

Acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN)

Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN)

Yesenia Ledesma-Porras ^{1,a}, Carlos Torres-Salinas ^{1,b}, Arturo Montero-Girón ^{2,c}, Vanesa Bustinza-Camarena ^{2,d}, Yera Riveros-Feril ^{2,e}, Daniel Córdova-Paucarchuco ^{2,f}

¹Facultad de Medicina Humana, Universidad Continental. Huancayo, Perú.

²Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina del Centro, Universidad Nacional del Centro del Perú. Huancayo, Perú.

^aMédico cirujano, especialista en genética médica. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8653-7973>

^bMédico cirujano, especialista en pediatría. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9259-3963>

^cEstudiante de medicina humana. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1687-0543>

^dEstudiante de medicina humana. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9208-7210>

^eEstudiante de medicina humana. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1537-5063>

^fEstudiante de medicina humana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8324-426X>

An Fac med. 2024;85(1):74-79. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i1.26805>.

Correspondencia:

Carlos Torres Salinas
ctorress@continental.edu.pe

Recibido: 11 de enero 2024

Aprobado: 28 de febrero 2024

Publicación en línea: 25 de marzo 2024

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento:

Autofinanciado.

Contribuciones de autoría: Todos los autores declaran que cumplen con los criterios de autoría recomendados por el ICMJE. Roles según CRediT. YLP: Conceptualización, investigación, redacción-borrador original, redacción-revisión, visualización, administración del proyecto. CTS: Investigación, redacción-revisión, visualización, administración del proyecto. AMG: Investigación, redacción-borrador original, redacción-revisión. VBC: Investigación, redacción-borrador original, redacción-revisión. YRF: Investigación, redacción-borrador original, redacción-revisión. DCP: Investigación, redacción-borrador original, redacción-revisión.

Citar como: Ledesma-Porras Y, Torres-Salinas C, Montero-Girón A, Bustinza-Camarena V, Riveros-Feril Y, Córdova-Paucarchuco D. Acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN). An Fac med. 2024; 85(1):74-79. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v85i1.26805>.

Resumen

La acondroplasia severa con retraso del desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN) es una rara y letal displasia esquelética. Presentamos el primer caso detectado en Perú, en un infante de 13 meses con características fenotípicas de macrocefalia relativa, tórax estrecho, extremidades micromélicas y piel en acordeón; asimismo, un marcado retraso del desarrollo psicomotor en todos los hitos (prueba peruana) y acantosis nigricans. El paciente tuvo mala evolución clínica caracterizada por crisis convulsivas recurrentes, dificultad respiratoria progresiva, y falleció por insuficiencia respiratoria concomitante a neumonía. Esta entidad requiere del acceso a exámenes específicos como el panel de displasias esqueléticas, la cual no es parte de la oferta en la mayoría de los hospitales del Perú. Se requiere una mayor atención las enfermedades raras, a fin de proveer diagnósticos e información oportuna a los involucrados.

Palabras clave: Acanthosis Nigricans; Acondroplasia; Factor 3 de Crecimiento de Fibroblastos; Recién Nacido Prematuro (Fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN) is a rare and lethal skeletal dysplasia. We present the first case detected in Peru, in a 13-month-old infant with phenotypic characteristics of relative macrocephaly, narrow thorax, micromelic extremities and accordion skin; likewise, a marked delay in psychomotor development in all milestones (Peruvian test), and acanthosis nigricans. The patient had a poor clinical evolution characterized by recurrent seizures, progressive respiratory difficulty, dying from respiratory failure concomitant to pneumonia. This entity requires access to specific exams such as the skeletal dysplasia panel, which is not part of the offering in most hospitals in Peru. Greater attention is required for rare diseases, to provide timely diagnoses and information to those involved.

Keywords: Acanthosis nigricans; Achondroplasia; Fibroblast Growth Factor, Type 3; Infant, Premature (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

La acondroplasia severa con retraso del neurodesarrollo y acantosis nigricans (SADDAN; por sus siglas en inglés) es una displasia esquelética autosómica dominante, causada por variantes en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) debido a la sustitución de metionina por lisina en la posición 650 (Lys650Met) ⁽¹⁾.

