

# Liječenje pacijenata s ahondroplazijom u Republici Hrvatskoj – prva iskustva i rezultati

Mijana Kero\*

Ahondroplazija (ACH) je autosomno dominantni genetski poremećaj čija je primarna značajka neproporcionalno nizak rast uz uredan kognitivni razvoj. Prosječna konačna visina odraslih muškaraca s ACH je 130 cm, a žena 125 cm. Osobe s ACH zbog komplikacija osnovne bolesti imaju oko 10 godina kraći prosječni životni vijek u odnosu na opću populaciju. Najteže komplikacije bolesti koje utječu na skraćivanje životnog vijeka su povećan rizik od iznenadne smrti u djetinjstvu zbog moguće kompresije medule u području kraniocervikalnog spoja, a u odrasloj dobi kardiovaskularne bolesti i pretilost. Dosadašnje liječenje bolesnika s ahondroplazijom bilo je isključivo simptomatsko i kao takvo nije imalo utjecaja na poboljšanje tjelesnih funkcija niti kvalitete života. Od siječnja 2024. godine u Republici Hrvatskoj se provodi liječenje pacijenata s ACH lijekom vosoritid koji ciljano djeluje na uzrok bolesti, odnosno na poremećaj enhondralne osifikacije uzrokovan mutacijom u genu *FGFR3*. Vosoritid je trenutačno jedina specifična terapijska mogućnost u liječenju ahondroplazije razvijena zahvaljujući razumijevanju patogeneze bolesti s dokazanim pozitivnim učinkom i prihvatljivim sigurnosnim profilom.

**Ključne riječi:** AHONDROPLAZIJA; RECEPTOR, FAKTOR RASTA FIBROBLASTA, TIP 3; NATRIURETSKI PEPTID, C-TIP

## UVOD

Ahondroplazija (ACH) je rijetka autosomno dominantna genetska bolest koju obilježava poremećen rast kostiju te posljedično disproporcionalno nizak rast s nizom ozbiljnih simptoma i komplikacija koje se razvijaju tijekom života (1 - 3). To je najčešća koštana displazija čija je glavna značajka izrazito nizak rast s rizomelično skraćenim ekstremitetima te klinički prepoznatljivim fenotipom zbog kojeg pacijenti imaju brojna fizička ograničenja u svakodnevnom životu. Identifikacija heterozigotne patogene varijante u genu za receptor faktora rasta fibroblasta tipa 3 (*FGFR3*, engl. fi-

broblast growth factor receptor type 3) predstavlja definitivnu genetsku potvrdu ove bolesti. Oko 98 % slučajeva ahondroplazije rezultat su promjene u istom paru baza *FGFR3*, odnosno patogene varijante c.1138G>A, a oko 1 % slučajeva rezultat je patogene varijante c.1138G>C (1, 3). Otprilike 80 % osoba s ACH ima zdrave roditelje, odnosno ima bolest kao rezultat de novo patogene varijante u genu *FGFR3* (1, 4). Patogene *FGFR3* varijante rezultiraju pojačanjem funkcije receptora (engl. gain of function), odnosno stalnom aktivacijom signalnog puta mitogenom aktiviranih protein kinaza, tzv. MAPK (engl. mitogen-activated protein kinase) i ERK (engl. extracellular signal-regulated

\* Klinički bolnički centar Split, Klinika za dječje bolesti, Zavod za hematologiju, onkologiju i genetiku, Spinčićeva 1, 21 000 Split

kinase) signalnog puta, izvorno nazvanih kinaze regulirane izvanstaničnim signalom, što izravno utječe na proliferaciju i diferencijaciju hondrocita u smislu inhibicije procesa enhondralne osifikacije u oboljelih (3, 5).

## KLINIČKA SLIKA

Ahondroplazija je najčešći uzrok disproporcionalno niskog rasta. Javlja se oko 1 : 20 000 do 1 : 30 000 živorođene djece godišnje, neovisno o spolu ili rasi. Ukupno 360 000 pojedinaca diljem svijeta ima ovu rijetku bolest. Prevalencija u svijetu je 4,73 slučaja na 100 000 pojedinaca. Najopsežnija europska populacijska epidemiološka studija utvrdila je prevalenciju od 3,62 na 100 000 rođenih (6, 7).

