

## POSIBILITĂȚI ȘI LIMITE DE TERAPIE ÎNTR-UN CAZ DE HIPOCONDROPLAZIE LA COPIL

Monica Alexoae, Aurica Rugină, Evelina Moraru, Ileana Ioniuc

Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

### REZUMAT

Hipocondroplazia este o afecțiune genetică autozomal dominantă determinată de mutații ale genei receptorului 3 al factorului de creștere fibroblastică. Hipostatura dizarmonică are un impact negativ asupra calității vieții, care poate fi ameliorat prin diagnostic precoce și instituirea tratamentului cu hormon de creștere recombinant. Autorii prezintă cazul unei adolescente la care diagnosticul s-a precizat tardiv, motiv pentru care a pierdut șansa acestei terapii.

**Cuvinte cheie:** hipocondroplazie, hipostatură, hormon de creștere

### INTRODUCERE

Hipocondroplazia este o displazie scheletică cu transmitere autozomal dominantă caracterizată prin nanism dizarmonic și modificări clinico-radiologice variabile care se conturează în timp. Diagnosticul precoce al bolii este esențial pentru inițierea terapiei cu hormon de creștere recombinant, care reprezintă o șansă pentru integrarea socio-profesională a acestor pacienți.

### PREZENTAREA CAZULUI

Adolescenta M.A., 17 ani 8 luni, din mediul rural, s-a adresat Clinicii II Pediatrie a Spitalului Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria” Iași pentru artralgiile fără fenomene inflamatorii locale la nivelul coatelor și genunchilor și dureri la nivelul coloanei dorso-lombare.

Datele de *anamneză* sunt incomplete; mama este decedată, tatăl prezintă hipostatură fără deformări ale membrelor. Nu se cunoaște talia la naștere. Boala a debutat din primul an de viață, dar talia mică și deformările oaselor au fost observate de familie odată cu poziția ortostatică. După vârsta de 2 ani, deformările membrelor inferioare s-au accentuat, mersul a devenit mai dificil; la vârsta de 4 ani

mergea cu sprijin. Dificultatea deplasării a împiedicat școlarizarea.

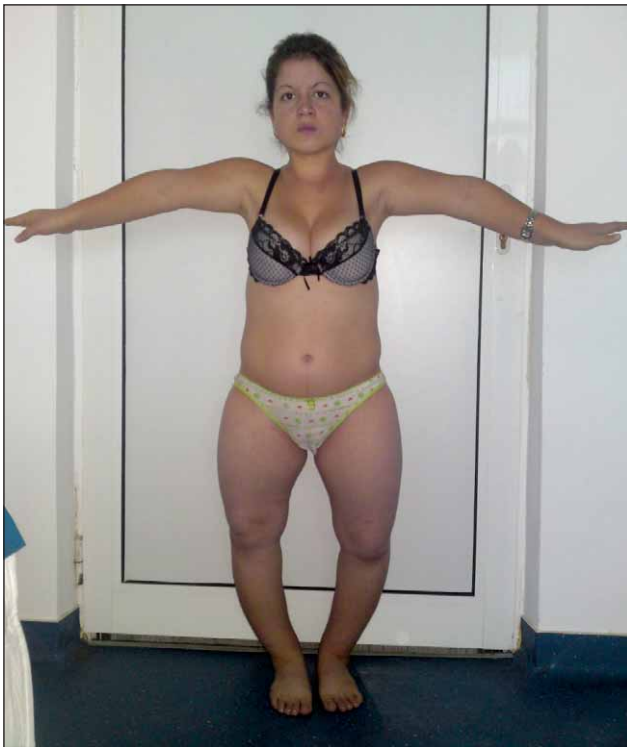
Examenul clinic la internare obiectivează următoarele modificări patologice: hipostatură (T 136 cm, -5,03 DS), greutate normală pentru vârstă și sex (45 kg, - 0,93 DS), două pete cafe au lait“ la nivelul trunchiului, hiperlordoză lombară, membre scurte cu aspect grosier, brahimetacarpie, brahidactilie, coxa vara bilateral, coapse scurte, încurbate, orientare divergentă a degetelor III, IV („aspect în trident“), limitarea extensiei antebrățelor (Fig. 1). Nu prezintă dismorfie facială și/sau visceromegalie.

