, talla: 49 cm, peso: 3.645 gr, perímetro cefálico: 47cm. En la inspección, se evidencia una talla baja desproporcionada, con presencia de extremidades cortas (Ver figura 1).

En el examen físico paciente macrocéfalo, con abombamiento frontal, frente amplia, fontanela anterior normotensa, puente nasal deprimido con presencia de hipoplasia del macizo facial, a nivel torácico se evidencian retracciones intercostales, ruidos cardíacos con presencia de soplo holosistólico en foco tricuspídeo por lo que se solicita realización de ecocardiograma evidenciando comunicación interventricular (CIV), presencia de murmullo vesicular disminuido con sibilancias generalizadas, movilización de secreciones con la tos y crépitos bilaterales, abdomen globoso con hepatomegalia e ingurgitación yugular, a nivel dorsal se observa hiperlordosis lumbar. Las extremidades son cortas, a nivel de las extremidades inferiores presenta pie equino varo a nivel bilateral (Ver figura 3). A nivel neurológico: desconexión con el medio, no tiene control cefálico e importante retraso en el desarrollo psicomotor.

En cuanto a las evaluaciones diagnósticas, se realiza radiografía de tórax donde se observa cardiomegalia y dilatación de cavidades derechas, no se evidencian infiltrados alveolares, en las radiografías de huesos largos se observa paciente con macrocefalia, hueso frontal prominente, con abombamiento frontal y acortamiento rizomélico de extremidades (Ver figura 4).



Figura 3. Se destaca a nivel de extremidades pie equino varo a nivel bilateral.



Figura 4. Radiografía de huesos largos. Se evidencia macrocefalia, hueso frontal prominente, con abombamiento frontal y acortamiento rizomélico de extremidades.

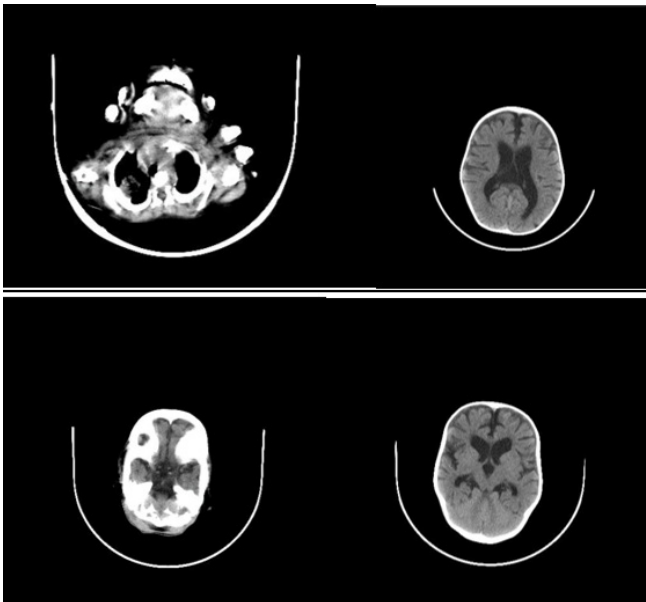


Figura 5. TAC de cráneo simple. Se evidencia ventriculomegalia supratentorial simétrica asociada a tenue hipodensidad periventricular.



Figura 6. Radiografía de pelvis. Se puede apreciar una configuración pélvica ancha, las metáfisis de las extremidades inferiores son cortas, con presencia de acetabular plano.

Se realiza tomografía axial computarizada de cráneo simple donde se observa ventriculomegalia supratentorial simétrica asociada a tenue hipodensidad periventricular (Ver figura 5). En la radiografía de pelvis se puede apreciar una configuración pélvica ancha, las metáfisis de las extremidades inferiores son cortas, con presencia de techo acetabular plano (Ver figura 6).

Se realiza antígeno y RT-PCR para descartar infección por SARS COV 2 y antígeno para virus sincitial respiratorio, las cuales se encuentran negativas. Entonces, debido a la evolución clínica desfavorable se inicia cubrimiento antibiótico para neumonía complicada por recomendación de infectología pediátrica clindamicina 40 mg/kg/día y ceftriaxona 100 mg/kg/día, adicionalmente trámite para remisión a UCI pediátrica; presentando evolución satisfactoria, sin embargo; con requerimiento de oxígeno suplementario hasta la fecha. Finalmente, el paciente actualmente no cuenta con estudios genéticos, por lo que se brinda diagnóstico de acondroplasia de acuerdo a criterios clínicos y paraclínicos, los cuales se consideran de importancia en el manejo del paciente, debido a las limitantes administrativas que se encuentran en nuestro país, es trascendente el alcance que puede tener el personal de salud al conocer su presentación y complicaciones.