Oboljele osobe imaju rizomelično skraćanje udova, makrocefaliju, karakteristične crte lica s izbočenim čelom i hipoplazijom središnjeg dijela lica, kratke prste s tipičnim znakom trozupca te uzak prsni koš. Zbog hipotonije u djetinjstvu imaju usporen motorički razvoj dok je intelektualni razvoj obično uredan. Prosječna konačna visina odraslih muškaraca s ACH je 130 cm (odnosno od 120 do 145 cm), a žena 125 cm (odnosno od 115 do 137 cm), što odstupa za - 6 do - 7 standardnih devijacija u odnosu na standardne krivulje rasta zdravih osoba (1, 3, 4, 8, 9). Bolest ima, osim fenotipskih specifičnosti, prepoznatljive radiološke karakteristike, kao što su: rizomelično (proksimalno) skraćanje dugih kostiju (kratke robusne tubularne kosti), sužena interpedunkularna udaljenost u području kaudalne kralježnice, pravokutno formirana krila ilijačnih kostiju, (vodo)ravni acetabuli, proksimalna femoralna radiolucencija, karakterističan oblik distalne femoralne epifize, torakolumbalna kifoza te kratke proksimalne i srednje falange (4, 10). Koštane manifestacije bolesti uzrokuju i komplikacije: neurološke (stenoza foramina magna, lumbalna radikulopatija), otorinolaringološke, plućne (restriktivna plućna bolest) i psihološke.

S obzirom na moguće komplikacije bolesti, osobe s ACH imaju oko 10 godina kraći prosječni životni vijek u odnosu na opću populaciju (11 - 13). Komplikacije koje utječu na skraćanje životnog vijeka su povećan rizik od iznenadne smrti u djetinjstvu zbog moguće kompresije medule u području kranio-cervikalnog spoja, a u odrasloj dobi kardio-

vaskularni problemi i pretilost. Dodatne komplikacije osnovne bolesti uključuju: opstruktivnu apneju tijekom spavanja, restriktivnu i opstruktivnu plućnu bolest, disfunkciju srednjeg uha, kifoza, spinalnu stenozu, iskrivljenje koljena te značajna psihička i fizička ograničenja vezana uz niski rast. Najviša stopa mortaliteta je u dobi do 4. godine života zbog rizika kompresije moždine u području kranio-cervikalnog prijelaza (4, 8). Zbog svega navedenog ACH zahtijeva multidisciplinarno praćenje od trenutka postavljanja dijagnoze s ciljem prevencije i ranog prepoznavanja komplikacija kako bi se poboljšala kvaliteta života i spriječile fatalne posljedice kod oboljelih (1, 4, 6, 10). Multidisciplinarna skrb trebala bi se pružati u referentnom centru koji se bavi rijetkim bolestima ili u ustanovi koja ima iskustva u liječenju ACH (4). Preporuke prvog europskog konsenzusa za ACH i preporuke međunarodnog konsenzusa objavljene 2021. godine, naglašavaju ovaj aspekt u praćenju, posebno za prve 2 godine života (6, 10). Multidisciplinarni tim obuhvaća različite stručnjake, kao što su neurokirurg, neuropedijatar, pedijatar endokrinolog, primarni pedijatar, dijabetolog, nutricionist, neurolog, fizijatar, ORL specijalist, dječji ortoped, ortoped/kirurg, psiholog, psihijatar, pulmolog, fizioterapeut, radni terapeut te genetičar, koji su dio holističkog, cjeloživotnog liječenja i praćenja bolesnika s ahondroplazijom.

Praćenje pacijenata započinje s antropometrijskim procjenama koje uključuju težinu, visinu, visinu pri sjedenju, opseg glave i raspon ruku uz usporedbu dobivenih vrijednosti sa specifičnim tablicama za osobe s ACH (9). Od rođenja do 2. godine života potrebno je često praćenje pacijenta, svaka dva do četiri mjeseca, s obzirom na učestalost po život opasnih komplikacija u ovom životnom periodu. S obzirom na to da se baza lubanje razvija enhondralnom osifikacijom, anomalije kranio-cervikalnog spoja i neurološke komplikacije su česte (6, 10). Također postoji povećani rizik od centralne apneje za vrijeme spavanja, iako je opstruktivna apneja češća zbog povećanja krajnika, glosoptoze i labavosti stijenke ždrijela i laringosa. Zbog navedenog se u prvoj godini života savjetuje učiniti polisomnografiju (14, 15). Asimptomatska ventrikulomegalija ne zahtijeva liječenje za razliku od hidrocefalusa koji je moguća, ali rijetka komplikacija bolesti, pa je u prvoj godini života potrebno češće mjeriti opseg glave, barem svaka