Los rasgos clínicos pueden ser variables, se relaciona principalmente a la presencia de acantosis nigricans, retraso del desarrollo neuropsicomotor, acortamiento severo de los miembros superiores e inferiores, suele asociarse también hidrocefalia, malformación de Arnold Chiari, convulsiones, insuficiencia respiratoria restrictiva e infecciones recurrentes ^(1,2).

Su incidencia es muy baja haciéndola una enfermedad rara a nivel mundial. Se ha descrito tasas de mortalidad por encima de 57% con desenlace fatal antes de los 5 años y en su mayoría relacionada a fracaso respiratorio ⁽³⁾. Describimos el primer caso de SADDAN en Perú y Latinoamérica; y uno de los pocos a nivel mundial. Asimismo, se brinda una actualización acerca del número de casos reportados tras una revisión del tema. Para el reporte del presente caso se obtuvo el consentimiento informado de la madre.

REPORTE DE CASO

Se reporta un paciente masculino de 13 meses de vida, con edad materna de 38 años y paterna de 46 años, no presentan historial de endogamia, enfermedades congénitas, ni consumo de sustancias tóxicas.

El paciente nació en un hospital público a las 32 semanas por pérdida de bienestar fetal. El peso al nacer fue de 1350 g (menor del percentil 10). Desde el nacimiento se evidenció características sugerentes de una forma de displasia esquelética, destacó la macrocefalia (41,5 cm; > 3 desviaciones estándar), acortamiento micromélico de las cuatro extremidades, limitación funcional a la flexión y piel en acordeón relacionado al exceso de pliegues cutáneos tanto en miembros superiores como inferiores y sugerente hiperpigmentación.

El paciente, además, presentó tórax estrecho, campaniforme y dificultad respiratoria con necesidad de soporte ventilatorio no invasivo en fase II por dispositivo CPAP _(n) PEEP: 6,5 cm H₂O, F_iO₂: 0,55 (Figura 1).

En las imágenes radiológicas se apreció un cráneo desproporcionalmente grande respecto al tórax, huesos faciales pequeños en relación a la calva, los arcos costales estrechos y cortos de extremos anchos, escápulas pequeñas y deformadas, cuerpos vertebrales planos y elementos posteriores de mayor radiolucidez que dio la apariencia en forma de letra "H", una distancia interpediculada más estrecha a nivel de L3-L4, configuración pélvica corta y ancha, con huesos largos de la extremidades cortas y anchas, ensanchamiento metafisiario y marcada curvatura de fémures; las falanges y huesos metacarpianos fueron cortos.

El paciente tuvo estancia prolongada de 45 días, durante el cual presentó interurrencias relacionadas a infecciones respiratorias y episodios convulsivos, aunados a una pobre ganancia ponderal de

11,5 gr/kg/día, llegando a pesar 2050 g (< p3). Sin embargo, en los últimos tres días el paciente mostró mejoría del estado clínico basal y el soporte respiratorio pasó a cánula binasal convencional; por ello, se pudo completar el estudio de tomografía cerebral, hallando una aparente ventriculomegalia supratentorial debido a la atrofia cortico-cortical e hidrocefalia externa, que en ese momento no era tributario de tratamiento médico o quirúrgico. Se decidió conducta expectante por sugerencia de neurocirugía (Figura 2) y fue dado de alta con oxígeno domiciliario y seguimiento ambulatorio.

Al quinto mes el paciente reingresa a emergencia por letargo, crisis de ausencia coexistente con crisis tónicas de miembros inferiores de difícil control, rasgos de dimorfismo facial más evidente, dificultad respiratoria marcada con score de Bierman y Pearson de 9 puntos y un notable crecimiento del perímetro cefálico (48,5 cm), y fontanelas amplias (7x7cm).

Se solicitó exámenes complementarios para desfocalización de cuadro infeccioso, gasometría y radiografía de tórax ampliado



Figura 1. Características fenotípicas de SADDAN en el paciente. **A)** Macrocefalia, protuberancia frontal, puente nasal deprimido, **B)** braquidactilia, postura de mano en tridente, **C)** Acortamiento micromélico de extremidades, piel en acordeón y tórax estrecho.