Desde la perspectiva, la madre del paciente es la persona a cargo del cuidado y del apoyo económico del menor, ante la situación se explica, resuelven dudas ante posibilidad diagnóstica, la madre entiende adecuadamente la situación, posibles complicaciones y necesidades que se puedan presentar.

Durante la entrevista se evidencian sentimientos de angustia, desesperanza, tristeza, dados por su situación migrante no definida hasta el momento, no cuenta con vinculación al sistema de salud, además de lo anterior presenta importantes problemas socioeconómicos que han impedido terminar trámites de afiliación. Se observa aceptación de diagnósticos actuales y manifiesta tener claridad de procedimientos y remisión a UCI (Unidad de cuidado intensivo).

Discusión

El significado de acondroplasia proviene del griego “sin formación cartilaginosa”, lo que nos explica en qué consiste la enfermedad y es un desarrollo anormal del cartilago de crecimiento (1).

Existen más de 200 tipos de displasias esqueléticas, de las cuales la acondroplasia es una de las formas más comunes de talla baja patológica desproporcionada en las displasias óseas, con una prevalencia estimada de 1: 25000 nacidos vivos y afecta a 250.000 personas en todo el mundo. (1,3).

La afección es causada por una variante patogénica recurrente de ganancia de función del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3). (1,3). El 90% de los pacientes que padecen de esta afectación no presentan antecedentes familiares (mutación de novo) (1,3,12,13).

La prevalencia de las displasias esqueléticas varía entre 2.3 y 7.6 por cada 10.000 nacidos, en donde 51 % pueden llegar a ser letales con muerte súbita hasta en un 7% (4), en cuanto a la acondroplasia congénita puede presentarse 1 de cada 20.000 nacidos vivos por lo que se cataloga como el tipo más frecuente

de enanismo que existe, adicionalmente con diferentes complicaciones médicas. (5,12).

En una revisión sistemática sobre la prevalencia de la acondroplasia al nacer, se observó un alto grado de heterogeneidad entre las estimaciones de prevalencia de natalidad, indicando que existen varios factores que influyen en esta mutación. (14).

Dentro de complicaciones médicas asociadas a una alta tasa de mortalidad durante el primer año de vida, se encuentran: retraso cognitivo, disfunción respiratoria, alteraciones del sistema nervioso central, alteraciones cardiacas, compresión medular, pérdida de la audición (5,12,14); existen otras alteraciones características asociadas como acortamiento de los huesos largos y mantenimiento de la longitud de la columna vertebral, lo que le da un aspecto un tanto disarmónico: macrocefalia, piernas y brazos cortos, un tamaño normal del tronco y una marcha bamboleante, entre otras irregularidades fenotípicas, adicionalmente una de las complicaciones graves y debilitantes a lo largo de su vida es la estenosis del foramen magnum, provocando muerte súbita. (2,3).

Esta patología es considerada como un trastorno autosómico dominante, que presenta una mutación de novo en el gen del receptor 3 codificador del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3) que codifica un receptor transmembrana importante, en la regulación de la placa de crecimiento lineal de los huesos largos (2,3,12). Este gen pertenece a una familia de receptores en donde la elevada actividad de las señales genera una placa de crecimiento defectuosa con un patrón celular desorganizado, lo cual, no permite completar el proceso de diferenciación, generando a su vez un bloqueo en el crecimiento de los huesos, conduciendo la inhibición del hueso endocondral (2,3).

Las características clínicas de la acondroplasia dan a conocer macrocefalia, hipoplasia del macizo facial miembros cortos con rizomelia, talla baja, tronco largo y estrecho y macrocefalia con joroba frontal e hipoplasia de la parte media de la cara y borde nasal deprimido, los cuales son característicos en ecografía fetal lo que se convierte en vital en asesoramiento prenatal, posteriormente estas características se evidencian en el nacimiento (3,4,12). Adicionalmente presentan hipertrofia adenoides y amigdalina, cuello corto con apnea obstructiva del sueño con gran frecuencia, otitis media recurrente, superposición dentaria, cifosis toracolumbar, articulaciones hiperextensibles y las manos más anchas en forma de tridente, se puede evidenciar de forma relativamente común un genu varu, la talla promedio 124 - 130 cm para mujeres y hombres respectivamente, asociado con frecuencia a obesidad y con ello a enfermedad cardiovascular (3, 5,12).