2 do 4 mjeseca. Pretjerani rast opsega glave uz neurološke simptome (povraćanje, napeta fontanela, hipertonus mišića, produljena apneja, bradikardija) može biti znak kranio-cervikalne kompresije ili hidrocefalusa (10). Što se tiče slikovnih pretraga, magnetska rezonancija (MRI), u odnosu na CT, omogućuje bolju izravnu vizualizaciju moždanog debla i gornjeg cervikalnog dijela leđne moždine, a može dokazati dinamičku kompresiju moždine i promjenu protoka cerebrospinalne tekućine (16). Slikovne pretrage (poželjno MRI) preporučuje se učiniti u dobi od 6 mjeseci do 1 godine te u slučaju navedenih neuroloških simptoma (10). Prva klasifikacija za procjenu težine promjena u području stenoze foramena magnuma temeljena na MRI objavljena je 2021. godine, tzv. *Achondroplasia Foramen Magnum Score* (AFMS) (16). U slučaju promjena na cervikomedularnom području, patološke polisomnografije ili neuroloških simptoma, indicira se liječenje s iskusnim neurokirurškim te kvalificiranim anesteziološkim timom (4). Djeca s ACH zbog posebnosti njihove građe, hipotonije i hiperobilnih zglobova imaju usporen motorički razvoj, kasnije počinju sjediti, a samostalno prohodaju oko 20. mjeseca života (15). Radi navedenog, preporučuje se rano uključivanje u rehabilitacijske postupke pri čemu je važno uzeti u obzir specifičnosti ove bolesti, kao što su primjerice: izbjegavanje puzanja ili potreba za uporabom posebnog pribora pri procjeni fine motorike. U razvoju autonomije i interpersonalnih vještina važno je poticati stjecanje pozitivne i zdrave slike o sebi, sposobnosti prilagodbe okolini, stjecanje koordinacije i motoričke kontrole u igri i aktivnostima svakodnevnog života. U ranom periodu života jedan od najčešćih problema je torakolumbalna kifoza (90 - 95 %) zbog čega je važna potpora leđima dok se ne razvije tonus mišića u trupu. Blaga torakolumbalna kifoza obično se popravlja kada dijete počne hodati. Djeca s perzistentnom kifozom (10 %) imaju povećan rizik od lumbalne stenoze/neuropatije u kasnijoj dobi (10, 15).

Od 2. do 13. godine kliničke evaluacije se preporučuju svakih 6 do 12 mjeseci uz individualizirani pristup i obavezna antropometrijska mjerenja pri svakom pregledu. Do dobi od 1 godine prosječna godišnja brzina rasta u djece s ahondroplazijom se smanji na 7,4 cm godišnje u djevojčica i 7,1 cm godišnje u dječaka. U djece s ahondroplazijom u dobi

od 2 do 10 godina srednja godišnja brzina rasta je 4 - 5 cm (u usporedbi s 5 - 7 cm u djece prosječne visine). Oko dobi od 10 godina prosječna godišnja brzina rasta se smanji na 3,6 cm godišnje za oba spola. Pubertetski zamah rasta tijekom adolescencije je odsutan u djece s ahondroplazijom, a rast se nastavlja postupno opadajućim tempom do postizanja konačne visine (17, 18). Važno je stalno praćenje znakova i simptoma cervikomedularne kompresije. S ortopedske strane preporučuje se kontinuirano praćenje torakolumbalne kifoze i lumbalne hiperlordoze. U 40 - 70 % pacijenata javlja se deformitet tipa genu varum s torzijom tibije koji može uzrokovati mehaničku bol, poremećaj hoda i ograničenje tjelesne aktivnosti (19). Potrebna su redovita otorinolaringološka i audiološka praćenja, te povremena polisomnografija i procjena pulmologa zbog apneja (4, 15).

U adolescenciji i ranoj odrasloj dobi procjene su individualizirane i obuhvaćaju procjenu metabolizma (pretilost), oralnog zdravlja, problema s ušima, nosom i grlom (apneje, sluh), ortopedskih komplikacija i neuroloških simptoma povezanim sa spinalnom stenozom. Debljina je čest komorbiditet koji se razvija rano zbog ograničenja u tjelesnoj aktivnosti, sklonosti stalnom jelu i nižem bazalnom metabolizmu zbog čega je važna prevencija i praćenje tjelesne mase te indeksa tjelesne mase pri svakom posjetu. Pretilost pogoršava neurološke i ortopedske probleme i apneju te povećava vjerojatnost kardiovaskularnih bolesti koje su glavni uzrok smrti kod odraslih osoba s ACH. U ovom periodu preporučuje se s pacijentima razgovarati o eventualnom prenatalnom testiranju, trudnoći i njezinim mogućim komplikacijama (restriktivna bolest pluća, kardiovaskularna bolest, komplikacije anestezije) te preporuci poroda carskim rezom. Psihološka podrška bitan je dio praćenja bolesnika s ACH u svim razdobljima života (4, 6, 10, 15, 20).

