



Acondroplasia: uma revisão de literatura

Achondroplasia: a literature review

Acondroplasia: una revisión de la literatura

Maria Clara Pereira Guimarães¹, Nicole Reis Ferreira da Silva¹, Ana Luiza de Andrade Abrahão¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Acondroplasia. **Revisão Bibliográfica:** A acondroplasia é uma doença genética rara reconhecida como a displasia esquelética primária mais comum em humanos. Esta forma de displasia é responsável por mais de 90% dos casos de baixa estatura desproporcional, também conhecida como nanismo. Suas características incluem baixa estatura desproporcional, encurtamento rizomélico dos membros, macrocefalia com bossa frontal, hipoplasia da face média, tórax menor que a média, cifose toracolombar, lordose lombar, articulações hiper móveis, mas com extensão e rotação limitadas do cotovelo e do quadril, apesar da frouxidão geral do quadril, arqueamento tibial e braquidactilia. **Considerações finais:** A acondroplasia afeta mais de 250.000 indivíduos em todo o mundo, estando relacionada a um padrão reconhecível de crescimento, complicações médicas ao longo da vida como obesidade, apneia obstrutiva do sono, estenose espinhal, sobrepeso/obesidade, dor crônica nas costas/pernas, deficiência auditiva e problemas respiratórios. Além disso, está associada a desafios funcionais e psicossociais relacionados. Nesse sentido, apesar de não haver tratamento específico para a doença, seu acompanhamento é realizado por uma equipe multidisciplinar com o objetivo de diminuir suas complicações e melhorar a qualidade de vida.

Palavras-chave: Acondroplasia, Nanismo, Genética.

ABSTRACT

Objective: To analyze the features of Achondroplasia. **Bibliographic Review:** Achondroplasia is a rare genetic disease recognized as the most common primary skeletal dysplasia in humans. This form of dysplasia is responsible for more than 90% of cases of disproportionately short stature, also known as dwarfism. Its features include disproportionate short stature, rhizomelic shortening of the limbs, macrocephaly with frontal bossing, hypoplasia of the midface, smaller than average chest, thoracolumbar kyphosis, lumbar lordosis, hypermobile joints, but with limited extension and rotation of the elbow and hip, despite of general hip laxity, tibial bowing and brachydactyly. **Final considerations:** Achondroplasia affects more than 250,000 individuals worldwide, being related to a recognizable pattern of growth, lifelong medical complications such as obesity, obstructive sleep apnea, spinal stenosis, overweight/obesity, chronic back pain/ legs, hearing impairment and breathing problems. Furthermore, it is associated with related functional and psychosocial challenges. In this sense, although there is no specific treatment for the disease, its monitoring is carried out by a multidisciplinary team with the aim of reducing complications and improving quality of life.

Keywords: Achondroplasia, Dwarfism, Genetics.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Acondroplasia. **Revisión bibliográfica:** La acondroplasia es una rara enfermedad genética reconocida como la displasia esquelética primaria más común en humanos. Esta forma de displasia es responsable de más del 90 % de los casos de estatura desproporcionadamente baja, también conocida como enanismo. Sus características incluyen baja estatura desproporcionada, acortamiento rizomélico de las extremidades, macrocefalia con abombamiento frontal, hipoplasia de la parte media de la cara, tórax más pequeño que el promedio, cifosis toracolumbar, lordosis lumbar, articulaciones hipermóviles, pero con extensión y rotación limitadas del codo y la cadera, a pesar de de laxitud general de cadera, arqueamiento tibial y braquidactilia. **Consideraciones finales:** La acondroplasia afecta a más de 250.000 personas en todo el mundo y está relacionada con un patrón de crecimiento reconocible, complicaciones médicas de por vida como obesidad, apnea obstructiva del sueño, estenosis espinal, sobrepeso/obesidad, dolor crónico de espalda/piernas, discapacidad auditiva y problemas respiratorios. Además, se asocia con desafíos funcionales y psicosociales relacionados. En este sentido, aunque no existe un tratamiento específico para la enfermedad, su seguimiento lo realiza un equipo multidisciplinar con el objetivo de reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida.

Palabras clave: Acondroplasia, Enanismo, Genética.