Explorările au evidențiat valori normale pentru hemoleucogramă, teste inflamatorii și metabolism fosfo-calcic: calciu total 9,6 mg/dl, calciu ionic 4,6 mg/dl, fosfataze alcaline 570 U/l, fosfor 4,9 mg/dl, parathormon 36,63 pg/ml (normal 15-65 pg/ml), clearance fosfor 30,45 ml/min, timp maxim de reabsorbție al fosforului (TMP) 80% (normal până 85%). Funcția renală a fost normală: uree 27 mg/dl, creatinină 0,61 mg/dl, clearance creatinină 151 ml/1,73 m<sup>2</sup>/min, creatinină urinară 95 mg/dl, fosfor urinar/24 ore 74 3mg/dl (normal 400-1.300 mg/dl).

*Rx bazin și femur bilateral* (Fig. 2) a decelat importantă aplatizare cranio-caudală a bazinului, sacralizare bilaterală, sacrum scurt, scurtarea colului femural bilateral, discretă pensare a spațiului arti-

Adresa de corespondență:

Dr. Ileana Ioniuc, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași  
e-mail: ileanaioniuc@yahoo.com



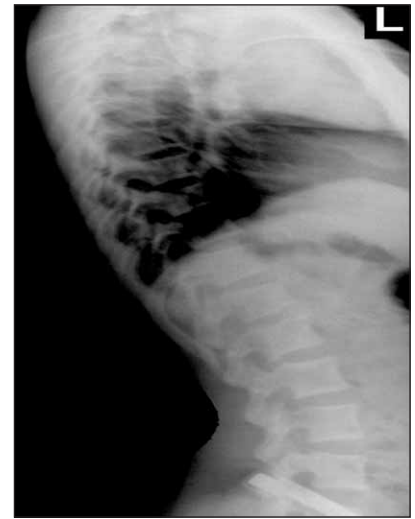
**FIGURA 1.** Fenotip clinic caracteristic (la vârsta de 17 ani)

cular coxo-femural bilateral; zonele diafizo-metafizare femurale distale prezintă curbură accentuată în varus și hipertrofie. *Rx coloană dorso-lombară* (profil) a pus în evidență discretă aplatizare a corpurilor vertebrale dorsali și lombari superiori, platouri vertebrale cu aspect normal, corpi vertebrale dorso-lombari cu structura normală (Fig. 3), iar *Rx craniu* (Fig. 4) – calotă craniană cu aspect normal, șa turcică închisă. *Rx pumn* (Fig. 5) a decelat vârstă osoasă normală, cartilaje de creștere active, fără modificări radiologice de rahitism. Osteodensitometria a fost normală pentru vârstă și sex.

*Diagnosticul pozitiv* de hipocondroplazie congenitală a fost susținut pe criteriile clinice (hipostatură



**FIGURA 2.**  
*Rx de bazin*



**FIGURA 3.** *Rx coloană (profil)*



**FIGURA 4.** *Rx de craniu*



**FIGURA 5.** *Rx de pumn*

dizarmonică, membre scurte, brahidactilie, hiperlaxitate articulară moderată, limitarea extensiei articulației cotului, hiperlordoză lombară, genu varum)

și radiologice (scurtarea oaselor lungi, colului femural și aripilor iliace).

Au fost *eliminate* alte cauze de nanism dizarmonic:

- acondroplazia asociază dismorfism cranio-facial (craniu voluminos, depresiunea rădăcinii nasului) și modificări radiologice (dezvoltare excesivă a boltei craniene, tasări ale corpurilor vertebrale), iar talia rar ajunge la 110 cm, chiar și la vârsta de adult.
- pseudoacondroplazia, evocată datorită unor trăsături comune (aspect facial normal, micromielie, brahimetacarpie, brahifalangie și deviații în ax ale membrilor inferioare), dar eliminată prin talie (de regulă, nu depășește 110 cm), absența artrozei la nivelul articulațiilor coxofemorale și genunchiului, modificărilor radiologice caracteristice (oase lungi cu diafize îngroșate, metafize neregulate și nucleii epifizari de dimensiuni reduse, corpi vertebrali cu platouri neregulate).
- rahitismul hipofosfatemic familial vitamina D rezistent poate prezenta deformări ale membrilor inferioare, dificultăți de mers, hipostatură, calcemie normală sau ușor scăzută, dar asociază hipofosforemie, valoarea fosfatazelor alcaline și a PTH este mult crescută, iar TMP scăzut.
- mucopolizaharidozele prezintă dismorfii cranio-faciale, afectare neuropsihică și semne de supraîncărcare viscerală, absente la caz.