## LIJEČENJE

Dosadašnje mogućnosti liječenja ove bolesti dominantno su bile u domeni kirurških intervencija (operacije dekompresije stenoze foramen magnum, ventrikuloperitonealni šantovi, miringotomija, tonzilektomija i adenoidektomija, liječenje lumbalne spinalne stenoze, ortopedski zahvati), u smislu liječenja komplikacija bolesti, s obzirom na

činjenicu da nije postojala specifična terapijska mogućnost. Ortopedski zahvati elongacije udova s različitim pristupima su invazivni i imaju velik rizik za razvoj komplikacija (4, 21). Glavni ciljevi dosadašnje skrbi su bili predviđanje, otkrivanje i liječenje komplikacija te podrška samostalnosti i kvaliteti života ovih pacijenata.

Europska agencija za lijekove (EMA, engl. *European Medicines Agency*) je 24. siječnja 2013. godine vosoritid uvrstila skupinu „*orphan*“ lijekova, tj. medicinskih proizvoda namijenjenih za prevenciju i terapiju rijetkih bolesti (EU/3/12/1094). Vosoritid je biološki analog natriuretskog peptida C-tipa (CNP, engl. *type C natriuretic peptide*), snažnog stimulatora endohondralne osifikacije. Njegovo se djelovanje bazira na regulaciji unutarstaničnog signalnog puta receptora FGFR3. Vezanjem na natriuretski peptidni receptor tipa B (NPR-B, engl. *natriuretic peptide receptor B*), inhibira MAPK signalni put, aktiviran produktom patogene varijante gena *FGFR3*. Kao rezultat toga, vosoritid, poput CNP-a, djeluje kao pozitivni regulator rasta endohondralne kosti, potiče proliferaciju i diferencijaciju hondrocita, a u odnosu na prirodni CNP ima produljeni poluživot u plazmi (22 - 24). To vosoritid čini prvom ciljanom farmakoterapijskom opcijom u liječenju bolesnika s ahondroplazijom koja je razvijena zahvaljujući razumijevanju patogeneze bolesti, a rezultati dosadašnjih kliničkih ispitivanja podupiru uporabu ovog lijeka u liječenju ACH (25 - 27). Prema rezultatima provedenih kliničkih studija, vosoritid se pokazao učinkovitim u povećanju stope rasta u djece s ahondroplazijom u dobi od 4 mjeseca i starije kod kojih nisu zatvorene epifizne ploče rasta, što može povećati njihovu konačnu visinu i omogućiti lakše obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Liječenje vosoritidom dosljedno je povezano s većim brzinama rasta kod dječaka i djevojčica s ACH u dobi od 6 do 16 godina s prosječnim porastom od 1,55 cm godišnje kod djevojčica i 1,98 cm godišnje kod dječaka. Nije primijećen jasan pubertetski zamah rasta (28, 29). Nedostatak bilo kakvog ubrzanja koštane zrelosti mjereno koštanom dobi ukazuje na to da lijek ne skraćuje ukupno trajanje razdoblja rasta dok povećava godišnju brzinu rasta za 1,35 cm godišnje u dobi od 5 do 14 godina (22, 30). U djece s ACH u dobi od 0 do 5 godina, poboljšanje visine bilo je u skladu s poboljšanjem uočenim nakon jednogodišnjeg liječenja u djece starije od 5 godina

(17, 18). Sve nuspojave opisane u kliničkim ispitivanjima, kategorizirane su kao blage i nisu zahtijevale prekid liječenja, a sigurnosni profil u djece mlađe od 5 godina sličan je onom u starije djece. Na temelju navedenog EMA je u rujnu 2023. odobrila vosoritid za liječenje pacijenata s ACH potvrđenom genetskim testiranjem u dobi od 4 mjeseca života i starijih kod kojih nisu zatvorene epifizne ploče rasta na području Europske unije. Lijek se daje jednom dnevno potkožnom injekcijom, a preporučena doza temelji se na tjelesnoj masi bolesnika i iznosi između 15 - 30 µg /kg/dan pri čemu se viša doza daje najmanjoj djeci. Tijekom liječenja potrebno je u intervalima od 3 do 6 mjeseci pratiti pacijente radi provjere tjelesne mase, tjelesne visine, godišnje brzine rasta i tjelesnog razvoja. Liječenje ovim lijekom treba prekinuti kad se potvrdi da nema daljnjeg potencijala rasta, na što ukazuje brzina rasta manja od 1,5 cm godišnje i zatvaranje epifiznih ploča rasta (31).