INTRODUÇÃO

A acondroplasia é uma doença genética rara reconhecida como a displasia esquelética primária mais comum em humanos. Esta forma de displasia é responsável por mais de 90% dos casos de baixa estatura desproporcional, também conhecida como nanismo. Embora a frequência exata da acondroplasia seja desconhecida, estima-se que afete mais de 250.000 indivíduos em todo o mundo e ocorra com uma incidência de um em cada 10.000 a 30.000 nascimentos. Assim como outros distúrbios graves do crescimento, também está associado a complicações médicas potencialmente graves, como forame magno e estenose espinhal, que causam aumento da morbidade e mortalidade (HOGGLER W e WARD LM, 2020; KUBOTA T, et al., 2020).

É causada por uma mutação no gene do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGFR3) no cromossomo 4p16.3, uma mutação que é espontânea em 80% dos casos. A frequência desta mutação aumenta notavelmente quando o pai tem mais de 35 anos. A doença é herdada de forma autossômica dominante e é caracterizada por penetração total, o que significa que todo paciente com uma cópia do gene *FGFR3* mutado exibirá características fenotípicas de acondroplasia (SUKHAVASI A, et al., 2020; WROBEL W, et al., 2021).

Devido ao seu padrão de herança dominante, um indivíduo afetado pela acondroplasia (e cujo parceiro é de estatura média) tem um risco de 50% de cada um de seus filhos ser afetado de forma semelhante. No entanto, a maioria dos casos de acondroplasia (aproximadamente 75-80% dos casos) é causada por mutações novas. Por sua vez, cerca de 80% dos bebês afetados nascem de dois pais não afetados e de estatura média (BUCERZAN S, et al., 2021). A acondroplasia geralmente é diagnosticada clinicamente ao nascimento e confirmada com investigações radiológicas e/ou genéticas (ARMSTRONG JA, et al., 2022).

As características clínicas da acondroplasia incluem baixa estatura desproporcional, encurtamento rizomélico dos membros, macrocefalia com bossa frontal, hipoplasia da face média, um tórax menor que a média, cifose toracolombar, lordose lombar, articulações hipermóveis, mas com extensão e rotação limitadas do cotovelo e do quadril, apesar da frouxidão geral do quadril, arqueamento tibial e braquidactilia (HOOVER-FONG J, et al., 2021; KIM JH, et al., 2021).

A altura adulta média esperada é de 130 cm (variação, 120-145 cm) em homens e 125 cm (variação, 115-137 cm) em mulheres adultas com acondroplasia (LEIVA-GEA A, et al., 2022; DEL PINO M, et al., 2020). Complicações médicas também podem surgir, incluindo complicações craniofaciais (hidrocefalia, craniossinostose, estenose craniocervical, hematomas subdurais), complicações de ouvido, nariz e garganta (deficiência auditiva, distúrbios respiratórios do sono), complicações ortopédicas (desalinhamento dos membros inferiores, estenose espinhal, toracolombar cifose), complicações respiratórias, obesidade e morte (ARMSTRONG JA, et al., 2022; STENDER M, et al., 2022).

Nesse sentido, apesar de ser uma doença rara é essencial o estudo da acondroplasia a fim de propiciar adequado acompanhamento e tratamento antecipando as possíveis complicações e tratando-as, além de oferecer mais qualidade de vida a esses pacientes. O objetivo do estudo foi analisar as características da Acondroplasia.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A displasia esquelética representa 5% de todos os defeitos congênitos e compreende 461 doenças diferentes. Entre eles, a acondroplasia é a forma mais comum de nanismo humano e afeta mais de 250.000 indivíduos em todo o mundo. Está associada a um padrão reconhecível de crescimento, complicações médicas ao longo da vida e desafios funcionais e psicossociais relacionados. Esta condição continua sendo o fenótipo mais prontamente reconhecível devido a anormalidades na biologia da placa de crescimento (LEGEAI-MALLET L e SAVARIRAYAN R, 2020). A acondroplasia é uma doença genética que pertence a um grande grupo de displasias esqueléticas que resulta em uma estrutura corporal desproporcional e baixa estatura. Estudos sugerem que a acondroplasia surge em cerca de 1 em cada 25.000 a 30.000 indivíduos. Isso, por sua vez, se traduz em cerca de 250.000 pessoas afetadas em todo o mundo (WROBEL W, et al., 2021; PAULI RM, 2019).