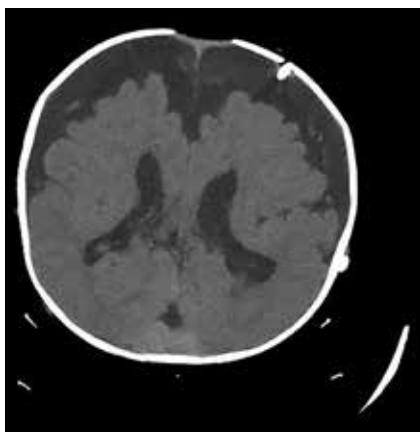


Figura 2. Tomografía cerebral sin contraste con atrofia cortico-cortical por ampliación del espacio subaracnoideo, que impresiona un incremento relativo de los ventrículos laterales.

a cuerpo entero, mientras se indicó soporte médico (oxígeno, cobertura antibiótica de amplio espectro y monitoreo dinámico). La radiografía mostró desproporcionalidad de los miembros superiores e inferiores, tórax pequeño con márgenes costales ensancha-



Figura 3. Radiografía anteroposterior con ensanchamiento metafisiario de extremidades, platispondilia con disminución de los espacios intervertebrales a nivel lumbar, arqueamiento claviclar, tórax estrecho y presencia del signo de Chevron en epifisis distal de fémures.

dos y fémur arqueado (Figura 3). Fue evaluado por neurocirugía y se le colocó un sistema de derivación ventrículo peritoneal. El paciente estuvo hospitalizado durante 10 días y fue dado de alta con oxígeno por cánula binasal y aspiración de secreciones previo entrenamiento de los cuidadores.

A los seis meses, es reingresado a hospitalización por cursar con fiebre, vómitos, diarrea, exacerbación de convulsiones y disminución de la lactancia. Fue considerado una deshidratación moderada por escala de Gorelick (2 puntos) y según dicha estimación el peso previo a este deterioro fue de 5,1 kg (P/E: -2,76 D.E.), talla de 57 cm (T/E: -3,35 D.E.), perímetro cefálico de 44 cm (P.C/E: +1,95 D.E.). Para todas las consideraciones previas se hizo el cálculo de edad corregida correspondiendo a cuatro meses.

En los exámenes de laboratorio destacó un hemograma con 17 850 leucocitos, hemoglobina de 12,8 g/dL, plaquetas en 410 000, proteína C reactiva de 92 mg/L; examen de orina con leucocitos de 30 a

50 por campo, nitritos (-) y reacción inflamatoria en heces. En la macroscopía de las heces se observó moco con rasgos de sangre. En la microscopía hubo > 100 leucocitos por campo, moco (++) y sangre (+).

Se le solicitó evaluación por genética médica, que indicó estudios de panel de *genes* de displasia esquelética. El paciente fue estabilizado y dado de alta a los 16 días. Posteriormente se reportó la evaluación de un total de 11 genes, con la identificación de dos variantes significativas, una de ellas con significancia incierta pero con posible asociación con síndrome Carpenter en el que se describe el reemplazo de treonina con metionina en el codón 2328 de la proteína MEGF8, representada como c.6983C>T (p.Thr2328Met).

La segunda variante hallada estaba localizada en el exón 14 del gen FGFR3. Se encontró que el paciente era heterocigoto para la variante patogénica c.1949A>T (p.Lys650Met), esta última variante fue de gran utilidad ya que está descrita en pacientes con acondroplasia severa con retraso en el desarrollo y acantosis nigricans (SADDAN). Se comunicó a los padres sobre los resultados y el pronóstico.

Finalmente, el paciente cursó con otro reingreso por deterioro respiratorio severo asociado a neumonía aspirativa, las convulsiones fueron más frecuentes y de difícil control; así como también, se evidenció una desnutrición marcada. Al tercer día de hospitalización, el paciente presentó picos febriles persistentes, estatus convulsivo y paro cardiorrespiratorio sin respuesta a las medidas de reanimación, falleciendo.

