

2024

PROTOCOLO ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO



Índice

Equipo Elaborador del Protocolo	3
Metodología	4
Glosario	4
Introducción	5
Objetivos	5
Objetivo General	5
Objetivo Específico	5
Clasificación	6
1- Crecimiento excesivo prenatal	6
2- Crecimiento excesivo posnatal	6
3-Crecimiento excesivo segmentario	6
Abordaje de un paciente con sospecha de sobre crecimiento o falla del crecimiento	7
Síndromes de Hipercrecimiento	7
<input type="checkbox"/> Síndrome de Beckwith-Wiedemann y Hemihiperplasia	7
<input type="checkbox"/> Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel	8
<input type="checkbox"/> Síndrome de Sotos	9
<input type="checkbox"/> Síndrome del tejedor	9
<input type="checkbox"/> Síndrome de sobrecrecimiento relacionado con DNMT3A	9
<input type="checkbox"/> Síndrome de Perlman	9
<input type="checkbox"/> Síndrome de Proteus	10
<input type="checkbox"/> Homólogo de fosfatasa y tensina y síndrome del tumor hamartoma	10
<input type="checkbox"/> Sobrecrecimiento segmentario relacionado con PIK3CA	10
Diagnóstico	11
Síndromes que se caracterizan por falla del crecimiento	11
<input type="checkbox"/> El síndrome de Silver-Russell (SSR)	11
<input type="checkbox"/> Acondroplasia	13
Bibliografía	17
Flujogramas	29
Modificaciones	33
Firmas	33

Equipo Elaborador del Protocolo

Rosario Gueçaimburú (Médico Genetista)

Susana Vivas (Médico Neuropediatra)

Fernanda Rodriguez (Médico Pediatra)

Paola González (Licenciada en Enfermería)

Sonia Montaña (Licenciada en Enfermería)

Los participantes del presente protocolo se han capacitado en el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del Crecimiento.

Declaramos no recibir ningún tipo de financiamiento, ni tener conflicto de intereses con relación al presente trabajo.

Actualización:

Este protocolo fue confeccionado en el año 2024.

Se realizarán actualizaciones cada 2 años.

Metodología

Este protocolo se ha realizado mediante revisiones de la literatura científica que recogen el conocimiento actualizado sobre alteraciones del crecimiento. Estas revisiones se han realizado mediante la aplicación de estrategias de búsquedas en las bases de datos biomédicas y de medicina más importantes.

Glosario

ADN: Acido desoxirribonucleico

BWS: Beckwith-Wiedemann

CNV: Variaciones del número de copias

CRENADECER: Centro de Referencia Nacional en Defectos Congénitos y Enfermedades Raras

DE: Desvió Estándar

DNMT3A: ADN (citosina-5)-metiltransferasa 3^a

LGA: Grande para la edad gestacional

MCAP: Síndrome de megalencefalia-malformación capilar

Pc: Percentilo

PHTS: Síndrome tumoral de hamartoma

PI3K/AKT/mTOR: Fosfoinositido-3-quinasa/proteína quinasa B/diana de rapamicina en mamíferos

PTEN: Homólogo de fosfatasa y tensina

SGB: Síndrome Simpson-Golabi-Behmel

SSR: Síndrome de Silver-Russell

TSC1 o 2: Complejo de esclerosis tuberosa 1 o 2

Introducción

El crecimiento saludable se puede definir como una progresión de cambios en la altura, el peso y el perímetro cefálico y se prevé que siga curvas de crecimiento estandarizadas, que ponen de manifiesto el estado nutricional de un individuo. Desde el siglo XVIII se reconoce la importancia de las tablas de crecimiento, siendo actualmente una herramienta de diagnóstico y seguimiento, junto con las ecografías prenatales seriadas (definidas como cambios entre mediciones consecutivas del diámetro biparietal).

La altura final es el resultado de una compleja interacción entre factores de transcripción, hormonas y una gran variedad de células diana que dura unos 18 años.

Las alteraciones del crecimiento son los desvíos de la normalidad tanto en más como en menos (talla baja y talla alta) cuando se desvían de los percentiles 5 y 95.

Objetivos

Objetivo General

- Brindar recomendaciones basadas en la última evidencia que permitan detectar las alteraciones del crecimiento.

Objetivo Específico

- Fomentar una detección temprana y un enfoque inicial de las alteraciones del crecimiento.

Clasificación

El término *crecimiento excesivo* generaliza una estatura anormalmente alta y se utiliza para describir tres fenotipos:

1- Crecimiento excesivo prenatal

Este fenotipo incluye recién nacidos grandes para su edad gestacional (LGA), ya sean recién nacidos macrosómicos (>4000 g) o con longitud y peso mayor al percentil 97. Las consideraciones comunes incluyen diabetes materna (que no será tratada en este protocolo por tratarse de una condición multifactorial) y síndromes de sobrecrecimiento como el síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS).

2- Crecimiento excesivo posnatal

Este fenotipo incluye individuos que presentan un patrón de crecimiento acelerado que comienza típicamente en la niñez o la adolescencia. Las etiologías que serán consideradas en este protocolo serán síndrome de Marfan, homocistinuria, síndrome de Klinefelter y síndrome 47, XYY.

3-Crecimiento excesivo segmentario

El crecimiento excesivo segmentario es un fenotipo de crecimiento excesivo que se limita a una o unas pocas regiones del cuerpo como por ejemplo a un solo dedo, una extremidad completa, un lado de la cara o toda la cabeza (macrocefalia). Puede expresarse como un crecimiento asimétrico del tejido musculo esquelético, adiposo y/o cerebral junto con hiperplasia focal de los vasos capilares venosos o linfáticos y lesiones cutáneas suprayacentes. El crecimiento excesivo segmentario o en mosaico a menudo ocurre con mutaciones de sobre activación de la vía PI3K/AKT/mTOR (fosfoinositido-3-quinasa/proteína quinasa B/diana de rapamicina en mamíferos).

La desactivación de la mutación en los represores de la vía PI3K/AKT/mTOR, por ejemplo, la fosfatasa y el homólogo de tensina (PTEN) o el complejo de esclerosis tuberosa 1 o 2 (TSC1 o 2), también puede provocar un crecimiento excesivo segmentario. Se debe prestar atención específica a un aumento de Pc > 3 desviaciones estándar por encima de la media ($\geq 99,7\%$), lo cual es altamente sospechoso de síndrome de tumor de hamartoma. Los síndromes de sobrecrecimiento pueden estar asociados con desequilibrio hormonal, hipoglucemia potencialmente mortal (p. ej., SWB), convulsiones (síndrome de Sotos), retraso en el desarrollo (síndrome de Sotos, síndrome de Weaver) y una mayor susceptibilidad a la malignidad (tumor de Wilms, hepatoblastoma, etc.)

El término falla de crecimiento de causa genética que se trata en el CRENADECER incluye la Acondroplasia y el Síndrome de Silver Russell.

Abordaje de un paciente con sospecha de sobrecrecimiento o falla del crecimiento

No existe un algoritmo establecido para la evaluación del crecimiento.

Si se sospecha un síndrome genético, se deben ofrecer pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico. El análisis de genes sospechosos generalmente incluye la secuenciación de los genes de interés más el análisis de eliminación y duplicación de los genes, también conocidos como variaciones del número de copias (CNV). Las CNV pueden pasar desapercibidas mediante la secuenciación de genes, según la tecnología utilizada, y pueden alterar perjudicialmente la expresión y función de los genes. Tanto las variaciones de un solo nucleótido como la eliminación/duplicación deben analizarse para evaluar el crecimiento excesivo, ya sea de forma independiente o utilizando una tecnología que detecte ambas en un solo ensayo. El tejido que se analiza molecularmente con mayor frecuencia es la sangre, en la que se extrae ADN de los leucocitos circulantes, con la expectativa de que los cambios genéticos que conducen a un síndrome de sobrecrecimiento se encuentren en un gameto (pre-cigoto) y, por lo tanto, se expresen de manera uniforme.

Los cambios genéticos que se producen en una célula madre del feto post-cigoto afectan sólo a los tejidos que se desarrollan a partir de esa célula, un fenómeno denominado mosaicismo, y sólo esos tejidos albergarán el cambio genético. El mosaicismo se analiza más adelante en la sección de crecimiento excesivo segmentario, donde es más común; sin embargo, también puede ocurrir en casos de sobrecrecimiento constitucional (p. ej., en BWS) y, por lo tanto, puede complicar las pruebas moleculares “tradicionales”.

Las pruebas moleculares incluyen la secuenciación de genes de interés, análisis de CNV y cambios epigenéticos (metilación anormal del ADN), como se analiza a continuación.

Síndromes de Hipercrecimiento

- Síndrome de Beckwith-Wiedemann y Hemihiperplasia

El espectro de Beckwith-Wiedemann (SBW; OMIM 130650) es el síndrome de sobrecrecimiento genético más común, con una prevalencia estimada de 1/10.340.

Se manifiesta clásicamente con hipoglucemia neonatal, macroglosia, onfalocela y/o visceromegalia. Es común tener antecedentes prenatales positivos para polihidramnios y prematuridad. Otras características incluyen exoftalmos, pliegues inclinados en el

trago y hoyos en la hélice posterior, diástasis de rectos, nevo flammeus facial, hernia inguinal o umbilical, hiperplasia de la corteza suprarrenal y, ocasionalmente, defecto cardíaco congénito.

Los individuos afectados suelen nacer macrosómicos y desarrollan un crecimiento rápido desde el nacimiento o antes del primer año de vida. Las mesetas de crecimiento lineal acelerado alrededor de los 8 años de edad con una altura final en el rango del 50 al 90% para la mayoría de los individuos. La hemihiperplasia que afecta una extremidad o la cara ocurre en aproximadamente el 25% de los individuos con SBW.

No existe consenso para la definición de este síndrome. Actualmente se ve como un espectro definido por tres entidades:

- SBW clásico: caracterizado por macroglosia, defectos de la pared abdominal anterior y crecimiento excesivo prenatal y posnatal
- Crecimiento excesivo lateralizado aislado (hemihiperplasia previamente aislada)
- SBW atípico: los pacientes exhiben la anomalía genética asociada con BWS, pero no encajan clínicamente en los dos anteriores.

La importancia del diagnóstico genético específico radica en la evaluación del riesgo de recurrencia en las familias. Las anomalías de la metilación en ausencia de pequeñas deleciones/duplicaciones se asocian con casos esporádicos de SBW y el riesgo de recurrencia se estima en <1%, mientras que la mutación CDKN1C conlleva una recurrencia del 50% (heredado como rasgo autosómico dominante por transmisión materna).

- Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel

El síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SGB) (OMIM 312870) es un síndrome de sobre crecimiento prenatal y posnatal ligado al cromosoma X asociado con rasgos dismórficos característicos. Afecta principalmente a hombres y se asocia con variantes de pérdida de función en el proteoglicano modulador del crecimiento, GPC3 en Xq26.2. Los individuos afectados suelen presentar un aumento en todos los parámetros de crecimiento (>97% en longitud, peso y perímetro cefálico). La macrocefalia se reporta en el 70% de los casos; otras características comunes incluyen hipertelorismo ocular con nariz ancha y respingona, macroglosia y macrostomía, pezones supernumerarios, pectus excavatum e hipotonía. Las características menos comunes incluyen defecto cardíaco congénito (observado en aproximadamente 36%), polidactilia con hipoplasia ungueal, mal oclusión dental, anomalías costales, labio hendido o paladar hendido (observado en aproximadamente 13%), visceromegalia, hernia umbilical y anomalías genitourinarias (criptorquidia, disgenesia gonadal).

- Síndrome de Sotos

El síndrome de Sotos (OMIM 117550), anteriormente denominado gigantismo cerebral, es un síndrome de sobre crecimiento caracterizado por una tríada de sobrecrecimiento (aumento de altura, macrosomía y macrocefalia), rasgos faciales característicos y problemas de aprendizaje y discapacidades intelectuales.

- Síndrome del tejedor

El síndrome de Weaver (OMIM 277590) es un síndrome de crecimiento acelerado definido por aumento de altura y peso (>2DE), edad ósea avanzada, frente ancha con occipucio plano, exceso de piel flácida, camptodactilia y grado variable de discapacidad intelectual (observado en el 80% de los pacientes).

- Síndrome de sobrecrecimiento relacionado con DNMT3A

Otro síndrome de sobrecrecimiento y discapacidad intelectual autosómico dominante, similar a los síndromes de Sotos y Weaver, es un síndrome de sobrecrecimiento relacionado con DNMT3A, también conocido como síndrome de Tatton-Brown-Rahman (OMIM 615879) que es causado por variantes patogénicas en la ADN metiltransferasa 3A.

Las manifestaciones clínicas incluyen características de macrocefalia observadas al nacer, hiperlaxitud articular, escoliosis, hipotonía y convulsiones. El dimorfismo facial incluye cara redonda, cejas rectas y espesas e incisivos superiores prominentes.

- Síndrome de Perlman

El síndrome de Perlman (OMIM 267000) es un síndrome caracterizado por macrosomía, macrocefalia, facies redonda, hipotonía y visceromegalia. La visceromegalia afecta con mayor frecuencia a los riñones (nefromegalia) o al hígado (hepatomegalia), pero también puede afectar al corazón, el bazo y las células de los islotes pancreáticos. La nefromegalia, que se observa en el 80 al 100% de los individuos afectados, suele ir acompañada de nefroblastomatosis, un hallazgo característico del síndrome de Perlman, que predispone al tumor de Wilms, observado en aproximadamente un tercio de los pacientes. Otros hallazgos comunes son criptorquidia y hernias inguinales.

- Síndrome de Proteus

El síndrome de Proteus (OMIM 176920) es un síndrome complejo con presentación variable que consiste en sobrecrecimiento segmentario progresivo de pies y/o manos, nevos de tejido conectivo cutáneo e hiperostosis craneal.

- Homólogo de fosfatasa y tensina y síndrome del tumor hamartoma

Homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), el síndrome tumoral de hamartoma (PHTS) es un trastorno que abarca tres síndromes clínicos aparentemente distintos: el síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y el síndrome similar a Proteus.

- Sobrecrecimiento segmentario relacionado con PIK3CA

El fenotipo es el de un crecimiento excesivo de tejido segmentario, desfigurante y asimétrico; su gravedad depende del nivel de mosaicismo. Se reconocen dos síndromes PIK3CA. El primero es CLOVES (sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliosis/síndrome esquelético y espinal) y el segundo es el síndrome de megalencefalia-malformación capilar (MCAP).

Los síndromes de sobrecrecimiento son un grupo heterogéneo de trastornos con superposición clínica y rasgos clínicos específicos que permiten distinguirlos.

La mayoría de los síndromes de sobrecrecimiento son causados por anomalías en factores implicados en el control de la proliferación celular o en el control de marcadores epigenéticos.

Los avances de la última década han permitido la identificación de defectos moleculares en mosaico en tejidos hiperplásicos de pacientes con sobrecrecimiento segmentario, particularmente en la vía PI3K-AKT.

Generalmente se informa un mayor riesgo de tumores en pacientes con síndromes de sobrecrecimiento.

Se necesitan programas de detección de tumores específicos de síndromes sobre la base de reuniones de consenso internacional.

Las estrategias de exploración molecular deben basarse en una descripción clínica precisa, ya que los defectos moleculares pueden ser genéticos (mutaciones), citogenéticos (grandes reordenamientos) o epigenéticos.

Diagnóstico

Ante la sospecha clínica, la especialidad de medicina genética solicitará estudios para establecer el diagnóstico etiopatogénico.

Se trata de síndromes poco frecuentes que requieren control, asesoramiento y eventual tratamiento por equipo multidisciplinario con experiencia en dichas condiciones.

Síndromes que se caracterizan por falla del crecimiento

- El síndrome de Silver-Russell (SSR)

Es un trastorno genéticamente heterogéneo; el diagnóstico clínico requiere el cumplimiento de criterios clínicos específicos descritos en el sistema de puntuación clínica de Netchine-Harbison (NH-CSS). Este sistema de puntuación ha sido aceptado como método para identificar a aquellas personas que deberían someterse a una evaluación adicional para el diagnóstico de SSR.

Hallazgos sugerentes

Se debe sospechar el síndrome de Silver-Russell (SSR) en personas que cumplen con los criterios clínicos del NH-CSS:

- Pequeño para la edad gestacional (peso y/o longitud al nacer ≥ 2 DE por debajo de la media para la edad gestacional)
- Fallo de crecimiento posnatal (longitud/altura ≥ 2 DE por debajo de la media a los 24 meses)
- Macrocefalia relativa al nacer (circunferencia de la cabeza $> 1,5$ DE por encima del peso y/o longitud al nacer)
- Frente protuberante o prominente (la frente se proyecta más allá del plano facial en una vista lateral cuando era un niño pequeño [1 a 3 años])
- Asimetría corporal (discrepancia en la longitud de las extremidades $\geq 0,5$ cm, o $< 0,5$ cm con ≥ 2 DE o de otras partes del cuerpo asimétricas)
- Dificultades en la alimentación o índice de masa corporal ≤ 2 DE a los 24 meses o uso actual de una sonda de alimentación o ciproheptadina para estimular el apetito.

Las personas con SSR suelen tener hallazgos clínicos adicionales de apoyo, que incluyen los siguientes:

- Cierre retrasado de la fontanela anterior
- Cara triangular
- Micrognathia
- Abarrotamiento dental
- Esquinas de la boca volteadas hacia abajo
- Voz alta
- Disminución de la masa muscular
- Hoyuelos en los hombros
- Articulaciones hipoplásicas de los codos
- Clinodactilia y/o braquidactilia de quinto dedo
- Escoliosis
- Sudoración excesiva
- Hipoglucemia en ayunas
- Retraso del habla
- Retraso del motor
- Anomalías genitourinarias

Las directrices de monitoreo de los niños con SSR se han descrito bien en la declaración de consenso internacional para el diagnóstico y el manejo del SSR.

Los siguientes son apropiados:

- Monitoreo del crecimiento con especial atención a la velocidad de crecimiento y el aumento de peso excesivo
- El monitoreo de las cetonas en la orina y la glucosa en sangre para la hipoglucemia cetótica.
- En cada visita de control con equipo multidisciplinario, en la primera infancia, se deberá realizar examen y medición de la discrepancia en la longitud de las extremidades.
- Examen de presencia de escoliosis en cada visita.
- Monitoreo de la adrenarquia temprana y el inicio temprano de la pubertad central debido al riesgo de un rápido avance de la edad ósea y una reducción de la altura final a pesar de un largo curso de terapia con GH.
- Seguimiento cercano de los retrasos en el desarrollo, especialmente el desarrollo motor y del habla y del lenguaje.

Dentro de las displasias esqueléticas haremos referencia por frecuencia y por contar en la actualidad con tratamiento, a la acondroplasia.

- **Acondroplasia**

Es la causa más frecuente de falla del crecimiento desproporcionado. Tanto las características clínicas como las radiológicas han sido bien definidas, aunque no se han publicado algoritmos de diagnóstico formales.

Hallazgos sugerentes

El diagnóstico de acondroplasia **debe sospecharse en el recién nacido** con acortamiento proximal de los brazos, macrocefalia, tórax estrecho y dedos cortos. Cuando hay sospecha clínica, las características radiográficas pueden confirmar el diagnóstico. Las radiografías neonatales mostrarán, por ejemplo, la acetabula horizontal, la muesca sacrosciática estrecha, la radiolucencia proximal de los fémures, la anomalía metafiseal generalizada y la disminución caudalmente de la distancia interpedicular.

Características que se pueden ver a cualquier edad

- De estatura baja y desproporcionada
- Macrocefalia con abombamiento frontal
- Retrusión de la cara media y puente nasal deprimido
- Acortamiento rizomélico (proximal) de los brazos con pliegues cutáneos redundantes en las extremidades
- Limitación de la extensión del codo
- Braquidactilia
- Configuración del tridente de las manos
- Genu varum
- Cifosis toráco lumbar
- Lordosis lumbar exagerada, que se desarrolla cuando comienza a caminar

Hallazgos radiográficos

- Huesos tubulares cortos y robustos
- Reducción de la distancia interpedicular de la columna caudal
- Acetabula horizontal
- Estrecha muesca sacro ciática
- Radiolucencia proximal femoral
- Cambios metafisales leves y generalizados

El diagnóstico es clínico y puede confirmarse genéticamente.

Las recomendaciones para la vigilancia se incorporan a las directrices de la Academia Americana de Pediatría.

Crecimiento. Supervisar la altura y el peso en cada contacto con equipo multidisciplinario utilizando curvas de crecimiento estandarizadas para la acondroplasia.

Desarrollo. La detección de los hitos del desarrollo durante la lactancia y la primera infancia debe realizarse y compararse con los específicos de la acondroplasia. Se debe prestar especial atención al desarrollo del lenguaje motor y expresivo. Se recomienda la evaluación del habla como parte de la evaluación del desarrollo en cada visita de genética clínica y de niños.

Crecimiento de la cabeza y riesgo de hidrocefalia. Se sugiere realizar una neuroimagen basal completa del cerebro en la infancia.

La circunferencia de la cabeza debe medirse en cada contacto con el médico hasta alrededor de los seis años, dado que el cierre de la sutura se retrasa notablemente (como lo demuestra el cierre de la fontanela anterior tan tarde como a la edad de 5-6 años).