## LIJEČENJE DJECE SA AHONDROPLAZIJOM U REPUBLICI HRVATSKOJ

U Republici Hrvatskoj se trenutačno u različitim zdravstvenim ustanovama prati 26 bolesnika u dobi ispod 18 godina s postavljenom dijagnozom ACH. Među njima je 20 pacijenata koji zadovoljavaju kriterije za primjenu vosoritida dok preostalih 6 pacijenata više ne zadovoljava kriterije za primjenu vosoritida, jer su kod njih epifizne ploče rasta zatvorene i stoga kod njih više nema potencijala rasta. Liječenje bolesnika s ahondroplazijom se provodi pod stručnim vodstvom pedijataru genetičara i endokrinologa u Kliničkom bolničkom centru Zagreb pri Referentnom centru Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za medicinsku genetiku i metaboličke bolesti djece i novorođenački probir, Kliničkom bolničkom centru Split pri

**Tablica 1.** Raspodjela pacijenata s ACH po dobnim skupinama.

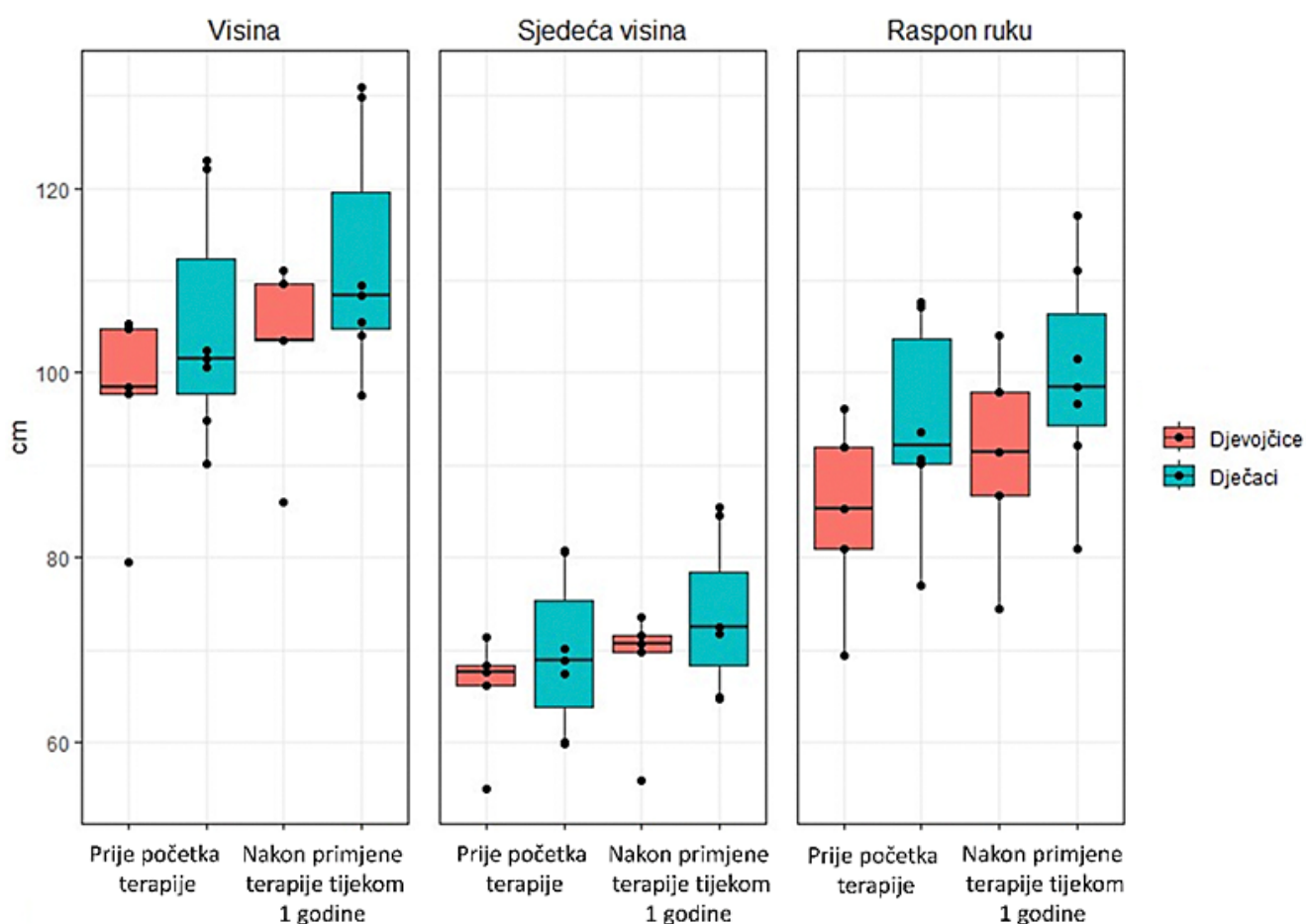
Dobne skupine (godine)	N
1 - 4	2
5 - 7	3
8 - 10	7
11 - 14	2
15 - 18	1

