

## SOP Achondroplasie

### Genetik, Pathophysiologie und Epidemiologie:

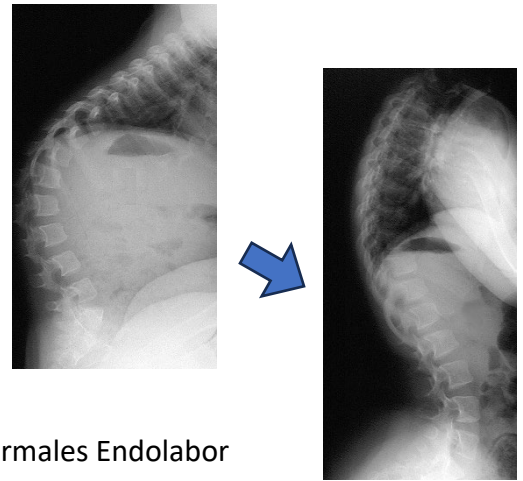
Autosomal dominante Skelettdysplasie mit mikromelem disproportionierten Kleinwuchs und Dismorphien, die bei etwa 1:26.000 Lebendgeborenen auftritt.

Ursächlich ist (fast immer) eine der beiden heterozygoten gain-of-function-Varianten: c.1138G>A oder c.1138G>C [beide: p.(Gly380Arg)] im *FGFR3*-Gen, die meistens (80%) de novo auftritt, aber auch von einem betroffenen Elternteil ererbt werden kann.

Aktivierende *FGF23*-Variante → Chondrozytenproliferation & -Differenzierung (via RAF-1) ↓  
→ Wachstumsfuge ↓ → Längenwachstum der Röhrenknochen ↓

### Klinik:

- Disproportionierter Kleinwuchs
  - o Endlänge (unbehandelt) ♀: 124 cm (± 6 cm)
  - o Endlänge (unbehandelt) ♂: 131 cm (± 6 cm)
- Kurze Extremitäten (Mikromelie / Brachydaktylie)
- Genua vara (O-Beine)
- Thorakolumbare Kyphose vor Vertikalisierung
- Lumbale Hyperlordose nach Vertikalisierung
- Makrozephalie mit betonter Stirn
- Mittelgesichtshypoplasie / tief liegende Nasenwurzel
- Normale Intelligenz, normale Fertilität, üblicherweise normales Endolabor
- Belastungsabhängige Schmerzen



### Komplikationen:

- Kompression von medulla oblongata / Rückenmark durch Foramen-magnum-Stenose
  - o Zentrale Apnoen → Plötzlicher Tod im Säuglingsalter (in bis zu 7,5% der Fälle)
  - o Indikatoren:
    - Hyperreflexie / Klonus der unteren Extremitäten
    - Zentrale Hypopnoe (Polysomnographie)
    - Reduzierte Foramen-magnum-Größe in MRT (T1!)
    - MRT-Hinweise auf spinale Affektion (verändertes Signal)
- Spinalkanalstenose (± Kombination mit thorakaler Kyphose) → Querschnittslähmung
- Deutlich gesteigertes Adipositasrisiko
- Mittelgesichtshypoplasie/lymphatische Hyperplasie/Tracheomalazie → Schlafapnoe
- Hörstörungen durch Mittelohrbelüftungsstörung
- Hydrocephalus (erhöhter IC venöser Druck durch Stenose der Foramina jugulare)

### Diagnostik:

- Vorstellung halbjährlich (häufiger im 1. Lebensjahr / unter Vosoritid-Tx, s.u.)
  - o Wachstumskontrollen mittels Achondroplasie-Perzentilen / CrescNet
  - o Labor initial (und bei Hinweisen auf zusätzliche Wachstumsstörung):
    - Sofern noch nicht erfolgt: Genetik (zB NGS-„Skelettpanel“ Göttingen)
    - Elyte, Krea, Vit D, PTH, IGF-1, IGFBP-3, TSH, ft4, ft3, ZöliakieDx, etc.
  - o Anamnese:

CeSER SOP	Änderung	durch	Freigabe	durch	
ID: ACHONDRO	30.11.2023	Martin Munteanu	05.12.2023	Prof. C. Grasemann	Rev: 1
<b>SOP UK</b>				Seite 1 von 3	