Simptomatologia dureroasă cu care s-a prezentat bolnava a fost ameliorată prin administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene și kinetoterapie individualizată.

Prognosticul vital al cazului este bun; prognosticul pe termen lung este grevat de momentul tardiv al diagnosticului care scade rezultatele terapiei cu hormon de creștere și de apariția tulburărilor de statică vertebrală, artrozelor și pseudoartrozelor cu impact negativ asupra calității vieții. Urmărirea cazului presupune evaluarea creșterii taliei, greutateii, circumferinței craniene (cu ajutorul curbilor speciale), examen neurologic pentru surprinderea semnelor de compresie medulară sau apnee în timpul somnului (indicații pentru explorare CT sau RMN cerebral), examen ortopedic periodic.

## DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Displaziile scheletice cuprind peste 200 de entități diferite cu mecanism etiopatogenic, mod de transmitere, evoluție naturală și prognostic variabile (1). Progresele recente înregistrate în domeniul ge-

neticii moleculare au permis clasificarea acestor boli în funcție de gena și/sau proteina responsabilă (2).

Existența fenotipurilor variabile determinate de mutații genetice diferite și conturarea în timp a afectării osteoarticulare condiționează momentul diagnosticului. Hipostatura (în medie, 145-165 cm la sexul masculin, 133,4-150,6 cm la sexul feminin la vârsta de adult, – 2-3 DS la copil) dizarmonică, scurtarea rizomelică sau mezomelică a membrilor, limitarea extensiei antebrățelor pe brațe, brahidactilia, hiperlaxitatea articulară, macrocefalia cu aspect normal al viscerocraniului sunt elemente clinice sugestive pentru diagnostic. Se pot asocia scolioza, genu varum, hiperlordoza lombară evidente după adoptarea poziției ortostatice, dificultăți intelectuale, *acantosis nigricans*, epilepsie de lob temporal (3). Modificările radiologice obișnuite (scurtarea oaselor lungi, micșorarea spațiilor intervertebrale în regiunea lombară inferioară, col femural scurt, aripioare iliace scurte) sunt asemănătoare cu cele din acondroplazie, dar mai atenuate și se conturează în timp, fiind absente în perioada de sugar și copil mic (4).

Precizarea diagnosticului la cazul prezentat s-a făcut tardiv, doar după apariția simptomatologiei algice determinată de tulburările de statică, prin lipsa de adresabilitate a familiei.

Diagnosticul genetic este posibil; 70% dintre pacienți sunt heterozigoți pentru mutația genei receptorului 3 al factorului de creștere fibroblastică (FGFR<sub>3</sub>) situată pe brațul scurt al cromozomului 4 (4p16.3) (5,6). Legarea FGF la receptorul său activează tirozinkinaza intracelulară cu rol în reglarea osificării encondrale. Mutațiile genei activează receptorul în absența factorului de creștere și determină dezvoltare anormală a oaselor lungi; tipul mutației condiționează severitatea anomaliilor scheletice (7).

Tratamentul cu hormon de creștere (rGH) a fost aprobată în chondrodizplazii, alături de nanismul hipofizar, insuficiența renală cronică, sindrom Turner, sindrom Prader Willi, întârzierea în creșterea intrauterină (fără recuperarea deficitului statural la vârsta de doi ani). Studiile din literatură atestă eficiența terapiei prin ameliorarea vitezei creșterii taliei (de la 1,2DS la 2,6 DS) în administrare săptămânală subcutanată timp de trei ani (7,2 cm/an în primul an, 6,3 cm/an în al doilea an, 5,7 cm/an în al treilea an de tratament) (8). Tratamentul cu rGH poate fi continuat până la atingerea înălțimii maxime posibile (viteza de creștere < 2 cm/an și/ sau vârsta osoasă 16 ani la băieți și 14 ani la fete). Administrarea de hormon de creștere are efecte benefice nu doar asupra taliei la vârsta de adult, dar și

asupra capitalului osos, prin stimularea directă a creșterii longitudinale la nivelul cartilajului de creștere, formare de os subperiostal, creșterea conținutului osos mineral (9,10).

La cazul prezentat, condițiile sociale și economice, lipsa de interes a familiei și colaborarea defi-

citară cu eșaloanele de îngrijire primară au redus șansa pacientei pentru acest tratament care are impact pozitiv asupra calității vieții, școlarizării și oferă posibilități de integrare socio-profesională.