DISCUSIÓN

Los pacientes con acondroplasia severa con retraso del desarrollo neuropsicomotor y acantosis nigricans (SADDAN) (OMIM 616482) presentan características específicas como el acortamiento micromélico de las extremidades, retraso del desarrollo psicomotor, macrocefalia y aparente mejor supervivencia a largo plazo comparado a otras displasias tanatofóricas como las de tipo 1 o 2^(4,5,6).

Por otra parte, la acantosis nigricans suele desarrollarse, y, por ende, ser re-

Tabla 1. Características y comparación de los hallazgos en pacientes con SADDAN en reportes previos y el presente caso.

Caso	1 ⁽⁶⁾	2 ⁽⁷⁾	3 ⁽⁷⁾	4 ⁽⁷⁾	5 ⁽⁷⁾	6 ⁽⁸⁾	7 ⁽⁸⁾	8 ⁽⁸⁾	9 ⁽⁸⁾	10 ^(2,2)	11 ⁽¹³⁾	12 ⁽¹⁴⁾	13 ⁽¹⁵⁾	Presente caso
País	EEUU	EEUU	EEUU	EEUU	EEUU	EEUU	Inglaterra	Australia	Japón	India	EEUU	EEUU	EEUU	Perú
Año	1998	1999	1999	1999	1999	2006	2007	2008	2008	2011	2013	2015	2016	2023
Sexo	F	F	M	F	F	M	NR	M	F	M	F	F	F	M
Edad Mat	NR	NR	35	NR	NR	29	30	43	30	NR	NR	29	NR	38
Edad Pat	NR	NR	NR	NR	30	NR	NR	NR	32	NR	37	30	NR	46
Exploración de morfología fetal	Macrocefalia, ventrículo megalia, extremidades cortas	NR	NR	NR	NR	Protuberancia frontal con fontanela prominente, narinas antevertidas	Tórax muy pequeño brinda un pronóstico extremadamente pobre	Huesos largos acortados, tórax pequeño	acortamiento grave de las extremidades	Extremidades proximales cortas.	Extremidades proximales cortas.	Extremidades cortas macrocefalia, tórax pequeño, pliegues extra de piel	Macrocefalia, puente nasal deprimido, tórax pequeño, acortamiento de extremidades	Macrocefalia, hipoplasia pulmonar, acondroplasia, displasia tanatofórica
Peso al nacer	3820 g (90 percentilo)	NR	3710 g (50-75 percentilo)	3300 g (10-25 percentilo)	3130 g (25-50 percentilo)	4113 g (> 90 percentilo)	No nació (feticidio)	2.830 g (50-75 percentilo)	3690 g	2400 g (25-50 percentilo)	3880 g	NR	NR	NR
Resgos craneo faciales	Macrocefalia	P	P	P	P	P	p	P	P	NR	NR	P	P	P
Hipoplasia del tercio medio facial	NR	P	P	P	P	P (estado grave)	P	P	P	NR	NR	P	P	P
Acantosis nigricans (inicio)	N	(región cervical y pliegues de flexión)	cuello, pecho y axila, ingle y cara (3 años)	Cuello, pecho, axila, ingle y cara (3 años)	NR	NR	NR	N	(cuello, cara, tronco, extremidades) al año dos meses	(Cuello y axila) NR	NR	N	N	Primeros años de vida en la región cervical
Insuficiencia respiratoria	P	NR	Hospitalizado por 30 días	Ventilación por 3 días	Ventilación no invasiva	N (Roncus)	NR	P	N	NR	NR	P	P	P
Hidrocefalia	N	4 meses	P	5 años	NR	P	NR	N	P	NR	NR	P	NR	P
Complicaciones neurológicas	N	4 meses	NR	5 años	N	NR	NR	N	N	NR	NR	N	NR	P
Convulsiones	N	5 semanas	P	5 meses	N	N	N	N	1 año y 2 meses	NR	P	P	P	P
Causa de muerte y edad de muerte	Fallo respiratorio-2 días	NR-5 años	NR	Fallo respiratorio	Fallo respiratorio	NR	Feticidio (inyección intracardíaca de cloruro de potasio)	Fallo respiratorio-21 días	NR	NR	NR	NR	Fallo respiratorio	Insuficiencia respiratoria aguda (Internado en el hospital -UC)- 1 año 1 mes, 1 día
En caso de seguir vivo, última edad reportada	N	N	30 años	16 años	6 horas	5 minutos	N	N	36 años	4 años	38 meses	10 semanas	45 semanas	N
Tipo de variante y prueba genética	PCR A por T sustitución en posición A1948G para causar un Lys650Met en el exón 15	PCR A por T sustitución en posición A1949G para causar un Lys650Met en el exón 15	PCR A por T sustitución en posición A1949G para causar un Lys650Met en el exón 15	PCR A por T sustitución en posición A1949G para causar un Lys650Met en el exón 15	PCR A por T sustitución en posición A1949G para causar un Lys650Met en el exón 15	PCR No se especificó la sustitución	PCR, examen post-mortem Se examina sangre del feto confirmando	PCR A por T sustitución en posición A1949G para causar un Lys650Met en el exón 15	PCR C por T sustitución en posición A1949C para causar un Lys650Met	Semiológico no genético	PCR c.1949A>T resultando en sustitución (p.Lys650Met) en el exón 15	PCR, la secuencia completa reveló una variante (p.Lys650Met) sin sentido c.1949A>T (p.Lys650Met)	PCR reveló c.1949A>T (p.Lys650Met) en el exón 15 del gen FGFR3	Panel de genes de displasia esqueléticas óseas, reveló c.1949A>T (p.Lys650Met) en el exón 14 del gen FGFR3
Retraso del neurodesarrollo	N	P	Severo	Moderado-severo	NR	P	P	N	Severo	Leve	NR	NR	NR	Severo