El desarrollo neurológico puede presentar diversas alteraciones desde un ligero riesgo de hidrocefalia con aumento de la presión venosa intracraneal. Presenta retraso de habilidades motoras gruesas debido a miembros pequeños, cuello corto, cabeza ancha e hipotonía (3). La compresión de la médula espinal en el foramen magnum puede ocurrir en la infancia y la niñez temprana y causar apnea central, retraso en el desarrollo, signos piramidales y estenosis lumbar (3,5). El diagnóstico generalmente se realiza por las características clínicas y radiológicas; donde se puede encontrar rizomelia, irregularidades metafisarias generalizadas, distancia interpedicular reducida entre las vértebras lumbares inferiores y una pelvis anormal

con pequeñas alas ilíacas cuadradas y una muesca sacrociática.

En la actualidad y con el avance científico las pruebas genéticas moleculares confirman el diagnóstico al demostrar la mutación FGFR3 (3,5,12). Por otro lado, el diagnóstico diferencial se realiza en todos los pacientes con sospecha de acondroplasia pues los síndromes de talla baja patológica y las displasias esqueléticas conforman un grupo de patologías en donde establecer el diagnóstico hace la diferencia en cuanto al tratamiento por lo tanto se debe excluir el hipo condroplasia, enanismo tanatofórico (tipo I y II) y acondroplasia grave (retraso en el desarrollo) (3,4). El manejo del paciente con diagnóstico de acondroplasia congénita es multidisciplinario, enfocados principalmente en el manejo de las complicaciones según la edad del paciente. (14).

En cuanto a los neonatos se debe tener presente que pueden requerir una descompresión quirúrgica o una derivación por la hidrocefalia, a medida que van creciendo, pueden requerir o desear alargamiento de extremidades (no es muy usual). Dado el aumento de la prevalencia de otitis media aguda en estos pacientes requieren uso correcto de antibióticos y posible discapacidad auditiva secundaria que debe ser evaluada con cierta regularidad (5); Se debe ofrecer tratamiento para apnea del sueño, favorecer la pérdida de peso, evitar actividades de riesgo para evitar lesiones y finalmente ofrecer apoyo psicológico, social (5,6).

Según la presentación clínica que tenga el paciente puede ser necesario diversas intervenciones con la finalidad de mejorar la calidad de vida de estos pacientes como presión positiva en las vías respiratorias y, en raras ocasiones, traqueotomía para corregir la apnea obstructiva del sueño; tubos de compensación de presión para la disfunción del oído medio; vigilar y tratar la obesidad; uno de los pilares es el seguimiento con ortopedia desde edades tempranas, seguimiento estricto de cifosis de la columna verificación de la estenosis espinal, adecuación del entorno escolar (6,7,9).

El pronóstico de los pacientes con acondroplasia es ligeramente menor al de la población en general, por lo que es imprescindible que el diagnóstico de esta enfermedad no se prolongue, debido a que ciertas complicaciones en este tipo de pacientes solo se pueden prevenir mediante una evaluación oportuna en la primera infancia (6,7,14), asesoramiento genético, dejando la claridad que si se presenta como una mutación de novo estos padres tienen un riesgo muy bajo de tener otro hijo con acondroplasia, una persona con acondroplasia con un padre de estatura promedio tiene un riesgo de 50% en cada embarazo, ambos padres con acondroplasia pueden tener posibilidad de 25% de estatura promedio, 50% de un hijo con acondroplasia y 25% de acondroplasia homocigota letal (7).

En cuanto al tratamiento no se ha ideado ningún tratamiento que anule los efectos sobre el crecimiento de la acondroplasia, uno de los posibles tratamientos es con hormona de crecimiento, sin embargo, muestra una experiencia escasa, en donde se encuentra un aumento transitorio en la velocidad de crecimiento, pero el efecto disminuye con la duración del tratamiento, sin embargo el manejo es individual, adicionalmente la mayoría de los estudios hace seguimiento hasta el final del crecimiento (8,9,10). El alargamiento de extremidades se ofrece como otra opción para mejorar la altura con diversas

técnicas, generalmente mediante osteotomías y distracción gradual mediante fijadores externos (10). En este orden de ideas, lo que respecta a la calidad de vida de los pacientes con acondroplasia es importante resaltar que el impacto se debe realizar desde diferentes puntos de vista, impactando en el manejo del dolor crónico, las medidas posturales, adecuación de los muebles del hogar, evitar traumas contundentes (11,14).

La estrategia actual para el tratamiento incluye capturar ligandos de FGFR3, bloquear FGFR3 e inhibidores químicos de la tirosina quinasa, otras alternativas involucran al péptido natriurético tipo C (CNP), con el fin de antagonizar la activación inducida por FGFR3 de la vía de señalización MAPK en los condrocitos de la placa de crecimiento y así contrarresta los efectos del FGFR3, sin embargo; aún se encuentra en estudios preclínicos. (13,14).