Unión craneo cervical. Todos los pacientes deben someterse a una neuroimagen de la unión cráneo cervical tan pronto como sea posible después del diagnóstico.

La polisomnografía nocturna también debe completarse lo antes posible después del diagnóstico inicial en la infancia.

El examen neurológico, incluido el monitoreo de signos de mielopatía cervical, como hipotonía persistente, hiperreflexia, clonus y asimetrías, debe incorporarse a cada examen físico en la lactancia y la infancia.

Apnea obstructiva del sueño. Se debe investigar con respecto a los siguientes signos y síntomas de la respiración desordenada durante el sueño:

- Despertar por la mañana difícil
- Somnolencia excesiva durante el día
- Pausas respiratorias durante el sueño
- Ronquidos fuertes
- Paradas glotales o jadeando
- Suspiros fuertes mientras duerme
- Mala concentración durante el día
- Irritabilidad, fatiga, depresión

Si surgen características preocupantes nocturnas o diurnas, la polisomnografía debe repetirse.

Oídos y audición. Además de la detección del recién nacido, cada paciente debe tener una evaluación audiométrica por edad todos los años.

Cifosis. La columna vertebral debe ser evaluada clínicamente cada seis meses. Si la cifosis grave parece estar desarrollándose.

Estenosis espinal. Debido a que los adultos con acondroplasia tienen un mayor riesgo de estenosis espinal, se justifica una historia clínica y un examen neurológico cada vez que se desarrollen nuevos signos o síntomas, o al menos cada tres a cinco años.

Adaptación a la diferencia. La consulta sobre el ajuste social debe ser parte de cada contacto con el médico de referencia. Fomentar la independencia.

Evaluación de especialidades. La atención paralela con un genetista u otro profesional con experiencia debe realizarse en los lactantes y los niños pequeños cada seis meses, los niños anualmente y los adolescentes cada uno o dos años.

Neurofibromatosis

Es una condición que puede compartir características de sobrecreciendo (macrocefalia) y falla del crecimiento en estatura.

- Se debe sospechar neurofibromatosis 1 (NF1) en personas que tengan cualquiera de las siguientes características clínicas:
 - Seis o más máculas color café con leche > 5 mm de diámetro en individuos prepúberes y > 15 mm de diámetro en individuos post puberales.
 - Pecas en las regiones axilares o inguinales.
 - Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme (Glioma de vía óptica)
 - Dos o más nódulos de Lisch identificados mediante examen con lámpara de hendidura o dos o más anomalías coroideas (nódulos brillantes y parcheados obtenidos mediante tomografía de coherencia óptica/imagen de reflectancia en el infrarrojo cercano)
 - Una lesión ósea distintiva como displasia del esfenoides, curvatura antero lateral de la tibia o Pseudo artrosis de un hueso largo.
 - Un padre que cumple con los criterios de diagnóstico de NF1.
 - Una variante patogénica de la línea germinal NF1.

Las personas con NF1 tienden a tener una altura inferior al promedio y una circunferencia de la cabeza superior al promedio para la edad [Zessis et al 2018]. Sin embargo, muy pocos individuos con NF1 tienen una altura de más de 3 DE por debajo de la media o una circunferencia de la cabeza de más de 4 DE por encima de la media.

Por el contrario, los individuos con deleciones de NF1 en todo el gen presentan un crecimiento excesivo (especialmente en altura) entre los dos y los seis años de edad. Las características clínicas de algunos de estos individuos se parecen a las del síndrome de Weaver.

El desarrollo puberal suele ser normal, aunque se produce una disminución de la velocidad de crecimiento puberal tanto en niñas como en niños. Sin embargo, el retraso de la pubertad es común, y también puede ocurrir pubertad precoz y/o exceso de hormona del crecimiento en niños con NF1, especialmente en aquellos con tumores del quiasma óptico.

Bibliografía

1. Viridis et al 2003], y también puede ocurrir pubertad precoz y/o exceso de hormona del crecimiento en niños con NF1, especialmente en aquellos con tumores del quiasma óptico
2. Mussa, A. et al. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 24, 183–190 (2016).
3. Burton, G. J. & Jauniaux, E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 218, S745–S761 (2018).
4. Buchanan, T. A., Xiang, A. H. & Page, K. A. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 639–649 (2012).
5. Tatton-Brown, K. et al. Mutations in epigenetic regulation genes are a major cause of overgrowth with intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet.* 100, 725–736 (2017).
6. Matsuoka, S. et al. p57KIP2, a structurally distinct member of the p21CIP1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene. *Genes Dev.* 9, 650–662 (1995).
7. Stampone, E. et al. Genetic and epigenetic control of CDKN1C expression: importance in cell commitment and differentiation, tissue homeostasis and human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 19, E1055 (2018).
8. Giabicani, E., Netchine, I. & Brioude, F. New clinical and molecular insights into Silver-Russell syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.* 28, 529–535 (2016).
9. Arboleda, V. A. et al. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGE syndrome. *Nat. Genet.* 44, 788–792 (2012).
10. Eggermann, T. et al. Prenatal molecular testing for Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes:
11. a challenge for molecular analysis and genetic counseling. *Eur. J. Hum. Genet.* 24, 784–793 (2016).
12. Abi Habib, W. et al. Genetic disruption of the oncogenic HMGA2-PLAG1-IGF2 pathway causes fetal growth restriction. *Genet. Med.* 20, 250–258 (2018).
13. Cheung, M. & Testa, J. R. Diverse mechanisms of AKT pathway activation in human malignancy. *Curr. Cancer Drug Targets* 13, 234–244 (2013).
14. Baron, J. et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 735–746 (2015).
15. Trivellin, G. et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N. Engl. J. Med.* 371, 2363–2374 (2014).
16. Ben Harouch, S., Klar, A. & Falik Zaccari, T. C. INSR-related severe syndromic insulin resistance. *GeneReviews* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476444> (updated 25 Jan 2018).
17. Temple, I. K. & Mackay, D. J. G. Diabetes mellitus, 6q24-related transient neonatal. *GeneReviews* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1534> (updated 13 Sep 2018).
18. Nessa, A., Rahman, S. A. & Hussain, K. Hyperinsulinemic hypoglycemia - the molecular mechanisms. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 7, 29 (2016).
19. Albuquerque, D., Stice, E., Rodriguez-Lopez, R., Manco, L. & Nobrega, C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol. Genet. Genomics* 290, 1191–1221 (2015).
20. Kalish, J. M. et al. Nomenclature and definition in asymmetric regional body overgrowth. *Am. J. Med. Genet. A* 173, 1735–1738 (2017).
21. Beckwith, J. B. in *Annual Meeting of Western Society of Pediatric Research (WSPR, Los Angeles, California, 1963)*.
22. Wiedemann, H. R. The EMG-syndrome: exomphalos, macroglossia, gigantism and disturbed carbohydrate metabolism [German]. *Z. Kinderheilkd* 106, 171–185 (1969).

23. Shuman, C., Beckwith, J. B. & Weksberg, R. Beckwith-Wiedemann syndrome. GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394> (updated 11 Aug 2016).
24. Romanelli, V. et al. CDKN1C mutations in HELLP/ preeclamptic mothers of Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS) patients. *Placenta* 30, 551–554 (2009).
25. Brioude, F. et al. CDKN1C mutation affecting the PCNA-binding domain as a cause of familial Russell Silver syndrome. *J. Med. Genet.* 50, 823–830 (2013).
26. Brioude, F. et al. Expert consensus document: clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14, 229–249 (2018).
27. Eggermann, T. et al. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clin. Epigenetics* 7, 123 (2015).
28. Heide, S. et al. Chromosomal rearrangements in the 11p15 imprinted region: 17 new 11p15.5 duplications with associated phenotypes and putative functional consequences. *J. Med. Genet.* 55, 205–213 (2018).
31. Kalish, J. M. et al. Clinical features of three girls with mosaic genome-wide paternal uniparental isodisomy. *Am. J. Med. Genet. A* 161A, 1929–1939 (2013).
32. Eggermann, T. et al. Clinical utility gene card for: Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 22, 435 (2014).
33. Poole, R. L. et al. Beckwith-Wiedemann syndrome caused by maternally inherited mutation of an OCT- binding motif in the IGF2/H19-imprinting control region, ICR1. *Eur. J. Hum. Genet.* 20, 240–243 (2012).
34. Abi Habib, W. et al. Extensive investigation of the IGF2/H19 imprinting control region reveals novel OCT4/SOX2 binding site defects associated with specific methylation patterns in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 23, 5763–5773 (2014).
35. Kagan, K. O. et al. Novel fetal and maternal sonographic findings in confirmed cases of Beckwith- Wiedemann syndrome. *Prenat. Diagn.* 35, 394–399 (2015).
36. Azzi, S. et al. Complex tissue-specific epigenotypes in Russell-Silver Syndrome associated with 11p15 ICR1 hypomethylation. *Hum. Mutat.* 35, 1211–1220 (2014).
37. Wakeling, E. L. et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat. Rev. Endocrinol.* 13, 105–124 (2017).
38. Geoffron, S. et al. Chromosome 14q32.2 imprinted region disruption as an alternative molecular diagnosis of Silver-Russell syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 103, 2436–2446 (2018).
39. Mackay, D. J. et al. Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57. *Nat. Genet.* 40, 949–951 (2008).