Genética e etiologia

Todos os casos de acondroplasia surgem de mutações autossômicas dominantes. Essas mutações são totalmente penetrantes e mostram apenas uma modesta variabilidade de expressão. Por causa de seu padrão de herança dominante, um indivíduo afetado com acondroplasia (e cujo parceiro é de estatura média) tem um risco de 50% de cada um de seus filhos ser afetado de forma semelhante. No entanto, a maioria dos casos de acondroplasia – talvez 80% – surgem de novas mutações espontâneas. Por sua vez, cerca de 80% dos bebês afetados nascem de pais não afetados de estatura média (PAULI RM, 2019; SHEDIAC R, et al., 2022).

A base molecular da acondroplasia foi elucidada com a identificação do Receptor 3 do Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGFR3) como o gene causador. A mutação missense que causa ACH resulta na ativação de FGFR3 e suas vias de sinalização a jusante que podem ser aumentadas na presença de ligantes de FGF. Durante a infância, o crescimento ósseo ocorre, progressivamente, ao longo dos 15-18 anos com uma fase ativa antes da puberdade. O alongamento ósseo é essencialmente impulsionado pela atividade das várias placas de crescimento e formação dos centros de ossificação, ambos afetados na ACH pela mutação de ganho de função FGFR3 (LEGEAI-MALLET L e SAVARIRAYAN R, 2020).

Esse receptor mutante, por meio de uma cascata pós-receptor de várias etapas, interrompe permanentemente a proliferação de condrócitos em todas as placas de crescimento. A aparência rizomélica dos indivíduos afetados pela acondroplasia sugere que as placas de crescimento de proliferação mais rápida (fêmur, úmero) tendem a ser mais afetadas do que as mais lentas em outros locais (HOGLER W e WARD LM, 2020). A análise de mutações de pacientes com acondroplasia mostrou que quase todas as mutações surgem no cromossomo paterno. A origem paterna da mutação no FGFR3 correlaciona-se com a idade paterna avançada nos casos examinados na literatura (BUCERZAN S, et al., 2021).

Fenótipo clínico da acondroplasia e seu diagnóstico

O fenótipo clínico da acondroplasia foi bem descrito e documentado ao longo de milhares de anos, consistindo em uma cabeça grande com fácies característica, saliência frontal e hipoplasia da face média, um tronco longo e estreito com lordose lombar exagerada, encurtamento rizomélico dos membros, limitação da extensão do cotovelo, genu varum e mãos de tridente. Uma gibba toracolombar está presente na infância, que mais tarde se converte em hiperlordose. A hiperextensibilidade das articulações e a hipotonia muscular leve a moderada levam a atrasos nos marcos motores e piora da hiperlordose (HOGLER W e WARD LM, 2020; FREDWALL S, et al., 2022). Além disso, os pacientes apresentam extensão limitada do cotovelo, dedos curtos, frouxidão do quadril e joelho e arqueamento e fraqueza (ARMSTRONG JA, et al., 2022).

Ossos formados por ossificação membranosa (abóbada craniana, maxila, mandíbula, clavícula e pelve) não são afetados na acondroplasia. O estreitamento do forame magno (FM) e um clivus curto também são característicos e predispoem à estenose do canal vertebral craniocervical, que por sua vez corre o risco de compressão cervical-medular. A coluna vertebral apresenta recorte vertebral posterior, comprimento reduzido do pedículo e uma distância interpedicular reduzida que causa estenose espinhal (BHUSAL S, et al., 2020; BUCERZAN S, et al., 2021; FREDWALL SO, et al., 2021).

O diagnóstico de acondroplasia no feto é feito na maioria das vezes com certeza quando um ou ambos os pais biológicos têm essa condição. Mais frequentemente, o cenário se apresenta quando o diagnóstico de acondroplasia é suspeitado no final da gestação com base no encurtamento de osso longo descoberto incidentalmente por meio de ultrassonografia no feto de um casal de estatura média. Com 32 semanas, encurtamento da face proximal dos membros, aumento do diâmetro biparietal (acima da 95ª percentil) e uma ponte nasal curta são achados clínicos associados à acondroplasia. A confirmação do diagnóstico com base nas características ultrassonográficas da acondroplasia pode ser fornecida por testes moleculares (teste mutacional FGFR3) de uma amostra pré-natal (amostragem de vilosidades coriônicas entre 11 e 13 semanas de gestação ou amniocentese após 15 semanas de gestação) (BUCERZAN S, et al., 2021).

