

## Häufigste Skelettdysplasie mit ausgeprägtem Kleinwuchs Symptomatik klinisches Bild, Folgeerkrankungen und Behandlungsoptionen bei der Achondroplasie

*Die Achondroplasie ist einerseits eine seltene (1: 20.000 Neugeborene) Kleinwuchsform, andererseits die häufigste Skelettdysplasie unter den 436 nosologisch definierten Krankheitsbildern mit ausgeprägtem Kleinwuchs.*

Von  
Klaus Mohnike

Nahezu immer (150 von 154 Untersuchten) findet sich an der gleichen Position (G380R) eine aktivierende Mutation des fibroblasten growth factor receptor-3 (FGFR3) 2. Das ist ein zellulärer Rezeptor, der verschiedene Fibroblasten-Wachstumsfaktoren bindet. Darüber hinaus lassen sich weitere Mutationen im FGFR3 nachweisen, die das klinische Bild von der schwersten letalen Form, der Thanatophoren Dysplasie (TD, schwere, in der Regel letal verlaufende Skelettdysplasie und schon pränatal vorhanden), über Sonderformen der Achondroplasie bis zu einer kaum sichtbaren Extremitätenverkürzung und Körpergröße im unteren Normbereich bei Hypochondroplasie betreffen.

Während TD und homozygote Achondroplasie-Mutationen meist mit dem Leben nicht vereinbar sind, gibt es auch Sonderformen der aktivierenden Mutationen des FGFR3-Rezeptors in Kombination mit Störungen des Immunsystems oder isolierte Schädelnahtsynostosen.

Die Wachstumsstörung führt zu einem dysproportioniertem Kleinwuchs, wobei die Geburtslänge nur gering vermindert oder noch im Normbereich liegt (Abb.2).

Jedoch können bereits im Ultraschall ab der 20. Lebenswoche sowohl die verkürzten Extremitäten als auch die eingesunkene Nasenwurzel diagnostiziert werden.

### Eingeschränktes Knochenwachstum

Das klinische Bild wird durch die beschleunigte Knochenbildung mit verfrühter Fusion der Ossifikationszentren und eingeschränktem enchondralem Knochenwachstum hervorgerufen. Bereits pränatal fallen die Verkürzung der Extremitäten und die fazialen Dysproportionen auf. Bei Achondroplasie ist besonders die Symptomatik am Schädel hervorzuheben,

- > Makrozephalie mit betonter Stirn
- > Sattelnase
- > und die verkürzte Schädelbasis.

Komplizierend ist der prämatüre Verschluss der Synchondrosen (Verbindung zweier Knochen durch Knorpel) am Rückenmarkskanal und Foramen magnum (großes Hinterhauptloch mit großer Öffnung in der hinteren Schädelgrube). Das verengte Hinterhauptloch (Abb.1) kann insbesondere im Säuglingsalter zu neurologischen Ausfällen und Apnoen führen, für die eine frühzeitige Diagnostik und Therapie empfohlen wird 3.

Der verengte Rückenmarkskanal in Verbindung mit einer Hyperlordose der Lendenwirbelsäule sowie in späteren Jahren hinzukommende degenerative Veränderungen können zu einer Spinalkanalstenose mit neurologischen Komplikationen wie belastungsabhängigen Schmerzen, Paresen und Parästhesien in den unteren Extremitäten, führen. Gegebenenfalls sind auch die Blasen- und Mastdarmfunktion beeinträchtigt. Kinder mit Achondroplasie neigen zu chronischen Mittelohrentzündungen, da die verkleinerte Schädelbasis auch zu einer

Minderbelüftung der Eustachischen Röhre führen kann. Diese Problematik kann zum Teil auch bis in das Erwachsenenalter fortbestehen.

Die veränderte Schädelanatomie in Verbindung mit einer relativ großen Zunge und ggf. einer Hypotonie der Mundmuskulatur, insbesondere bei adipösen Patienten, sind für die Entwicklung einer obstruktiven Schlafapnoe verantwortlich.<sup>3</sup>

### **Typisches Merkmal: Dreizackhand**

Der Kleinwuchs ist wesentlich durch die verkürzten Beine (insbesondere die verkürzten Oberschenkel) bedingt, wobei die Sitzhöhe nahezu regelrecht ist. <sup>4,5</sup> Einerseits sind die Röhrenknochen verkürzt und breit, andererseits die Epiphysenkerne regelrecht ausgebildet. Bei Achondroplasie ist der Abstand zwischen 3. und 4. Finger vergrößert, was zu der Bezeichnung „Dreizackhand“ geführt hat.

### **Was sind weitere typische Syndrome?**

Häufig ist bei Achondroplasie

- > eine O-Bein-Stellung zu beobachten, wobei das Wachstum der Fibula im Vergleich zur Tibia verstärkt ist.
- > an den Ellbogengelenken die Streckbewegung durch Verlängerung des Styloidfortsatzes (stabförmiger Knochenfortsatz) eingeschränkt und
- > Knie und Handgelenke sind häufig überstreckbar.

Durch eine Einschränkung der Hüftbeugung kommt es mit dem Laufenlernen zu einer kompensatorischen Hyperlordose der LWS. Schmerzen an den veränderten großen Gelenken sind häufig, insbesondere wenn im Laufe der Zeit durch die unphysiologischen Gelenkstellungen vorzeitige Verschleißerscheinungen hinzukommen. Die Betroffenen berichten über ein verstärktes Schwitzen auch in Ruhe. Dies kann sowohl durch die verringerte Körperoberfläche zur Wärmeabgabe als auch durch die bei verkürzten Extremitäten notwendigerweise verstärkte Muskelarbeit bedingt sein. In den ersten Lebensjahren besteht bei der Achondroplasie eine unterschiedlich stark ausgeprägte muskuläre Hypotonie. In Verbindung mit den verschobenen Körperproportionen werden daher bei der ACH die Meilensteine der motorischen Entwicklung verzögert erreicht.

### **Medikamentenstudien**

Eine medikamentöse Therapie steht gegenwärtig weltweit nicht zur Verfügung. Die Zulassung von Wachstumshormon bei Achondroplasie in Japan ist durch die publizierten Daten medizinisch nicht nachvollziehbar. Seit 2011 werden klinische Studien zu stabilisiertem C-Natriuretischen Peptid (CNP) durchgeführt. Eine Publikation zur Phase 2-Studie des Präparates Vosoritide (modifiziertes CNP) ist weltweit beachtet worden.<sup>6</sup> Daneben werden in vorklinischen Prüfungen auch ein löslicher FGFR3 sowie weitere verschiedene medikamentöse Optionen untersucht.

Otto-von-Guericke Universität  
Universitätskinderklinik  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg  
E-mail: [klaus.mohnike@med.ovgu.de](mailto:klaus.mohnike@med.ovgu.de)

### Literatur

1. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(12):2869-2892.
2. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. 1995;56(2):368-373.
3. Cheung MS, Alves I, Hagenas L, Mohnike K. Meeting report from the achondroplasia foramen magnum workshop, Salzburg, Austria 22nd June 2019. *Bone*. 2019;127:499-502.
4. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mohnike K, Hagenas L. Development of body proportions in achondroplasia: Sitting height, leg length, arm span, and foot length. *Am J Med Genet A*. 2018;176(9):1819-1829.
5. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A*. 2018;176(8):1723-1734.
6. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med*. 2019;381(1):25-35.