Bibliografía Síndrome de Silver Russell:

40. Bullman H, Lever M, Robinson DO, Mackay DJ, Holder SE, Wakeling EL. Mosaic maternal uniparental disomy of chromosome 11 in a patient with Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2008; 45:396–9. [PubMed]
41. Carrera IA, de Zaldívar MS, Martín R, Begemann M, Soellner L, Eggermann T. Microdeletions of the 7q32.2 imprinted region are associated with Silver-Russell syndrome features. *Am J Med Genet A.* 2016; 170:743–9. [PubMed]
42. Chantot-Bastaraud S, Stratmann S, Brioude F, Begemann M, Elbracht M, Graul-Neumann L, Harbison M, Netchine I, Eggermann T. Formation of upd (7) mat by trisomic rescue: SNP array typing provides new insights in chromosomal nondisjunction. *Mol Cytogenet.* 2017;10:28. [PMC free article] [PubMed]

43. Courtens W, Vermeulen S, Wuyts W, Messiaen L, Wauters J, Nuytinck L, Peeters N, Storm K, Speleman F, Nöthen MM. An interstitial deletion of chromosome 7 at band q21: a case report and review. *Am J Med Genet A*. 2005;134A:12–23. [PubMed]
44. Dahlgren J, Wikland KA, et al. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res*. 2005; 57:216–22. [PubMed]
45. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature*. 1990; 345:78–80. [PubMed]
46. Eggermann T. Segmental maternal UPD(7q) in Silver-Russell syndrome. *Clin Genet*. 2008; 74:486–9. [PubMed]
47. Eggermann T, Brioude F, Russo S, Lombardi MP, Bliiek J, Maher ER, Larizza L, Prawitt D, Netchine I, Gonzales M, Grønsvov K, Tümer Z, Monk D, Mannens M, Chrzanowska K, Walasek MK, Begemann M, Soellner L, Eggermann K, Tenorio J, Nevado J, Moore GE, Mackay DJ, Temple K, Gillessen-Kaesbach G, Ogata T, Weksberg R, Algar E, Lapunzina P. Prenatal molecular testing for Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes: a challenge for molecular analysis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:784–93. [PMC free article] [PubMed]
48. Eggermann T, Buiting K, Temple IK. Clinical utility gene card for: Silver-Russell syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2011;19. [PMC free article] [PubMed]
49. Eggermann T, Gonzalez D, Spengler S, Arslan-Kirchner M, Binder G, Schonherr N. Broad clinical spectrum Silver-Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics*. 2009;123: e929–31. [PubMed]
50. Eggermann T, Meyer E, Obermann C, Heil I, Schüler H, Ranke MB, Eggermann K, Wollmann HA. Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver-Russell syndrome? *J Med Genet*. 2005;42: e26. [PMC free article] [PubMed]
51. Eggermann T, Spengler S, Begemann M, Binder G, Buiting K, Albrecht B, Spranger S. Deletion of the paternal allele of the imprinted MEST/PEG1 region in a patient with Silver-Russell syndrome features. *Clin Genet*. 2012; 81:298–300. [PubMed]
52. Fisher AM, Thomas NS, Cockwell A, Stecko O, Kerr B, Temple IK, Clayton P. Duplications of chromosome 11p15 of maternal origin result in a phenotype that includes growth retardation. *Hum Genet*. 2002; 111:290–6. [PubMed]
53. Fitzpatrick GV, Soloway PD, Higgins MJ. Regional loss of imprinting and growth deficiency in mice with a targeted deletion of KvDMR1. *Nat Genet*. 2002; 32:426–31. [PubMed]
54. Flori E, Girodon E, Samama B, Becmeur F, Viville B, Girard-Lemaire F, Doray B, Schluth C, Marcellin L, Boehm N, Goossens M, Pingault V. Trisomy 7 mosaicism, maternal uniparental heterodisomy 7 and Hirschsprung's disease in a child with Silver-Russell syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2005; 13:1013–8. [PubMed]
55. Font-Montgomery E, Stone KM, Weaver DD, Vance GH, Das S, Thurston VC. Clinical outcome and follow-up of the first reported case of Russell-Silver syndrome with the unique combination of maternal uniparental heterodisomy 7 and mosaic trisomy 7. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005; 73:577–82. [PubMed]
56. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8: e60105. [PMC free article] [PubMed]
57. Geoffron S, Abi Habib W, Chantot-Bastaraud S, Dubern B, Steunou V, Azzi S, Afenjar A, Busa T, Pinheiro Canton A, Chalouhi C, Dufourg MN, Esteva B, Fradin M, Geneviève D, Heide S, Isidor B, Linglart A, Morice Picard F, Naud-Saudreau C, Oliver Petit I, Philip N, Pienkowski C, Rio M, Rossignol S, Tauber M, Thevenon J, Vu-Hong TA, Harbison MD, Salem J, Brioude F, Netchine I, Giabicani E. Chromosome 14q32.2 imprinted region disruption as an alternative molecular

- diagnosis of Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103:2436–46. [PubMed]
58. Ghanim M, Rossignol S, Delobel B, Irving M, Miller O, Devisme L, Plennevaux JL, Lucidarme-Rossi S, Manouvrier S, Salah A, Chivu O, Netchine I, Vincent-Delorme C. Possible association between complex congenital heart defects and 11p15 hypomethylation in three patients with severe Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:572–7. [PubMed]
 59. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, Danton F, Thibaud N, Le Merrer M, Burglen L, Bertrand AM, Netchine I, Le Bouc Y. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet.* 2005; 37:1003–7. [PubMed]
 60. Goldman V, McCoy TH, Harbison MD, Fragomen AT, Rozbruch SR. Limb lengthening in children with Russell-Silver syndrome: a comparison to other etiologies. *J Child Orthop.* 2013; 7:151–6. [PMC free article] [PubMed]
 61. Graham JM, Hoehn H, Lin MS, Smith DW. Diploid-triploid mixoploidy: clinical and cytogenetic aspects. *Pediatrics.* 1981; 68:23–8. [PubMed]
 62. Grote L, Myers M, Lovell A, Saal H, Sund KL. Variable approaches to genetic counseling for microarray regions of homozygosity associated with parental relatedness. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:87–98. [PubMed]
 63. Hannula K, Lipsanen-Nyman M, Kontiokari T, Kere J. A narrow segment of maternal uniparental disomy of chromosome 7q31-qter in Silver-Russell syndrome delimits a candidate gene region. *Am J Hum Genet.* 2001; 68:247–53. [PMC free article] [PubMed]
 64. Heide S, Chantot-Bastaraud S, Keren B, Harbison MD, Azzi S, Rossignol S, Michot C, Lackmy-Port Lys M, Demeer B, Heinrichs C, Newfield RS, Sarda P, Van Maldergem L, Trifard V, Giabicani E, Siffroi JP, Le Bouc Y, Netchine I, Brioude F. Chromosomal rearrangements in the 11p15 imprinted region: 17 new 11p15.5 duplications with associated phenotypes and putative functional consequences. *J Med Genet.* 2018; 55:205–13. [PubMed]
 65. Hodge N, Evans CA, Simmons KE, Fadavi S, Viana G. Occlusal Characteristics of Individuals with Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Russell-Silver Syndrome. *J Dent Child (Chic).* 2015; 82:135–40. [PubMed]
 66. Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJ, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. *J Med Genet.* 2014; 51:495–501. [PubMed]
 67. Jensen RB, Thankamony A, O'Connell SM, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, Söder O, Roche E, Hoey H, Dunger DB, Juul A. A randomised controlled trial evaluating IGF1 titration in contrast to current GH dosing strategies in children born small for gestational age: The North European Small-for-Gestational-Age Study. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171:509–18. [PubMed]
 68. Joyce CA, Sharp A, Walker JM, Bullman H, Temple IK. Duplication of 7p12.1-p13, including GRB10 and IGFBP1, in a mother and daughter with features of Silver-Russell syndrome. *Hum Genet.* 1999; 105:273–80. [PubMed]
 69. Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, Ogata T. Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD (14) pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome). *Eur J Hum Genet.* 2015; 23:1488–98. [PMC free article] [PubMed]
 70. Keren B, Chantot-Bastaraud S, Brioude F, Mach C, Fonteneau E, Azzi S, Depienne C, Brice A, Netchine I, Le Bouc Y, Siffroi JP, Rossignol S. SNP arrays in Beckwith-Wiedemann syndrome: an improved diagnostic strategy. *Eur J Med Genet.* 2013; 56:546–50. [PubMed]
 71. Kim Y, Kim SS, Kim G, Park S, Park IS, Yoo HW. Detection of maternal uniparental disomy at the two imprinted genes on chromosome 7, GRB10 and PEG1/MEST, in a Silver-Russell syndrome patient using methylation-specific PCR assays. *Clin Genet.* 2005; 67:267–9. [PubMed]

72. Lemoine A, Harbison MD, Salem J, Tounian P, Netchine I, Dubern B. Effect of Cyproheptadine on Weight and Growth Velocity in Children with Silver-Russell Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66:306–11. [PubMed]
73. Luk HM, Ivan Lo FM, Sano S, Matsubara K, Nakamura A, Ogata T, Kagami M. Silver-Russell syndrome in a patient with somatic mosaicism for upd (11) mat identified by buccal cell analysis. *Am J Med Genet A.* 2016a; 170:1938–41. [PMC free article] [PubMed]
74. Luk HM, Yeung KS, Wong WL, Chung BH, Tong TM, Lo IF. Silver-Russell syndrome in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2016b; 22:526–33. [PubMed]
75. Marsaud C, Rossignol S, Tounian P, Netchine I, Dubern B. Prevalence and management of gastrointestinal manifestations in Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child.* 2015; 100:353–8. [PubMed]
76. Martin RA, Grange DK, Zehnbauer B, Debunk MR. LIT1 and H19 methylation defects in isolated hemihyperplasia. *Am J Med Genet A.* 2005;134A:129–31. [PubMed]
77. Monk D, Wakeling EL, Proud V, Hitchens M, Abu-AMERCO SN, Stanter P, Preece MA, Moore GE. Duplication of 7p11.2-p13, including GRB10. In Silver-Russell syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000; 66:36–46. [PMC free article] [PubMed]
78. Moore GE, Abu-Amero S, Wakeling E, Hitchens M, Monk D, Stanier P, Preece M. The search for the gene for Silver-Russell syndrome. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88:42–8. [PubMed]
79. Netchine I, Rossignol S, Dufourg MN, Azzi S, Rousseau A, Perin L, Houang M, Steunou V, Esteva B, Thibaud N, Demay MC, Danton F, Petriczko E, Bertrand AM, Heinrichs C, Carel JC, Loeuille GA, Pinto G, Jacquemont ML, Gicquel C, Cabrol S, Le Bouc Y. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3148–54. [PubMed]
80. Ocaranza P, Golekoh MC, Andrew SF, Goo MH, Kaplowitz P, Saal H, Rosenfeld RG, Dauber A, Cassola F, Backeljauw PF, Hwa V. Expanding genetic and functional diagnoses of IGF1R haploinsufficiencies. *Horm Res Paediatr.* 2017; 87:412–22. [PMC free article] [PubMed]
81. Orbak Z, Orbak R, Kara C, Kavrut F. Differences in dental and bone maturation in regions with or without hemihypertrophy in two patients with Russell-Silver syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18:701–10. [PubMed]
82. Paganini L, Carlessi N, Fontana L, Silipigni R, Motta S, Fiori S, Gueneri S, Lalatta F, Cereda A, Sirchia S, Miozzo M, Tabano S. Beckwith-Wiedemann syndrome prenatal diagnosis by methylation analysis in chorionic villi. *Epigenetics.* 2015;10:643–9. [PMC free article] [PubMed]
83. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet.* 1999; 36:837–42. [PMC free article] [PubMed]
84. Reboul MP, Tadonnet O, Biteau N, Belet-de Putter C, Rebouissoux L, Moradkhani K, Vu PY, Saura R, Arveiler B, Lacombe D, Taine L, Iron A. Mosaic maternal uniparental isodisomy for chromosome 7q21-qter. *Clin Genet.* 2006; 70:207–13. [PubMed]
85. Rizzo V, Traggiai C, Stanhope R. Growth hormone treatment does not alter lower limb asymmetry in children with Russell-Silver syndrome. *Horm Res.* 2001; 56:114–6. [PubMed]
86. Saal HM, Pagon RA, Pepin MG. Reevaluation of Russell-Silver syndrome. *J Pediatr.* 1985; 107:733–7. [PubMed]
87. Sachwitz J, Strobl-Wildemann G, Fekete G, Ambrozaitytė L, Kučinskis V, Soellner L, Begemann M, Eggermann T. Examinations of maternal uniparental disomy and epimutations for chromosomes 6, 14, 16 and 20 in Silver-Russell syndrome-like phenotypes. *BMC Med Genet.* 2016;17:20. [PMC free article] [PubMed]