N - broj pacijenata

**Tablica 2.** Antropometrijska mjerenja prije terapije i nakon godinu dana korištenja terapije Vosoritidom.

Spol	Dob (godine)	Visina prije terapije (cm)	Visina nakon primjene terapije tijekom 1 godine (cm)	Sjedeća visina prije terapije (cm)	Sjedeća visina nakon primjene terapije tijekom 1 godine (cm)	Raspon ruku prije terapije (cm)	Raspon ruku nakon primjene terapije tijekom 1 godine (cm)
M	6	90,2	97,5	60,1	64,8	77	80,9
Ž	10	105,3	109,7	71,4	73,6	92	98
Ž	4	79,6	86,1	55	55,9	69,5	74,4
Ž	9	104,8	111	67,7	71,6	96,2	104
Ž	8	97,7	103,5	66,2	69,7	85,3	91,4
M	7	94,9	104,1	59,8	64,9	/	101,6
M	11	102,5	109,4	70,1	72,5	90,7	96,7
M	9	100,6	105,5	68,9	72,5	90,1	92,1
M	13	122,1	131	80,6	84,5	107,6	117
M	16	123,0	129,9	80,7	85,4	107,1	111,1
Ž	10	98,4	103,6	68,3	70,7	81	86,7
M	10	101,5	108,4	67,5	71,7	93,6	98,4

M - muški spol; Ž - ženski spol

**Slika 1.** Usporedba antropometrijskih mjera prije terapije i nakon godinu dana primjene terapije vosoritid.

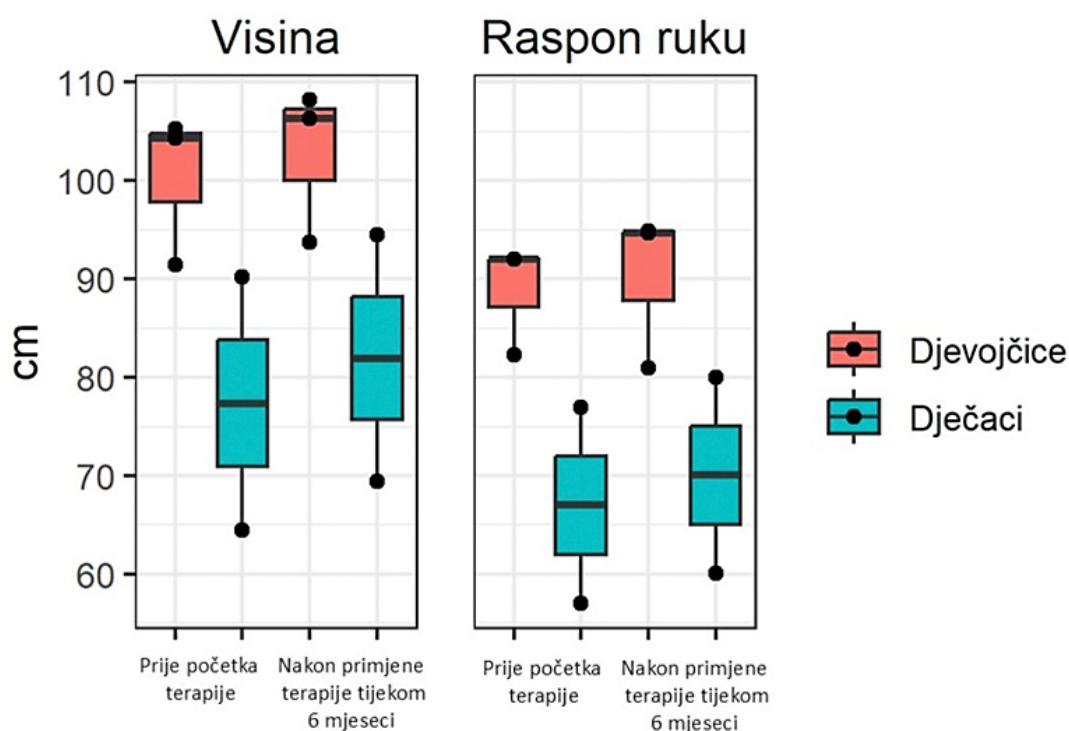
Zavodu za hematologiju, onkologiju i genetiku, Klinici za dječje bolesti Zagreb pri Referentnom centru Ministarstva zdravstva Republike Hrvat-

ske za praćenje kongenitalnih anomalija te u KBC Rijeka pri Klinici za pedijatriju. U istim ustanovama provodi se multidisciplinarno kliničko praćenje i li-