F: femenino, M: masculino, NR: no reportado, DVP: derivación ventricular peritoneal, P: presente, N: ninguno, PCR: reacción en cadena de polimerasa, A Adenina, T: Timina, C: Citosina, G: Guanina

conocida al finalizar la infancia ⁽⁷⁾. Los reportes coinciden en la existencia de un compromiso respiratorio significativo, debido a un estrechamiento torácico; mientras que, con relación al desarrollo psicomotor, estos presentan un mayor nivel de retrasos y discapacidades, siendo la etiología más común, las anomalías estructurales del cerebro. Asimismo, destacan hallazgos radiológicos en la mayoría de los pacientes, como la presencia de clavículas arqueadas, tórax pequeño y acortamiento micromélico ⁽⁸⁾.

En el paciente se destaca la presencia de parto prematuro sin causa aparente, edad paterna y materna avanzadas, y episodios convulsivos atípicos de difícil tratamiento. El paciente tuvo predisposición a infecciones recurrentes con pobre respuesta a tratamiento antibiótico, lo cual nos hace hipotetizar la coexistencia de inmunodeficiencia primaria asociada a la patología de fondo.

Por otro lado, la hidrocefalia también podría haber desempeñado un papel en el manejo de la vía aérea, debido a su efecto mecánico sobre la hipotonía central, interfiriendo en los procesos de deglución y eliminación de secreciones. Estos factores también pudieron haber influido en el resultado clínico. En este sentido, las características observadas en este paciente aportan información relevante que se suma a los datos de casos previamente documentados (Tabla 1).

La displasia esquelética denominada SADDAN es causado por una variante de ganancia de función en el gen FGFR3, el cual contiene instrucciones para producir una proteína denominada receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3). Esta proteína se encarga de la regulación del crecimiento óseo longitudinal, detiene la proliferación de condrocitos y la formación del cartilago. Las variantes de la línea germinal en este gen resultan en trastornos esqueléticos que incluyen varias formas de enanismo y acondroplasia ^(9,10).