88. Schönherr N, Meyer E, Roos A, Schmidt A, Wollmann HA, Eggermann T. The centromeric 11p15 imprinting centre is also involved in Silver Russell syndrome. *J Med Genet.* 2007; 44:59–63. [PMC free article] [PubMed]
89. Scott RH, Douglas J, Baskcomb L, Huxter N, Barker K, Hanks S, Craft A, Gerrard M, Kohler JA, Levitt GA, Picton S, Pizer B, Ronghe MD, Williams D, Cook JA, Pujol P, Maher ER, Birch JM, Stiller CA, Pritchard-Jones K, Rahman N, et al. Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet.* 2008; 40:1329–34. [PubMed]
90. Shuman C, Steele L, Fei YL, Ray PN, Zackai E, Parisi M, Squire J, Weksberg R. Paternal uniparental disomy of 11p15 is associated with isolated hemihyperplasia and expands Beckwith-Wiedemann syndrome spectrum. *Am J Hum Genet.* 2002;71 Suppl:477.
91. Smeets CC, Zandwijken GR, Renes JS, Hokken-Koelega AC. Long-term results of GH treatment in Silver-Russell syndrome (SRS): do they benefit the same as non-SRS short-SGA? *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:2105–12. [PubMed]
92. Stanhope R, Albanese A, Azcona C. Growth hormone treatment of Russell-Silver syndrome. *Horm Res.* 1998; 49:37–40. [PubMed]
93. Toumba M, Albanese A, Azcona C, Stanhope R. Effect of long-term growth hormone treatment on final height of children with Russell-Silver syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74:212–7. [PubMed]
94. Tümer Z, López-Hernández JA, Netchine I, Elbracht M, Grønskov K, Gede LB, Sachwitz J, den Dunnen JT, Eggermann T. Structural and sequence variants in patients with Silver-Russell syndrome or similar Features-Curation of a disease database. *Hum Mutat.* 2018; 39:345–64. [PubMed]
95. Wakeling EL, Amero A, Alders M, Bliet J, Forsythe E, Kumar S, Lim DH, MacDonald F, Mackay DJ, Maher ER, Moore GE, Poole RL, Price SM, Tangeraas T, Turner CLS, Van Haelst MM, Willoughby C, Temple IK, Cobben JM. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:760–8. [PMC free article] [PubMed]
96. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliet J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13:105–24. [PubMed]
97. Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB. Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr.* 1995; 154:958–68. [PubMed]

Bibliografía acondroplasia:

98. Ain MC, Browne JA. Arthrodesis espinal con instrumentación para la cifosis toracolumbar en la acondroplasia pediátrica. *Columna vertebral.* 2004;29:2075-80. [PubMed]
99. Akyol Y, Aaverill LW, Atanda A, Kecskemethy HH, Bober MB, Mackenzie WG. Evaluación de resonancia magnética de la rodilla en niños y adolescentes con acondroplasia. *Pediatr Radiol.* 2015; 45:888-95. [PubMed]
- Almeida MR, Campos-Xavier AB, Medeira A, Cordero I, Sousa AB, Lima M, Soares G, Rocha M, Saraiva J, Ramos L, Sousa S, Marcelino JP, Correia A, Santos HG. Diagnóstico clínico y molecular de las displasias esqueléticas asociadas con mutaciones en el gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) en Portugal. *Clin Genet.* 2009; 75:150-6. [PubMed]

100. Bagley CA, Pindrik JA, Bookland MJ, Camara-Quintana JQ, Carson BS. Descompresión cervicomedullar para la estenosis del foramen magnum en la acondroplasia. *J Neurosurg.* 2006;104:166-72. [PubMed]
101. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA. La acondroplasia se define por mutaciones recurrentes en G380R de FGFR3. *Am J Hum Genet.*1995;56:368-73. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
102. Berkowitz RG, Grundfast KM, Scott C, Saal H, Stern H, Rosenbaum K. Enfermedad del oído medio en la acondroplasia infantil. Oído, nariz, garganta, J. 1991;70:305–8. [PubMed]
103. Breinholt VM, Rasmussen CE, Mygind PH, Kjølgaard-Hansen M, Faltinger F, Bernhard A, Zettler J, Hersel U. TransCon CNP, un profármaco de péptido natriurético tipo C de liberación sostenida, una nueva modalidad terapéutica potencialmente segura y eficaz para el tratamiento de comorbilidades asociadas con displasias esqueléticas relacionadas con el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019; 370:459-71. [PubMed]
104. Brewer JR, Mazot P, Soriano P. Conocimientos genéticos sobre los mecanismos de señalización Fgf. *Genes Devel.*2016;30:751-71. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
105. Carlisle ES, Ting BL, Abdullah MA, Skolasky RL, Schkrohowsky JG, Yost MT, Rigamonti D, Ain MC. Laminectomía en pacientes con acondroplasia: el impacto del tiempo hasta la cirugía en la función a largo plazo. *Columna vertebral (Phila Pa 1976).* 2011; 36:886–92. [PubMed]
106. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Incapacidad de la historia clínica para distinguir los ronquidos primarios del síndrome de apnea obstructiva del sueño en los niños. *Pecho.* 1995;108:610–8. [PubMed]
107. Chan ML, Qi Y, Larimore K, Cherukuri A, Seid L, Jayaram K, Jeha G, Fischeleva E, Day J, Hunsman-Labed A, Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Hoover-Fong J, Ozono K, Mohnike K, Wilcox WR, Horton WA, Henshaw J. Farmacocinética y respuesta de la exposición de vosoritida en niños con acondroplasia. *Clin Pharmacokinet.*2022;61:263-80. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
108. Chellaiah AT, McEwen DG, Werner S, Xu J, Ornitz DM. Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 3. El empalme alternativo en el dominio similar a la inmunoglobulina III crea un receptor altamente específico para el FGF/FGF-1 ácido. *J Biol Chem.* 1994;269:11620-7. [PubMed]
109. Chilbule SK, Dutt V, Madhuri V. Alargamiento de las extremidades en acondroplasia. *Ortopo J indio.* 2016; 50:397–405. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
110. Chitty LS, Griffin DR, Meaney C, Barrett A, Khalil A, Pajkrt E, Cole TJ. Nuevas ayudas para el diagnóstico prenatal no invasivo de la acondroplasia: características dismórficas, cartas de tamaño fetal y confirmación molecular utilizando ADN libre de células en el plasma materno. *Ultrasonido Obstet Gynecol.* 2011; 37:283-9. [PubMed]
111. Chitty LS, Mason S, Barrett AN, McKay F, Lench N, Daley R, Jenkins LA. Diagnóstico prenatal no invasivo de acondroplasia y displasia tanatofórica: la secuenciación de próxima generación permite un enfoque más seguro, preciso e integral. *Prediagnóstico.* 2015;35:656-62. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
112. Deng C, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P. El receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos es un regulador negativo del crecimiento óseo. *Celular.* 1996;84:911-21. [PubMed]
113. Dessoffy KE, Modaff P, Pauli RM. Malacia de las vías aéreas en niños con acondroplasia. *Am J Med Genet A.*2014;164A:407-14. [PubMed]
114. Elwood ET, Burstein FD, Graham L, Williams JK, Paschal M. Distracción de la cara media para aliviar la obstrucción de las vías respiratorias superiores en enanos acondroplásicos. *Paladar hendido Craniofac J.* 2003;40:100–3. [PubMed]

115. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Señalización celular por receptores del factor de crecimiento de fibroblastos. *Factor de crecimiento de citoquinas Rev.* 2005; 16:139-49. [PubMed]
116. Etus V, Ceylan S. El papel de la tercera ventriculostomía endoscópica en el tratamiento de la hidrocefalia triventricular observada en niños con acondroplasia. *J Neurosurg.* 2005;103:260–5. [PubMed]
117. Flynn MA, Pauli RM. Doble heterocigosidad en trastornos del crecimiento óseo: cuatro nuevas observaciones y revisión. *Soy J Med Genet A.* 2003;121A:193–208. [PubMed]
118. Fowler ES, Glinski LP, Reiser CA, Horton VK, Pauli RM. Bases biofísicas para el desarrollo motor retardado y aberrante en niños pequeños con acondroplasia. *J Dev Behav Pediatr.* 1997;18:143-50. [PubMed]
119. Fukuchi K, Tatsuno K, Matsushita K, Kubo A, Ito T, Tokura Y. Acantosis nigricans familiares con mutación p.K650T FGFR3. *J Dermatol.* 2018;45:207-10. [PubMed]
120. Gonçalves D, Rignol G, Dellugat P, Hartmann G, Sarrazy Garcia S, Stavenhagen J, Santarelli L, Gouze E, Czech C. Caracterización in vitro e in vivo de Recifercept, un receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos soluble, como tratamiento para la acondroplasia. *PLoS One.* 2020;15: e0244368. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
121. Gooding HC, Boehm K, Thompson RE, Hadley D, Francomano CA, Biesecker BB. Problemas relacionados con las pruebas genéticas prenatales para la acondroplasia. *Prediagnóstico.* 2002;22:933-40. [PubMed]
122. Hall JG. La historia natural de la acondroplasia. *Ciencia de la vida básica.* 1988;48:3–9. [PubMed]
123. Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K, Sakamoto N, Nakano Y, Izui M, Nagamatsu Y, Kashiwagi H, Yamamuro M, Ishiura Y, Ogitani A, Seino Y. Altura final adulta en pacientes con acondroplasia a largo plazo tratadas con hormona de crecimiento. *Eur J Pediatr.* 2017; 176:873-9. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
124. Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong H, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, Carney M, Brown C, Bober MB, Hecht JT. Estudio multicéntrico de la mortalidad en la acondroplasia. *Soy J Med Genet A.* 2018; 176:2359-64. [PubMed]
125. Hatzaki A, Sifakis S, Apostolopoulou D, Bouzarelou D, Konstantinidou A, Kappou D, Sideris A, Tzortzis E, Athanassiadis A, Forentin L, Theodoropoulos P, Makatsoris C, Karadimas C, Velissariou V. Displasias esqueléticas relacionadas con FGFR3 diagnosticadas prenatalmente por ultrasonidografía y análisis molecular: presentación de 17 casos. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:2426-35. [PubMed]
126. Hecht JT, Butler KJ, Cott CI Jr. Secuelas neurológicas a largo plazo en la acondroplasia. *Eur J Pediatr.* 1984; 143:58-60. [PubMed]
127. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortalidad en acondroplasia. *Am J Hum Genet.* 1987;41:454–64. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
128. Hecht JT, Hood OJ, Schwartz RJ, Hennessey JC, Bernhardt BA, Horton WA. Obesidad en la acondroplasia. *Soy J Med Genet.* 1988; 31:597–602. [PubMed]
129. Hecht JT, Horton WA, Reid CS, Pyeritz RE, Chakraborty R. Crecimiento del foramen magnum en la acondroplasia. *Am J Med Genet.* 1989; 32:528-35. [PubMed]
130. Ho NC, Guarnieri M, Brant LJ, Park SS, Sun B, North M, Francomano CA, Carson BS. Vivir con acondroplasia: evaluación de la calidad de vida después de la descompresión cervicomedular. *Am J Med Genet A.* 2004; 131:163-7. [PubMed]
131. Hoernschemeyer DG, Atanda A Jr, Dean-Davis E, Gupta SK. Menisco discoide asociado con acondroplasia. *Ortopedia.* 2016;39: e498-503. [PubMed]
132. Hoover-Fong JE, McGready J, Schulze KJ, Barnes H, Scott CI. Peso para las tablas de edad de los niños con acondroplasia. *Soy J Med Genet A.* 2007;143A:2227-35. [PubMed]