Embora o encurtamento das extremidades seja observado desde o período neonatal, o comprimento corporal neonatal não é afetado na mesma proporção. O comprimento corporal médio é de 47,5 cm para meninos e 47,0 cm para meninas, sendo que a baixa estatura se torna mais evidente à medida que a criança cresce. Achados adicionais de macrocefalia com bossa frontal, hipoplasia do terço médio da face, mão em tridente, encurtamento da mão e dedos, membros curtos devido a um segmento proximal mais curto que a média, tórax longo e estreito. Nenhum surto de crescimento é observado durante a puberdade, e o grau de nanismo parece comparativamente pior nessa época. A altura adulta é de aproximadamente 130 cm para homens e 124 cm para mulheres (KUBOTA T, et al., 2020; BUCERZAN S, et al., 2021; BHUSAL S, et al., 2020).

É fundamental acompanhar o crescimento e o desenvolvimento e avaliá-los, referindo-se aos padrões quanto à altura, peso corporal, perímetro cefálico e desenvolvimento do paciente. A circunferência da cabeça na acondroplasia é geralmente maior do que em crianças não afetadas, e as habilidades motoras grossas geralmente são atrasadas, embora as habilidades motoras finas geralmente não sejam atrasadas. O processo de desenvolvimento da fala varia e, em geral, a maioria dos pacientes com acondroplasia não apresenta problemas de desenvolvimento cognitivo. Estima-se que 35-47% dos jovens acondroplásticos tenham problemas neurológicos, incluindo atraso no desenvolvimento mental e motor, hipotonia, distúrbios alimentares e do sono, bem como síndromes compressivas da coluna vertebral. Por outro lado, os adultos geralmente apresentam sinais de estenose espinhal (KUBOTA T, et al., 2020; KHALID K e SAIFUDDIN A, 2021; FREDWALL SO, et al., 2021).

Limitações funcionais podem resultar de várias características físicas e complicações associadas à acondroplasia. Atrasos no desenvolvimento motor estão associados a diferenças anatômicas, como membros desproporcionalmente curtos, cotovelo rígido, hipermobilidade de outras articulações e macrocefalia. As crianças precisam de assistência para o autocuidado, incluindo higiene perineal, higiene pessoal, banho e vestir-se. Outras limitações funcionais incluem dificuldades de locomoção, como subir escadas, transferir-se para cima e para baixo de cadeiras, caminhar ou correr e sentar-se em cadeiras sem apoio para as pernas. Deve-se reconhecer que crianças com acondroplasia terão um perfil de desenvolvimento diferente em comparação com crianças saudáveis. Tem sido relatado que pacientes adultos com acondroplasia geralmente têm renda anual, formação acadêmica, autoestima e qualidade de vida (QV) menores em comparação com seus irmãos saudáveis (KUBOTA T, et al., 2020; MCGRAW SA, et al., 2022).

Complicações da acondroplasia

Complicações frequentes da acondroplasia na infância incluem infecções de ouvido recorrentes, apneia do sono, perda auditiva, apinhamento/desalinhamento dos dentes e atraso na fala. Dor nas costas, pernas e articulações, problemas respiratórios, estenose espinhal resultando em sintomas neurológicos (por exemplo,

formigamento/dormência nas extremidades), hidrocefalia e compressão do forame magno também podem ocorrer. Complicações comuns na idade adulta incluem apneia obstrutiva do sono, estenose espinhal, sobrepeso/obesidade, dor crônica nas costas/pernas, deficiência auditiva e problemas respiratórios (CORMIER-DAIRE V, et al., 2021; ARMSTRONG JA, et al., 2022; PFEIFFER KM, et al., 2021).

Os pacientes com acondroplasia têm maior risco de complicações neurológicas porque a base do crânio se desenvolve por ossificação endocondral e, portanto, as anomalias da junção craniocervical são comuns. As complicações podem incluir estenose do forame magno, estenose do canal vertebral cervical superior, forma ou posição anormal do odontóide e frouxidão ligamentar na coluna cervical (LEIVA-GEA A, et al., 2022; FREDWALL S, et al., 2022; STENDER M, et al., 2022).