La variante específica involucra una transversión de A > T en la posición 1949, lo que provoca la sustitución de la lisina por la metionina en el codón 650 del gen FGFR3 (Lys650Met). Los aminoácidos lisina y metionina poseen características fisicoquímicas diferentes, esta variante,

provoca un aumento en la actividad de su dominio tirosina cinasa y se afecta su función ⁽⁷⁾. La variante en esta displasia esquelética sigue un patrón de herencia autosómica dominante, aunque, a la fecha, no se ha identificado ningún caso emparentado, sino desarrollado por variante puntual *de novo* ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

En el diagnóstico diferencial de SADDAN, se encuentran múltiples displasias óseas que comparten características clínicas y genéticas similares, y que presentan variantes del gen FGFR3, entre estas condiciones se incluyen la displasia tanatofórica tipo 2, que presenta la variante Lys650Glu; y la acondroplasia, que presenta la variante Gly380Arg. Por tanto, las pruebas genéticas son fundamentales para el diagnóstico preciso ⁽¹³⁾. Sin embargo, el difícil acceso a estas pruebas en países de Latinoamérica como Perú complica el diagnóstico temprano.

En el paciente se obtuvo una muestra de saliva para llevar a cabo un análisis por secuenciación del gen FGFR3, identificándose la variante Lys650Met en el exón 14 de dicho gen. Este mismo procedimiento se realizó en otros casos reportados; en siete pacientes se reportó la misma variante en el exón 15 del gen FGFR3 ⁽¹³⁻¹⁵⁾. La comparación de estos pacientes sugiere que los niveles elevados de activación de FGFR3 resultan en serias perturbaciones en el crecimiento endocondral óseo, ya que el receptor Lys650Met muestra un aumento adicional en la activación del dominio de tirosina quinasa ^(15,16).

Los datos disponibles de los primeros casos reportados en el mundo no dan información detallada de la variación patogénica en sí, lo que dificulta abordar las similitudes o diferencias en el mecanismo de variante de los pacientes. En el paciente presentado, no se identificaron padres portadores confirmados (por la gravedad del cuadro), cabe mencionar que los padres tienen otra hija que no presenta esta displasia esquelética, lo que llevó a clasificar esta patología en primera posibilidad como una variante puntual probablemente *de novo* y que esta sea por la avanzada edad paterna. Sin embargo, no se descarta la existencia de una displasia gonadal, la cual no se pudo dilucidar debido a los recursos limitados.

Como fortaleza del presente reporte, se debe mencionar que se realizó un seguimiento durante los episodios de internamiento y a la vez extrahospitalarios, que evitó la pérdida del paciente y ante la fuerte sospecha clínica se gestionó realización del panel de displasias esqueléticas en el extranjero, logrando diagnosticar el primer caso de SADDAN en el Perú y a la vez se muestra sus características y desenlace frente a otros casos de la literatura.

Dentro de las limitaciones, las dificultades logísticas en el hospital no permitieron la realización de la polisomnografía y resonancia magnética. La demora en realizar la interconsulta a especialidades como genética médica, conllevó a un diagnóstico y orientación tardía de la enfermedad. Del mismo modo, la brecha en el acceso a este tipo de exámenes en el Perú sigue siendo una barrera que no garantiza el principio de oportunidad en la atención de las enfermedades raras y huérfanas ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

A pesar de los desafíos que plantea la displasia esquelética SADDAN, destacamos la importancia de la colaboración interdisciplinaria entre profesionales de la salud, genetistas y familias afectadas para mejorar la comprensión y tratamiento integral de esta enfermedad. La búsqueda continua de tratamientos y terapias específicas son esenciales para ofrecer una mejor calidad de vida a los niños afectados; en ese sentido, se recomienda la implementación descentralizada de unidades especializadas en genética, y con ello sincerar y dar una mejor visión sobre la magnitud de estas patologías.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and disadvantages of different treatment methods in achondroplasia: A review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5573. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22115573>
2. Zankl A, Elakis G, Susman RD, Inglis G, Gardener G, Buckley MF, et al. Prenatal and postnatal presentation of severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN) due to the FGFR3 Lys650Met mutation. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(2):212-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32085>
3. Adachi M. Case of a Japanese female presenting severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN) syndrome with a K650M mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene. *No To Hattatsu*. 2008;40(6):478-82. DOI: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ojiscn1969/40/6/40_6_478/_article-char/ja/