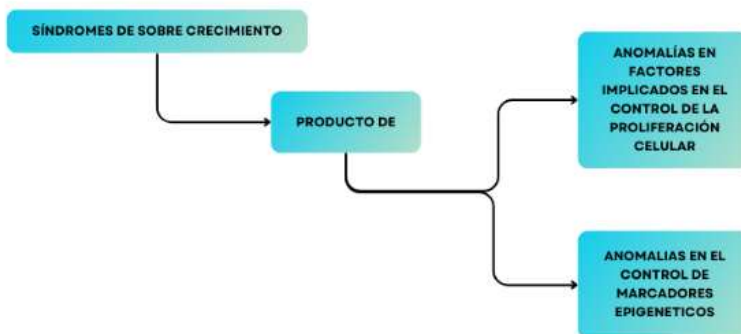
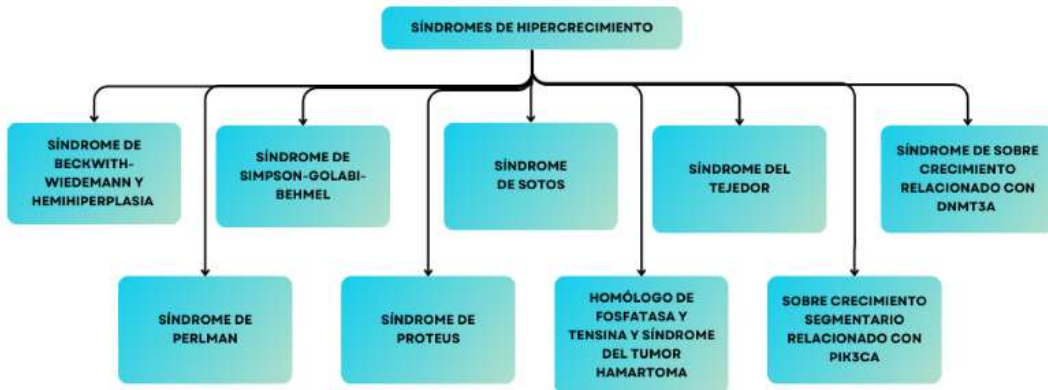
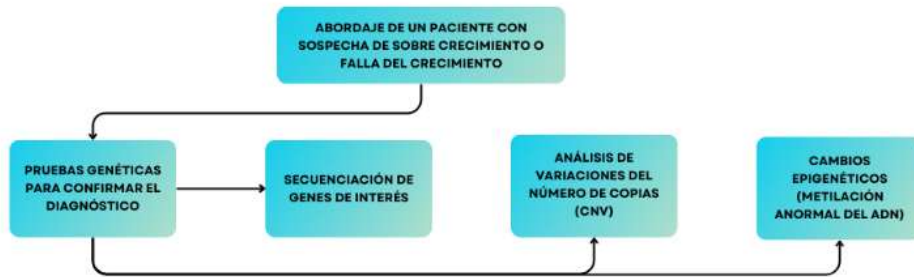
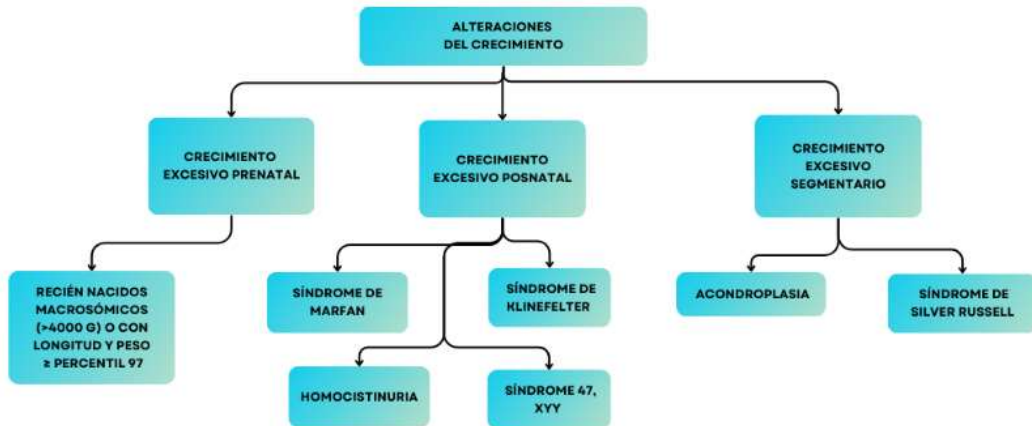
133. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Índice de masa corporal apropiado para la edad en niños con acondroplasia: interpretación en relación con los índices de altura. *Soy J Clin Nutr.* 2008;88:364-71. [PubMed]
134. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, et al. Supervisión de la salud de las personas con acondroplasia. *Pediatría.*2020;145: e20201010. [PubMed]
135. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Curvas de crecimiento estándar para la acondroplasia. *J Pediatr.*1978;93:435–8. [PubMed]
136. Huang SJ, Amendola LM, Sternen DL. Variación entre los formularios de consentimiento bancarios de ADN: puntos en los que los médicos deben confiar. *J Comunidad Genet.* 2022; 13:389–97. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
137. Hunter AG, Hecht JT, Scott CI. Peso estándar para las curvas de altura en la acondroplasia. *Am J Med Genet.*1996a;62:255-61. [PubMed]
138. Hunter AG, Reid CS, Pauli RM, Scott CI. Curvas estándar de la circunferencia torácica en la acondroplasia y la relación de la circunferencia torácica con los problemas respiratorios. *Am J Med Genet.* 1996b; 62:91–7. [PubMed]
139. Inan M, Thacker M, Church C, Miller F, Mackenzie WG, Conklin D. Alineación dinámica de las extremidades inferiores en niños con acondroplasia. *J Pediatr Orthop.* 2006; 26:526-9. [PubMed]
140. Irlanda PJ, Donaghey S, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, Ault J, Savarirayan R, Sillence D, Thompson E, Townshend S, Johnston LM. Desarrollo en niños con acondroplasia: un estudio de cohorte clínica prospectivo. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54:532-7. [PubMed]
141. Irlanda PJ, Johnson S, Donaghey S, Johnston L, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, Ault J, Savarirayan R, Sillence D, Thompson E, Townshend S. Hitos en el desarrollo en bebés y niños pequeños de Australasia con acondroplasia. *J Dev Behav Pediatr.* 2010; 31:41-7. [PubMed]
142. Kahanovitz N, Rimoin DL, Sillence DO. El espectro clínico de la enfermedad de la columna lumbar en la acondroplasia. *Columna vertebral.*1982;7:137-40. [PubMed]
143. Khalil A, Chaoui R, Lebek H, Esser T, Entezami M, Toms J, Thilaganathan B. Ampliación del ángulo de diáfisis femoral-metáfisis a las 20-24 semanas: un marcador para la detección de acondroplasia antes del inicio del acortamiento esquelético. *Soy J Obstet Gynecol.* 2016;214:291–2. [PubMed]
144. Klag KA, Horton WA. Avances en el tratamiento de la acondroplasia y la osteoartritis. *Hum Mol Genet.*2016;25: R2–R8. [PubMed]
145. Komla-Ebri D, Dambroise E, Kramer I, Benoist-Lasselin C, Kaci N, Le Gall C, Martin L, Busca P, Barbault F, Graus-Porta D, Munnich A, Kneissel M, Di Rocco F, Biosse-Duplan M, Legeai-Mallet L. El inhibidor de la tirosina cinasa NVP-BGJ398 mejora funcionalmente la enanisma relacionada con FGFR3 en el modelo de ratón. *J Clin Invest.*2016;126:1871–84. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
146. Kopits SE. Corrección de la deformidad de la bole en la acondroplasia. *Johns Hopkins Med J.* 1980; 146:206-9. [PubMed]
147. Kopits SE. Aspecto ortopédico de la acondroplasia en niños. *Ciencia de la vida básica.* 1988a;48:189-97. [PubMed]
148. Kopits SE. Cifosis torácicolumbar e hiperlordosis lumbosacra en niños acondroplásicos. *Basic Life Sci.*1988b;48:241-55. [PubMed]
149. Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Directrices para el diagnóstico prenatal de displasias esqueléticas fetales. *Genet Med.* 2009;11:127-33. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
150. Laederich MB, Horton WA. Acondroplasia: patogénesis e implicaciones para el tratamiento futuro. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22:516-23. [PubMed]
151. Langer LO, Baumann PA, Gorlin RJ. Acondroplasia. *Soy J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1967;100:12-26. [PubMed]
152. Lonstein JE. Tratamiento de la cifosis y la estenosis lumbar en la acondroplasia. *Ciencia de la vida básica.* 1988;48:283-92. [PubMed]