**Tablica 3.** Antropometrijska mjerenja prije terapije i nakon 6 mjeseci terapije Vosoritidom.

Spol	Dob (godine)	Visina prije terapije (cm)	Visina nakon 6 mjeseci terapije (cm)	Raspon ruku prije terapije (cm)	Raspon ruku nakon 6 mjeseci terapije (cm)
M	1	64,5	69,4	57	60,1
Ž	10	104,3	106,3	92	94,9
Ž	5,5	91,4	93,7	82,3	81
M	6	90,2	94,5	77	80
Ž	10	105,3	108,2	92	94,7

M - muški spol; Ž - ženski spol

**Slika 2.** Usporedba antropometrijskih mjera prije početka terapije i nakon 6 mjeseci primjene vosoritida.

ječenje bolesnika s ACH. Hrvatske klinike slijede međunarodne preporuke za liječenje objavljene 2019. godine (Pauli i sur.), smjernice sukladne Izjavi međunarodne suglasnosti koju su 2021. objavili Savarirayan i suradnici te Europske smjernice za ahondroplaziju (3, 6, 10).

Rezultati liječenja su dostupni za ukupno 15 pacijenata s ACH od kojih je osam dječaka (53,3 %) i sedam djevojčica (46,7 %) (Tablica 1).

Dječaci u dobnoj skupini od 6 do 16 godina (njih 7) imali su prosječnu godišnju brzinu rasta 7,3 cm, a djevojčice u istoj dobnoj skupini (njih 4) imale su prosječnu godišnju brzinu rasta 5,4 cm. U dobnoj skupini od 1 do 5 godina smo je jedna djevojčica koja je do sada liječena godinu dana i narasla je 6,5 cm (Tablica 2, Slika 1.).

Rezultati liječenja pacijenata koji su na terapiji vosoritidom 6 mjeseci, pokazuju povoljan polugodišnji prirast na tjelesnoj visini (Tablica 3, Slika 2).

Anamnestički podaci govore o pojačanoj fizičkoj izdržljivosti i manje izraženim bolovima u ekstremitetima otkako se provodi liječenje vosoritidom u usporedbi s razdobljem prije primanja terapije. Klinički se kod nekih pacijenata vidi manje izražena lumbalna lordoza te blagi pomak ka ispravljanju deformiteta nogu. Do sada nije zabilježeno neželjenih reakcija na lijek.

## ZAKLJUČAK

Prva iskustva i rezultati liječenja bolesnika s ahondroplazijom u RH sukladna su navedenim rezultatima kliničkih studija ispitivanja učinkovi-

tosti i sigurnosti lijeka (17, 28 - 30, 32). Na temelju navedenih studija, u svih 20 bolesnika s ACH u RH koji zadovoljavaju kriterije za primjenu terapije vosoritidom očekuje se zadovoljavajuće liječenje.