4. van Rhijn BWG, van Tilborg AAG, Lurkin I, Bonaventure J, de Vries A, Thiery J-P, et al. Novel fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutations in bladder cancer previously identified in non-lethal skeletal disorders. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(12):819–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200883>
5. Twigg SRF, Lloyd D, Jenkins D, Elçioglu NE, Cooper CDO, Al-Sanna N, et al. Mutations in multidomain protein MEGF8 identify a carpenter syndrome subtype associated with defective lateralization. *Am J Hum Genet.* 2012;91(5):897–905. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.08.027>
6. Bellus GA, Spector EB, Speiser PW, Weaver CA, Garber AT, Bryke CR, et al. Distinct missense mutations of the FGFR3 Lys650 Codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype. *Am J Hum Genet.* 2000;67(6):1411–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/316892>
7. Tavormina PL, Bellus GA, Webster MK, Bamshad MJ, Fraley AE, McIntosh I, et al. A novel skeletal dysplasia with developmental delay and acanthosis nigricans is caused by a Lys650Met mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene. *Am J Hum Genet.* 1999;64(3):722–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/302275>
8. Bellus GA, Bamshad MJ, Przylepa KA, Dorst J, Lee RR, Hurko O, et al. Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN): Phenotypic analysis of a new skeletal dysplasia caused by a Lys650Met mutation in fibroblast growth factor receptor 3. *Am J Med Genet.* 1999;85(1):53–65. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990702\)85:1%3C53::AID-AJMG10%3E3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990702)85:1%3C53::AID-AJMG10%3E3.0.CO;2-F)
9. Kitoh H, Brodie SG, Kupke KG, Lachman RS, Wilcox WR. Lys650Met substitution in the tyrosine kinase domain of the fibroblast growth factor receptor gene causes thanatophoric dysplasia Type I. Mutations in brief no. 199. *Online. Hum Mutat.* 1998;12(5). DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671061/>
10. Chiruvolu A, Anderson JM. A term newborn with congenital dwarfism. *Neoreviews.* 2006;7(5):e280–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/neo.7-5-e280>
11. McEwan A. Prenatal diagnosis of single-gene disorders: case studies. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2007;17(1):9–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2006.12.006>
12. Kumar KVSH, Shaikh A, Sharma R, Prusty P. SADDAN syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(9–10). DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/jpem.2011.290>
13. Manickam K, Donoghue DJ, Meyer AN, Snyder PJ, Prior TW. Suppression of severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans by the p.Thr651Pro mutation. *Am J Med Genet A.* 2014;164(1):243–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36236>
14. Farmakis SG, Shinawi M, Miller-Thomas M, Radmanesh A, Herman TE. FGFR3-related condition: a skeletal dysplasia with similarities to thanatophoric dysplasia and SADDAN due to Lys650Met. *Skeletal Radiol.* 2015; 44(3):441–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00256-014-1983-6>
15. Yang C, Dehner LP. Protein-losing enteropathy with intestinal lymphangiectasia in skeletal dysplasia with Lys650Met mutation. *Am J Med Genet A.* 2016;170(11):2993–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.37756>
16. L'Hôte CGM, Knowles MA. Cell responses to FGFR3 signalling: growth, differentiation and apoptosis. *Exp Cell Res.* 2005;304(2):417–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.11.012>
17. Cortés F. Las enfermedades raras. *Rev. Med. Cli. Conde.* 2015; 26(4) 425-431. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.06.020>
18. Lizaraso F, Fujita R. Enfermedades Raras o Huérfanas, en Perú más huérfanas que raras. *Horizonte Médico.* 2018; 18(2): 4-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n2.01>
19. Vara C. Impacto de la pandemia por COVID-19 en las personas que padecen enfermedades raras del Perú durante el año 2021 (Acceso N° 2584) [Tesis] Universidad Privada San Juan Bautista. <https://hdl.handle.net/20.500.14308/3879>
20. Oyola-García, A. Sesgo en la identificación de pacientes con enfermedades raras o de alto costo. *Revista Científica Salud Uninorte.* 2017; 34(1). DOI: <https://doi.org/10.14482/sun.34.1.10111>