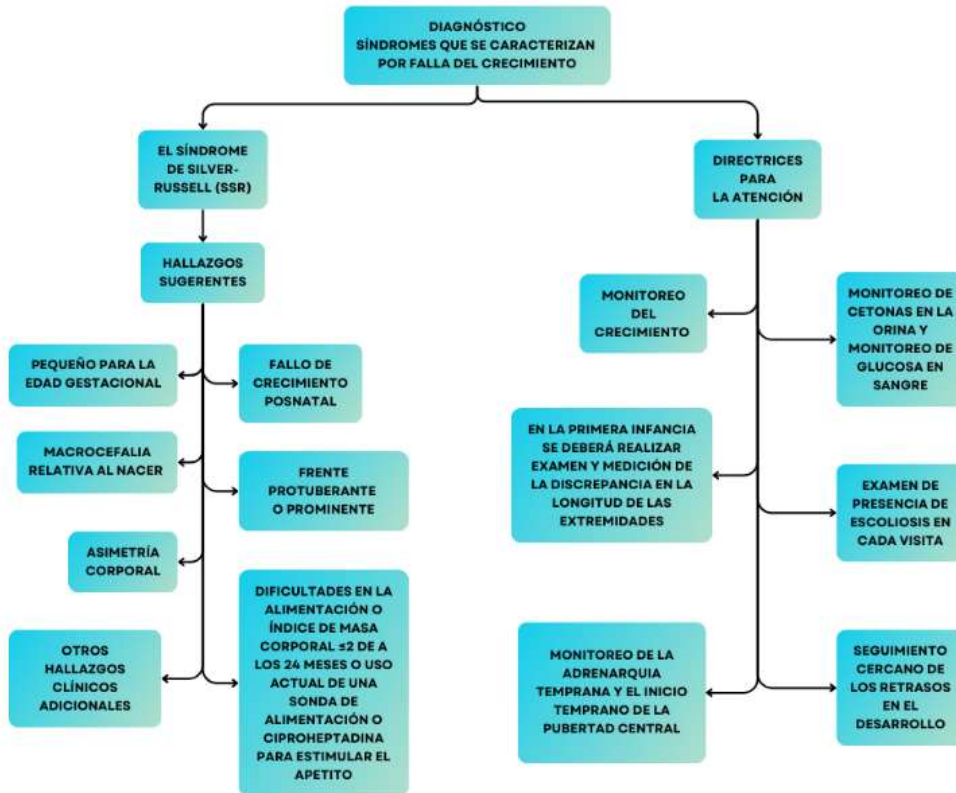
153. Margalit A, McKean G, Lawing C, Galey S, Ain MC. Saliendo de la curva: cifosis toracolumbar en acondroplasia. *J Pediatr Orthop.* 2018;38:491-7. [PubMed]
154. Matsushita M, Mishima K, Esaki R, Ishiguro N, Ohno K, Kitoh H. Administración materna de meclizina para el tratamiento de la estenosis del foramen magnum en ratones transgénicos con acondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;19:91-5. [PubMed]
155. Mettler G, Fraser FC. Riesgo de recurrencia para hijos de niños con acondroplasia "esporádica". *Am J Med Genet.* 2000;90:250-1. [PubMed]
156. Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Resultado de la altura del tratamiento con hormona de crecimiento humano recombinante en niños con acondroplasia: un metaanálisis. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:27-34. [PubMed]
157. Mogayzel PJ Jr, Carroll JL, Loughlin GM, Hurko O, Francomano CA, Marcus CL. Con el sueño respiratorio con un trastorno en niños con acondroplasia. *J Pediatr.* 1998; 132:667-71. [PubMed]
158. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, Nishimura G, Robertson S, Sangiorgi L, Savarirayan R, Sillence D, Superti-Farga A, Unger S, Warman ML. Nosología y clasificación de los trastornos esqueléticos genéticos: revisión de 2019. *Soy J Med Genet A.* 2019; 179:2393-419. [PubMed]
159. Arrayana J, Horton WA. Biología de FGFR3 y enfermedad esquelética. *Conectar Tissue Res.* 2015;56:427-33. [PubMed]
160. Nasik MC, Wang Q, Xu J, Ornitz DM. Activación graduada del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos por mutación que causa acondroplasia y displasia tanatofórica. *Nat Genet.* 1996;13:233-7. [PubMed]
161. Natacci F, Baffico M, Cavallari U, Bedeschi MF, Mura I, Paffoni A, Setti PL, Baldi M, Lalatta F. Mosaicismo germinal en la acondroplasia detectado en el ADN de los espermatozoides del padre de tres hijos afectados. *Am J Med Genet A.* 2008;146A:784-6. [PubMed]
162. Ornitz DM. Señalización de FGF en el esqueleto endocranial en desarrollo. *Factor de crecimiento de citocinas Rev.* 2005; 16:205-13. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
163. Ornitz DM, Itoh N. La vía de señalización del factor de crecimiento de los fibroblastos. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2015; 4:215-66. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
164. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Acondroplasia: desarrollo, patogénesis y terapia. *Dev Dyn.* 2017; 246:291-309. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
165. Pauli RM. Acondroplasia: una revisión clínica integral. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:1. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
166. Pauli RM, Botto LD. Acondroplasia. En: Carey JC, Cassidy SB, Battaglia A, Viskochil D, eds. *Manejo de los síndromes genéticos de Cassidy y Allanson.* 4 ed. Nueva York, NY: John Wiley & Sons; 2020.
167. Pauli RM, Breed A, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prevención de la cifosis angular fija en la acondroplasia. *J Pediatr Orthop.* 1997; 17:726-33. [PubMed]
168. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Evaluación prospectiva de los riesgos de compresión de la unión cervicomedular en bebés con acondroplasia. *Soy J Hum Genet.* 1995;56:732-44. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
169. Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Renier D, Metzger J, Maroteaux P. Hidrocefalia y acondroplasia. Un estudio de 25 observaciones. *Cerebro del niño.* 1980;7:205-19. [PubMed]
170. Pyeritz RE, Sack GH, Udvarhelyi GB. Laminectomía torácica en acondroplasia: resultados a largo plazo en 22 pacientes. *Soy J Med Genet.* 1987; 28:433-44. [PubMed]
171. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL, et al. Normas y directrices para la interpretación de las variantes de secuencia: una recomendación de consenso conjunto del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y la Asociación de