## LITERATURA

- Legare JM. Achondroplasia. 1998 Oct 12 [Updated 2023 May 11]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/>
- Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, van den Bosch J, Shediach R, Landis S. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2020 Oct;182(10):2297-2316.
- Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jan 3;14(1):1.
- Leiva-Gea A, Martos Lirio MF, Barreda Bonis AC, et al. Achondroplasia: Update on diagnosis, follow-up and treatment. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022 Dec;97(6):423.e1-423.e11.
- L'Hôte CG, Knowles MA. Cell responses to FGFR3 signaling: growth, differentiation and apoptosis. *Exp Cell Res*. 2005;304:417-31.
- Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:333.
- Coi A, Santoro M, Carne E, et al. Epidemiology of achondroplasia: a population-based study in Europe. *Am J Med Genet Part A*. 2019;179:1-8.
- 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;176:1723-1734.
- Neumeyer L, Merker A, Hagenäs L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. *Am J Med Genet A*. 2021 Feb;185(2):401-412. doi: 10.1002/ajmg.a.61974.
- Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:173-189.
- Bodensteiner JB. Neurological Manifestations of Achondroplasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19:105.
- Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A*. 2007;143A:2502-11.
- Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 1987;41(3):454-64.
- Zaffanello M, Cantalupo G, Piacentini G, et al. Sleep disordered breathing in children with achondroplasia. *World J Pediatr*. 2017;13:8-14.
- Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics*. 2020;145:e20201010.
- Cheung MS, Irving M, Cocca A, Santos R, et al. Achondroplasia Foramen Magnum Score: screening infants for stenosis. *Arch Dis Child*. 2021;106:180-184.
- Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8:40-50.
- Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, et al. A Randomized Controlled Trial of Vosoritide in Infants and Toddlers with Achondroplasia. Presented at the Endocrine Society's 2022 Annual Meeting: June 11-14, 2022, Atlanta, GA, USA.
- Ain MC, Shirley ED, Pirouzmanesh A, Skolasky RL, Leet AL. Genu varum in achondroplasia. *J Pediatr Orthop*. 2006;26:375-9.
- Irving M, Savarirayan R, Arundel P, et al. Associations between height and health-related quality of life (HRQoL) and functional independence in children with achondroplasia. Presented at the 59th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Endocrinology: September 22-26, 2021.
- Paley D. Extensive limb lengthening for achondroplasia and hypochondroplasia. *Children (Basel)*. 2021;8:540.
- Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4;381(1):25-35.
- Lorget F, Kaci N, Peng J, Bet al. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 2012 Dec 7;91(6):1108-14.
- Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):162-72.
- Duggan S. Vosoritide: first approval. *Drugs*. 2021;81:2057-62.
- Chan ML, Qi Y, Larimore K, et al. Pharmacokinetics and exposure-response of vosoritide in children with achondroplasia. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61:263-80.
- Semler O, Cormier-Daire V, Lausch E, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia: early experience and practical considerations for clinical practice. *Adv Ther*. 2024;41:198-214.
- Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med*. 2021;23:2443-7.

29. Hoover-Fong J, Savarirayan R, Tofts L, et al. Persistent and stable growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia for up to 3.5 years: results from an ongoing phase 3 extension study. Presented at the 2023 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting; March 14–18, 2023; Salt Lake City, UT, USA.
30. Hoover-Fong J, Irving M, Bacino C, et al. eP151 - Vosoritide for children with achondroplasia: a 60-month update from an ongoing phase 2 clinical trial. Mol Genet Metab. 2021;132(Suppl 1):S101. Presented at the ACMG Annual Clinical Genetics Meeting; April 13–16, 2021.
31. European Medicines Agency. Voxzogo: EPAR - Medicine overview. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/VOXZOGO>
32. Savarirayan R, Irving M, Harmatz P, et al. Growth parameters in children with achondroplasia: a 7-year, prospective, multinational, observational study. Genet Med. 2022;24:2444-52.

### Adresa za dopisivanje:

Mijana Kero, dr. med., specijalist pedijatar, subspecialist medicinske genetike  
Klinički bolnički centar Split  
Klinika za dječje bolesti, Zavod za hematologiju, onkologiju i genetiku  
Spinčićeva 1, 21 000 Split  
e-mail: [mkerok@kbsplit.hr](mailto:mkerok@kbsplit.hr)

## SUMMARY

# Treatment of patients with achondroplasia in the Republic of Croatia – first experiences and results

Mijana Kero

*Achondroplasia (ACH) is an autosomal dominant genetic disorder primarily characterized by disproportionate short stature with normal cognitive development. The average final height of adult males with ACH is 130 cm, while for females, it is 125 cm. Individuals with ACH have an average life expectancy of approximately 10 years shorter than the general population due to complications associated with the underlying condition. The most severe complications that contribute to reduced life expectancy include an increased risk of sudden death in childhood due to potential medullary compression at the craniocervical junction, and in adulthood, cardiovascular diseases, and obesity. Until recently, the treatment of patients with achondroplasia was exclusively symptomatic and did not improve physical capabilities or life quality. Since January 2024, patients with ACH in the Republic of Croatia have started treatment with the drug vosoritide, which targets the cause of the disease, namely the disturbance of enchondral ossification caused by a mutation in the FGFR3 gene. Vosoritide is currently the only specific therapeutic option for treating achondroplasia, developed based on an understanding of the disease pathogenesis, with proven positive effects and an acceptable safety profile.*

**Key words:** ACHONDROPLASIA; RECEPTOR, FIBROBLAST GROWTH FACTOR, TYPE 3; NATRIURETIC PEPTIDE, C-TYPE