## Standard Operating Procedure (SOP)

- Schmerzen oder Lähmungserscheinungen?
  - Hinweise auf Schlafapnoe (s.u.)
  - Hinweise auf Hörstörung?
- Röntgen linke Hand (Skeletalterbestimmung) jährlich
- MRT Schädel in einem Alter von 6 Monaten, spätestens zum Ende des 1. Lebensjahrs!
  - Nur bei Achondroplasia Foramen Magnum Score (AFMS) > 2  
→ jährliche Verlaufskontrollen, sonst Kontrolle mit 7 Jahren.
  - Relevante Stenose: Rücksprache / Vorstellung NC UK Mannheim (Dr. Kunkel)
- MRT Wirbelsäule bei deutlicher Kyphose 1 Jahr nach Erlernen des freien Laufens
- Vorstellung Kinderorthopädie 1x jährlich
  - Hilfsmittel
  - Ggfs. Korrektur je nach Varumdeformität
- Vorstellung HNO jährlich
- Schlaflabor / Polysomnographie bei Hinweisen auf Schlafapnoe:
  - Durch Eltern berichtete Atempausen &/oder Schnarchen während des Schlafs
  - Sekundäre Enuresis nocturna
  - Verzögertes morgendliches Erwachen / Gesteigerte Tagesmüdigkeit
  - Konzentrationsstörung, Depression, Abgeschlagenheit

### Therapie:

- In-lable Kleinwuchstherapie: Vosoritid (Voxzogo©) = modifiziertes CNP
- Hilfsmittel
- Ggfs. orthopädische Operation (z.B. OP von Deformitäten, Arm- / Beinverlängerung)
- Analgesie (belastungsabhängige Schmerzen)
- STIKO-Impfungen
- Anbindung an die Selbsthilfegruppe (zB BKMF)

### Vosoritid-Therapie:

- Mechanismus: Vosoritid führt über die Bindung an den NPR-B zu einer Inhibition der bei Achondroplasia vorliegenden Hemmung der Chondrozytenproliferation und -Differenzierung
- Zugelassen ab einem Alter von 4 Monaten zur 1x tgl. s.c. Injektion durch Pat. / Eltern
- Effekt: +1,4 cm/a Wachstum bei den meisten Patienten
- Nebenwirkung: Reaktionen im Bereich der Einstichstelle, art. Hypotonie
- Bei Verordnung:
  - BE (sofern noch nicht erfolgt) nach o.g. Standard
  - RR-Messung
  - Einschluss / Einverständniserklärung: CrescNet
  - Kurzfristige Wiedervorstellung zur ambulanten Schulung
    - 1. Gabe und kurze Nachbeobachtung in Ambulanz
    - Rücksprache Frau Tischer Firma Biomarin → Schulung
- Verlaufskontrollen (vor allem unter Vosoritid):
  - Körpermaße und Wachstumsgeschwindigkeit erheben → CrescNET
  - Fragebogen Quality of Life
  - Bei Kindern > 5 Jahren: 6MWT

CeSER SOP	Änderung	durch	Freigabe	durch	
ID: ACHONDRO	30.11.2023	Martin Munteanu	05.12.2023	Prof. C. Grasemann	Rev: 1
<b>SOP UK</b>				Seite 2 von 3	

**Standard Operating Procedure (SOP)**

- Röntgen linke Hand / Skelettalter 1x/Jahr
- Status Physiotherapie 1x/Jahr

Therapie der Komplikationen:

- Foramen-magnum-Stenose: NC-Dekompressions-OP (so früh wie möglich)
- Spinalkanalstenose: NC-Laminektomie (so früh wie möglich)
- Adipositas: Etablierte Therapie: Keine Daten zu GLP-1-Agonisten bei Achondroplasie
- Schlafapnoe: Nicht-invasive nächtliche Beatmung
- Hydrozephalus: GGfs. NC-Drittventrikulostomie

CeSER SOP	Änderung	durch	Freigabe	durch	
ID: ACHONDRO	30.11.2023	Martin Munteanu	05.12.2023	Prof. C. Grasemann	Rev: 1
<b>SOP UK</b>				Seite 3 von 3	