En el caso de nuestro paciente el dictamen del desorden genético comentado anteriormente, fue confirmado por hallazgos clínicos y paraclínicos concordantes posterior a su nacimiento. Siendo así que, el paciente ingresa a la institución por presentar cuadro clínico de dificultad respiratoria, con requerimientos de oxígeno suplementario por cánula nasal a bajo flujo, es una complicación frecuente durante el primer año de vida como lo indica la literatura, con una frecuencia que oscila entre 10-85% de los casos, insuficiencia cardíaca descompensada dada por comorbilidad cardíaca con presencia de soplo holosistólico y confirmada por ecocardiograma realizado durante la hospitalización donde se reporta cardiopatía congénita evidenciada por comunicación interventricular, la cual no cuenta con cifras estadísticas que mencione su frecuencia.

Sin embargo, requiere de manejo por cirugía cardíaca pediátrica (13). Añadido al cuadro, se denotan manifestaciones neurológicas importantes como: no realiza sostén cefálico, presenta retraso marcado en el desarrollo psicomotor por lo que amerita manejo por neurología pediátrica, con el fin de prevenir compresión cérvico-medular requiriendo entonces, de intervenciones por nivel superior de atención. Fruto de la desigualdad social, ausencia de afiliación a EPS y privación del seguimiento clínico de este tipo de pacientes.

En este orden de ideas, son más frecuentes las complicaciones como se narra en este caso; es allí la importancia de la detección antenatal, los cuidados postnatales a seguir y seguimiento multidisciplinario que requieren los pacientes y sus familias con este trastorno, los cuales en un medio privado de privilegios es un desafío, no sólo para su entorno inmediato sino también para la medicina contemporánea.

Conflicto de intereses: No se encuentran conflictos de intereses por parte de los investigadores del caso clínico en mención.

Agradecimientos. Expresamos nuestros agradecimientos a E.S.E Hospital Departamental Universitario del Quindío San Juan de Dios (Quindío, Colombia), a su grupo multidisciplinario por permitirnos realizar dicha investigación, a la Dra. Samantha Muñoz, endocrinóloga pediatra por asesorarnos y acompañarnos en este proceso investigativo

Referencias

1. Calderón M, Rojas R, Calzada M, et al. Acondroplasia, Reporte de un caso. Publicado en el año 2018. REVCOG 2010;15:(1):1-3. Disponible en: <https://www.revistamedica.org/index.php/revcog/article/view/553>
2. Bacino C. Achondroplasia. UpToDate. Publicado en el año 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/achondroplasia/print?search=aco...archresult&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1
3. Murton, M.C., Drane, E.L.A., Goff-Leggett, D.M. et al. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. *Adv Ther* 40, 3639–3680 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02549-3>
4. Castro Á, Gutiérrez A, Rodríguez LF, Tatiana P, Velasco H, Arteaga C, et al. ANÁLISIS MUTACIONAL DE LA ACONDROPLASIA EN 20 PACIENTES COLOMBIANOS. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* [Internet]. 2010 [citado el 26 de febrero de 2024];58(3):185–90. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112010000300003
5. Orphanet: Síndrome de acondroplasia grave-retraso del desarrollo-acantosis nigricans [Internet]. Orpha.net. [citado el 26 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/85165?name=acondroplasia&mode=name>
6. Legare JM. Achondroplasia. 1998 Oct 12 [updated 2023 May 11]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301331.
7. 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.
8. Cialzeta D. Acondroplasia: una mirada desde la clínica pediátrica [Internet]. Com.ar. [citado el 26 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2012/03/con249-16.pdf>
9. Trotter TL, Hall JG; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):771-83. doi: 10.1542/peds.2005-1440. Erratum in: *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1615. PMID: 16140722.
10. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jan 3;14(1):1. doi: 10.1186/s13023-018-0972-6. PMID: 30606190; PMCID: PMC6318916
11. Nakanishi K, Kawasaki S, Amano A. Ventricular septal defect closure in a patient with achondroplasia. *Cardiol Young*. 2017 Jan;27(1):184-185. doi: 10.1017/S1047951116000937. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27323297.
12. Högl W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr*. 2020 Apr;170(5-6):104-111. doi: 10.1007/s10354-020-00741-6. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32144686; PMCID: PMC7098936.
13. 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 Part A*. 2020; 182A: 2297–2316. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61787>
14. Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, Marín del Barrio S, Heath KE, Marín Reina P, et al. Acondroplasia: actualización en diagnóstico, seguimiento y tratamiento. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2022;97(6):423-423.e10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.10.004>