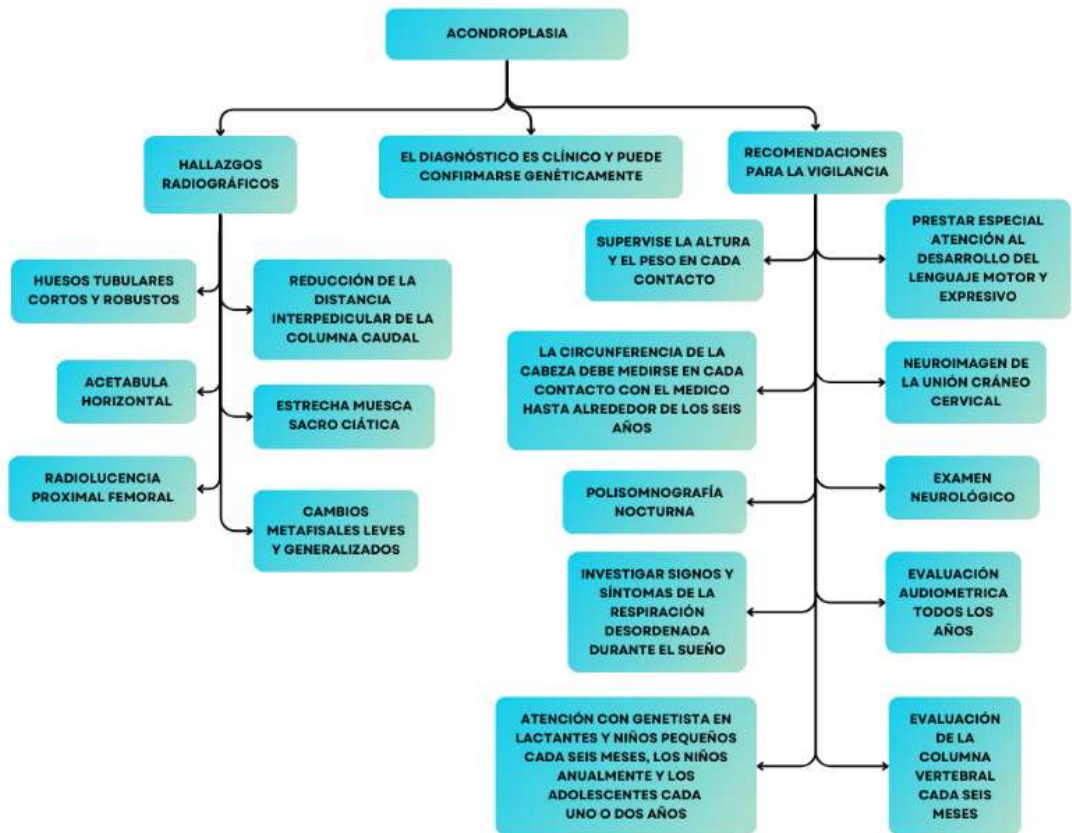
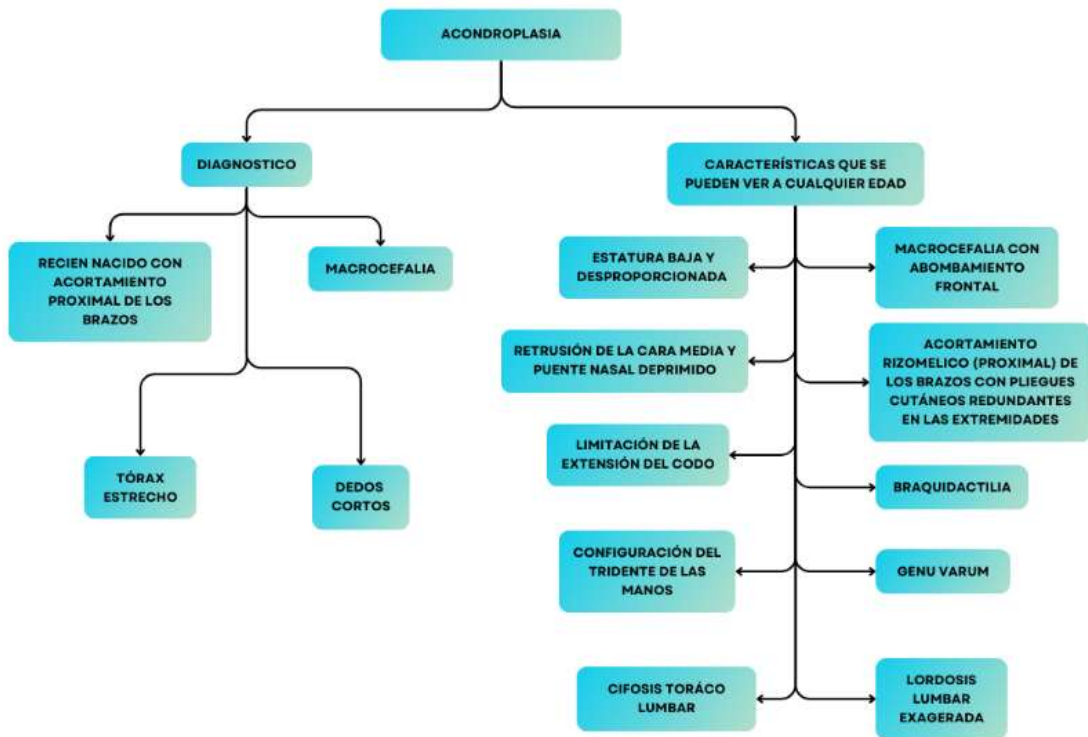
- Patología Molecular. *Genet Med.* 2015; 17:405-24. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
172. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, Ullot Font R, Harmatz P, Rutsch F, Bober MB, Polgreen LE, Ginebreda I, Mohnike K, Charrow J, Hoernschemeyer D, Ozono K, Alanay Y, Arundel P, Kotani Y, Yasui N, White KK, Saal HM, Leiva-Gea A, Luna-González F, Mochizuki H, Basel D, Porco DM, Jayaram K, Fischeleva E, Huntsman-Labed A, Day JRS. Efectos seguros y persistentes que promueven el crecimiento de la vosoritida en niños con acondroplasia: resultados de 2 años de un estudio abierto de extensión de fase 3. *Genet Med.* 2021; 23:2443-7. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
 173. Schiedel F, Rodl R. Alargamiento de las extremidades inferiores en pacientes con estatura corta desproporcionada con acondroplasia: una revisión sistemática de los últimos 20 años. *Rehabilitación Disabil.* 2012;34:982-7. [PubMed]
 174. Schulze KJ, Alade YA, McGready J, Hoover-Fong JE. Índice de masa corporal (IMC); el caso de los límites específicos de la condición para el sobrepeso y la obesidad en las displasias esqueléticas. *Soy J Med Genet A.* 2013;161A:2110–2. [PubMed]
 175. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. Las mutaciones en el dominio transmembrana de FGFR3 causan la forma genética más común de enanismo, la acondroplasia. *Cell.* 1994;78:335-42. [PubMed]
 176. Shimony N, Ben-Sira L, Sivan Y, Constantini S, Roth J. Tratamiento quirúrgico para la compresión cervicomedular entre bebés con acondroplasia. *Sistema nervioso infantil.* 2015; 31:743-50. [PubMed]
 177. Smid CJ, Modaff P, Alade A, Legare JM, Pauli RM. Acantosis nigricans en acondroplasia. *Soy J Med Genet A.* 2018;176:2630-6. [PubMed]
 178. Steinbok P, Hall J, Flodmark O. Hydrocephalus en la acondroplasia: el posible papel de la hipertensión venosa intracraneal. *J Neurosurg.* 1989;71:42-8. [PubMed]
 179. Stoll C, Roth MP, Bigel P. Un reexamen sobre el efecto de la edad de los padres en la aparición de nuevas mutaciones para la acondroplasia. *Prog Clin Biol Res.* 1982; 104:419-26. [PubMed]
 180. Swift D, Nagy L, Robertson B. Tercera ventriculostomía endoscópica en hidrocefalia asociada con acondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2012; 9:73–81. [PubMed]
 181. Takken T, van Bergen MW, Sakkers RJ, Helders PJ, Engelbert RH. Capacidad de ejercicio cardiopulmonar, fuerza muscular y actividad física en niños y adolescentes con acondroplasia. *J Pediatr.* 2007; 150:26-30. [PubMed]
 182. Tang J, Su N, Zhou S, Xie Y, Huang J, Wen X, Wang Z, Wang Q, Xu W, Du X, Chen H, Chen L. El receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos inhibe la progresión de la osteoartritis en las articulaciones de la rodilla de los ratones adultos. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2432-43. [PubMed]
 183. Tasker RC, Dundas I, Laverty A, Fletcher M, Lane R, Stocks J. Patrones distintos de dificultad respiratoria en niños pequeños con acondroplasia: un estudio clínico, del sueño y de las funciones pulmonares. *Arch Dis Child.* 1998; 79:99-108. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
 184. Tenconi R, Khirani S, Amaddeo A, Michot C, Baujat G, Couloigner V, De Sanctis L, James S, Zerah M, Cormier-Daire V, Fauroux B. Respiración con el sueño y su manejo en niños con acondroplasia. *Am J Med Genet.* 2017; 173:868–78. [PubMed]
 185. Tofts L, Das S, Collins F, Burton KLO. Gráficos de crecimiento para niños australianos con acondroplasia. *Soy J Med Genet A.* 2017; 173:2189-200. [PubMed]
 186. Trotter TL, Hall JG, et al. Supervisión sanitaria de los niños con acondroplasia. *Pediatría.* 2005; 116:771–83. [PubMed]
 187. Tunkel D, Alade Y, Kerbavez R, Smith B, Rose-Hardison D, Hoover-Fong J. Pérdida auditiva en pacientes con displasia esquelética. *Soy J Med Genet A.* 2012;158A:1551-5. [PubMed]

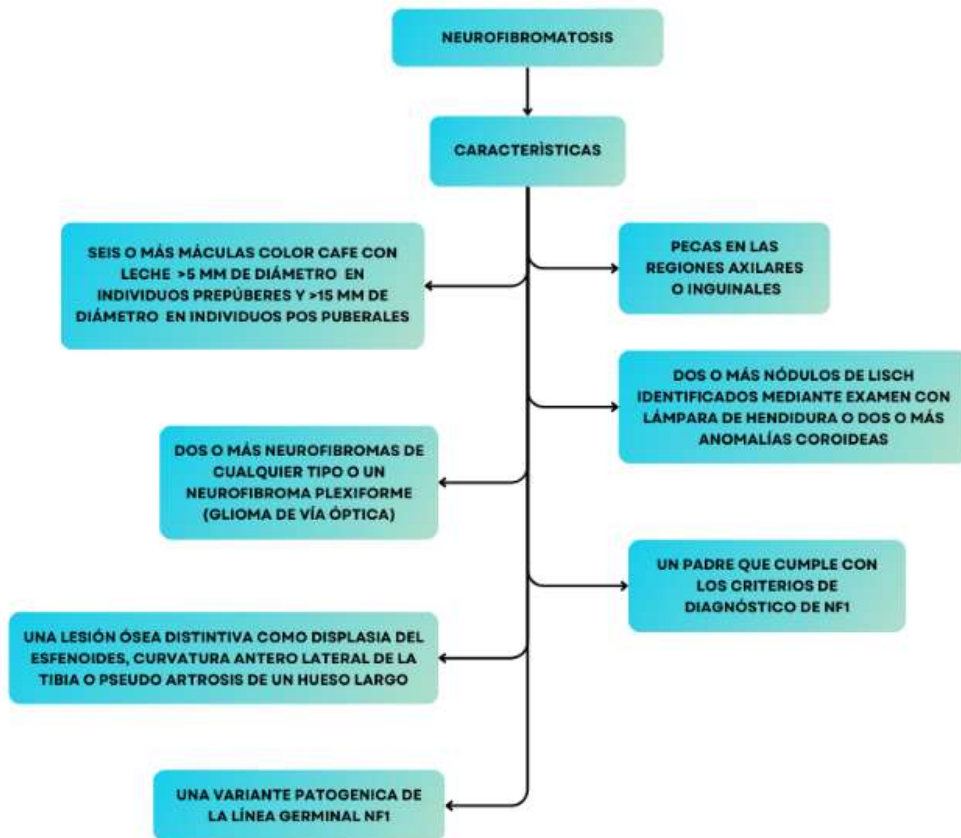
188. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, Cohn DH, Cormier-Daire V, Girisha KM, Hall C, Krakow D, Makitie O, Mundlos S, Nishimura G, Robertson SP, Savarirayan R, Sillence D, Simon M, Sutton VR, Warman ML, Superti-Furga A. Nosología de los trastornos esqueléticos genéticos: revisión de 2023. *Am J Med Genet A*. 2023; 191:1164–209. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
189. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. La base molecular y genética de los trastornos del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos: la familia de la acondroplasia de las displasias esqueléticas, la craneosinostosis de Muenke y el síndrome de Crouzon con acantosis nigricans. *Endocr Rev*. 2000;21:23-39. [PubMed]
190. Vivanti AJ, Costa JM, Rosefort A, Kleinfinger P, Lohmann L, Cordier AG, Benachi A. Diagnóstico óptimo no invasivo de acondroplasia fetal que combina ultrasonidografía y análisis de ADN fetal libre de células circulantes. *Ultrasonido Obstet Gynecol*. 2019;53:87-94. [PubMed]
191. Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, Pearson K, Romitti PA, Shaw GM, Hecht JT. La prevalencia poblacional de acondroplasia y displasia tanatofórica en regiones seleccionadas de los EE. UU. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:2385-9. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
192. Waters KA, Everett F, Sillence DO, Fagan ER, Sullivan CE. Tratamiento de la apnea obstructiva del sueño en la acondroplasia: evaluación del sueño, la respiración y los potenciales evocados por el somatosensorial. *Am J Med Genet*. 1995;59:460–6. [PubMed]
193. Wigg K, Tofts L, Benson S, Porter M. La función neuropsicológica de los niños con acondroplasia. *Soy J Med Genet A*. 2016; 170:2882–8. [PubMed]
194. Wilkin DJ, Szabo JK, Cameron R, Henderson S, Bellus GA, Mack ML, Kaitila I, Loughlin J, Munnich A, Sykes B, Bonaventure J, Francomano CA. Las mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos en casos esporádicos de acondroplasia ocurren exclusivamente en el cromosoma derivado de la paternidad. *Soy J Hum Genet*. 1998; 63:711–6. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed]
195. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JK. Estudio de mortalidad en acondroplasia: un seguimiento de 42 años. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:2502-11. [PubMed]
196. Xu L, Li Y, Sheng F, Zia C, Qui Y, Zhu Z. La eficacia del tratamiento con corsé para la cifosis toracolumbar en pacientes con acondroplasia. *Columna vertebral (Phila Pa 1976)*. 2018; 43:1133–8. [PubMed]

Flujogramas









Modificaciones

Versión	Fecha	Modificación
001	01/2024	Versión inicial

Firmas

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Rosario Gueçaimburú (Medico Genetista)	Dra. Camila Volij (IECS)	Dra. Ana Papuy (BPS)
Susana Vivas (Médico Neuropediatra)	L.E María Celeste Rivas (IECS)	Dra. Analia Lopez (IECS)
Fernanda Rodriguez (Médico Pediatra)	L.E Ana Saulis	
Paola González (Licenciada en Enfermería)		
Sonia Montaña (Licenciada en Enfermería)		