A acondroplasia é caracterizada por anormalidades no crescimento ósseo cujos mecanismos são bem conhecidos por uma forte predisposição à obesidade abdominal cujas causas não são completamente compreendidas. Acredita-se que a obesidade agrave complicações como estenose espinhal lombar, dor nas articulações e apneia do sono. Algumas observações clínicas mostraram que, no contexto da acondroplasia, esse desenvolvimento atípico de obesidade visceral não está associado a um perfil diabético, mas sim a baixos níveis de insulina e glicose (SAINT-LAURENT C, et al., 2019).

A origem da obesidade na acondroplasia ocorre ainda na infância sendo resultante de um problema de balanço energético devido à ingestão calórica excessiva e falta de atividade física. Certamente, as crianças com acondroplasia são limitadas por seu desenvolvimento psicomotor e sua condição física. Além disso, o aparecimento precoce de sobrepeso e obesidade contribui para agravar o sedentarismo e/ou excluir essas crianças dos esportes praticados por crianças de sua idade. Além disso, é importante levar em consideração o estresse psicológico permanente que supõe coexistir com o estigma social da acondroplasia. As crianças com acondroplasia e obesidade devem enfrentar um duplo estigma e a exclusão social, ou o medo dela, também pode ser uma causa de estresse, ansiedade, hiperfagia, até compulsão alimentar e, finalmente, obesidade (SAINT-LAURENT C, et al., 2019; FOREMAN PK, et al., 2020).

Pessoas com acondroplasia têm um risco aumentado de doenças cardiovasculares e mortes relacionadas a doenças cardíacas. Entre as idades de 25 a 35 anos, os portadores da doença têm um risco dez vezes maior de mortalidade por doenças relacionadas ao coração. Supõe-se que isso se deva a uma propensão à oclusão arterial de vasos mais estreitos devido à aterosclerose em indivíduos de estatura mais baixa (SUKHAVASI A, et al., 2020; FREDWALL SO, et al., 2021).

Acompanhamento

A acondroplasia requer acompanhamento multidisciplinar, com o objetivo de prevenir e gerenciar complicações, melhorar a qualidade de vida das pessoas que a sofrem e favorecer sua independência e inclusão social (LEIVA-GEA A, et al., 2022; FANO V, et al., 2022; DEL PINO M, et al., 2020).

O monitoramento rigoroso durante os primeiros 2 anos de vida é vital. A morte infantil inesperada ocorre em 2 a 5% das crianças com acondroplasia, e eventos com risco de vida ocorrem em 3,8% das crianças no primeiro ano de vida. Avaliações neurológicas e respiratórias, incluindo estudos do sono e avaliação de fraqueza nos membros, podem permitir encaminhamento e tratamento oportunos por um especialista em neurocirurgia experiente. Complicações como a estenose do forame magno devem ser avaliadas e tratadas na primeira infância, e a orientação antecipada nos primeiros anos pode mitigar complicações futuras, como cifose toracolombar fixa, deficiência auditiva e distúrbios de linguagem (CORMIER-DAIRE V, et al., 2021; FREDWALL SO, et al., 2020; FREDWALL S, et al., 2022; MCGRAW SA, et al., 2022).

A antecipação de problemas foi considerada uma inclusão importante, pois o monitoramento regular e a identificação de problemas permitem o gerenciamento oportuno. A educação e a orientação antecipada são elementos essenciais dos cuidados para permitir suporte físico, prático e emocional para a pessoa com acondroplasia e sua família, seja em casa, na escola ou no trabalho. A importância de encorajar um estilo de vida saudável foi incluída neste princípio porque a obesidade pode ser um problema na acondroplasia; isso pode ser uma preocupação particular durante a adolescência, pois as pessoas desenvolvem maior autonomia sobre suas próprias escolhas de estilo de vida. Educação, monitoramento e

apoio para alimentação e estilo de vida saudáveis podem melhorar os efeitos do ganho de peso além de ajudar a apoiar a auto-estima positiva e a positividade do corpo, que está associada a um melhor estado de saúde mental (SAINT-LAURENT C, et al., 2019; CORMIER-DAIRE V, et al., 2021; FANO V, et al., 2022).

A auto-estima positiva também pode ser promovida por meio de uma vida independente, inclusão em ambientes sociais e de trabalho e desenvolvimento de objetivos de vida e carreira. O acesso a apoio psicológico deve ser uma opção ao longo da vida de uma pessoa com acondroplasia, particularmente em momentos de turbulência, incluindo o início da escola, durante a adolescência e em momentos de crise familiar (CORMIER-DAIRE V, et al., 2021; FREDWALL SO, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A acondroplasia afeta mais de 250.000 indivíduos em todo o mundo, estando relacionada a um padrão reconhecível de crescimento, complicações médicas ao longo da vida como obesidade, apneia obstrutiva do sono, estenose espinhal, sobrepeso/obesidade, dor crônica nas costas/pernas, deficiência auditiva e problemas respiratórios. Além disso, está associada a desafios funcionais e psicossociais relacionados. Nesse sentido, apesar de não haver tratamento específico para a doença, seu acompanhamento é realizado por uma equipe multidisciplinar com o objetivo de diminuir suas complicações e melhorar a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. ARMSTRONG JA, et al. Medical complications in children with achondroplasia. *Dev Med Child Neurol*, 2022; 64(8): 989-997.
2. BUCERZAN S, et al. Diagnostic, treatment and outcome possibilities in achondroplasia. *Med Pharm Rep*, 2021; 94(1): 22-24.
3. BHUSAL S, et al. Diagnosis of Achondroplasia at Birth: A Case Report. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2020; 58(222): 119-121.
4. CORMIER-DAIRE V, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*, 2021; 16(1): 333.
5. DEL PINO M, et al. Growth in achondroplasia, from birth to adulthood, analysed by the JPA-2 model. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020; 33(12): 1589-1595.
6. FANO V, et al. Impact of achondroplasia on Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Orphanet J Rare Dis*, 2022; 17(1): 4.
7. FOREMAN PK, et al. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*, 2020; 182(10): 2297-2316.
8. FREDWALL S, et al. Optimising care and follow-up of adults with achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*, 2022; 17(1): 318.
9. FREDWALL SO, et al. Cardiovascular risk factors and body composition in adults with achondroplasia. *Genet Med*, 2021; 23(4): 732-739.
10. FREDWALL SO, et al. Hearing loss in Norwegian adults with achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*, 2021; 16(1): 468.
11. FREDWALL SO, et al. Current knowledge of medical complications in adults with achondroplasia: A scoping review. *Clin Genet*, 2020; 97(1): 179-197.
12. HOGLER W, WARD LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr*, 2020; 170(5-6): 104-111.
13. HOOVER-FONG J, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*, 2021; 146: 115872.
14. KIM JH, et al. Anesthetic Considerations in Patients With Achondroplasia. *Cureus*, 2021; 13(6): e15832.
15. KHALID K, SAIFUDDIN A. Pictorial review: imaging of the spinal manifestations of achondroplasia. *Br J Radiol*, 2021; 94(1123): 20210223.

16. KUBOTA T, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2020; 29(1): 25-42.
17. LEGEAI-MALLET L, SAVARIRAYAN R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone*, 2020; 141: 115579.
18. LEIVA-GEA A, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2022; 97(6): 1-11.
19. MCGRAW SA, et al. Treatment Goals for Achondroplasia: A Qualitative Study with Parents and Adults. *Adv Ther*, 2022; 39(7): 3378-3391.
20. PAULI RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*, 2019; 14(1):1.
21. PFEIFFER KM, et al. Assessing the impacts of having a child with achondroplasia on parent well-being. *Qual Life Res*, 2021; 30(1): 203-215.
22. SAINT-LAURENT C, et al. Obesity in achondroplasia patients: from evidence to medical monitoring. *Orphanet J Rare Dis*, 2019; 14(1): 253.
23. SHEDIAC R, et al. Experiences of children and adolescents living with achondroplasia and their caregivers. *Mol Genet Genomic Med*, 2022; 10(4): e1891.
24. STENDER M, et al. Comprehensive literature review on the prevalence of comorbid conditions in patients with achondroplasia. *Bone*, 2022; 162: 116472.
25. SUKHAVASI A, et al. Cardiac interventions in patients with achondroplasia: a systematic review. *J Thorac Dis*, 2020; 12(3): 998-1006.
26. WROBEL W, et al. Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(11): 5573.