

**Case Report*****Achondroplasia Berulang pada Orangtua dengan Perawakan Normal:  
Laporan Kasus*****Fatima Zahra, Adhi Pribadi**Departemen Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung**Abstrak**

*Achondroplasia* adalah penyebab paling umum dari perawakan pendek yang tidak proporsional. Individu yang terkena memiliki pemendekan rhizomelia pada anggota badan, makrosefali, dan fitur wajah yang khas. Diagnosis *achondroplasia* dapat ditegakkan dengan temuan klinis dan radiografi yang khas pada sebagian besar individu yang terkena. Identifikasi varian patogen heterozigot pada *FGFR3* dapat membantu menegakkan diagnosis. Kejadian rekurensi *achondroplasia* pada orangtua dengan perawakan normal sangat jarang terjadi. Pada presentasi kasus ini, kami melaporkan achondroplasia berulang pada orangtua dengan perawakan normal, dengan ditemukan mutasi pada gen *FGFR3*.

**Kata kunci:** *achondroplasia* berulang, mutasi *FGFR3****Recurrent Achondroplasia in Average Stature Parents:  
A Case Report*****Abstract**

*Achondroplasia* is the most common cause of disproportionate short stature. Affected individuals have rhizomelic shortening of the limbs, macrocephaly, and characteristic facial features. *Achondroplasia* can be diagnosed by characteristic clinical and radiographic findings in most affected individuals. Identification of a heterozygous pathogenic variant in *FGFR3* can establish the diagnosis. Recurrent achondroplasia in average stature parents is a very rare case. In this case presentation, we report recurrent achondroplasia in average stature parents with proven mutation of *FGFR3* gene mutation.

**Key word:** recurrent achondroplasia, *FGFR3* mutation

## Pendahuluan

*Achondroplasia* merupakan displasia skeletal paling umum yang menyebabkan perawakan pendek yang tidak proporsional. Individu yang terkena akan mengalami pemendekan rhizomelia pada anggota badan, makrosefali, dan fitur wajah yang khas.<sup>1</sup> Diagnosis achondroplasia dapat ditegakkan dengan temuan klinis dan radiografi yang khas pada sebagian besar individu yang terkena. Identifikasi varian patogen heterozigot pada *FGFR3* dapat menegakkan diagnosis.<sup>1,2</sup>

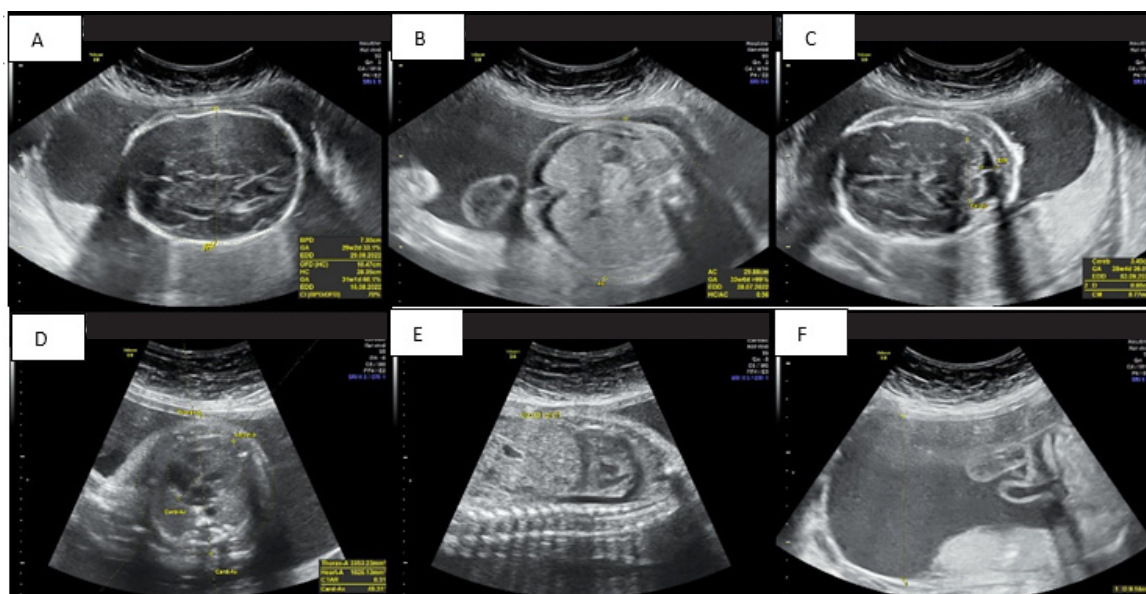
Pada artikel ini akan disampaikan satu kasus achondroplasia berulang pada orangtua dengan perawakan normal dengan mutasi yang terbukti dari satu varian *FGFR3*.

## Laporan Kasus

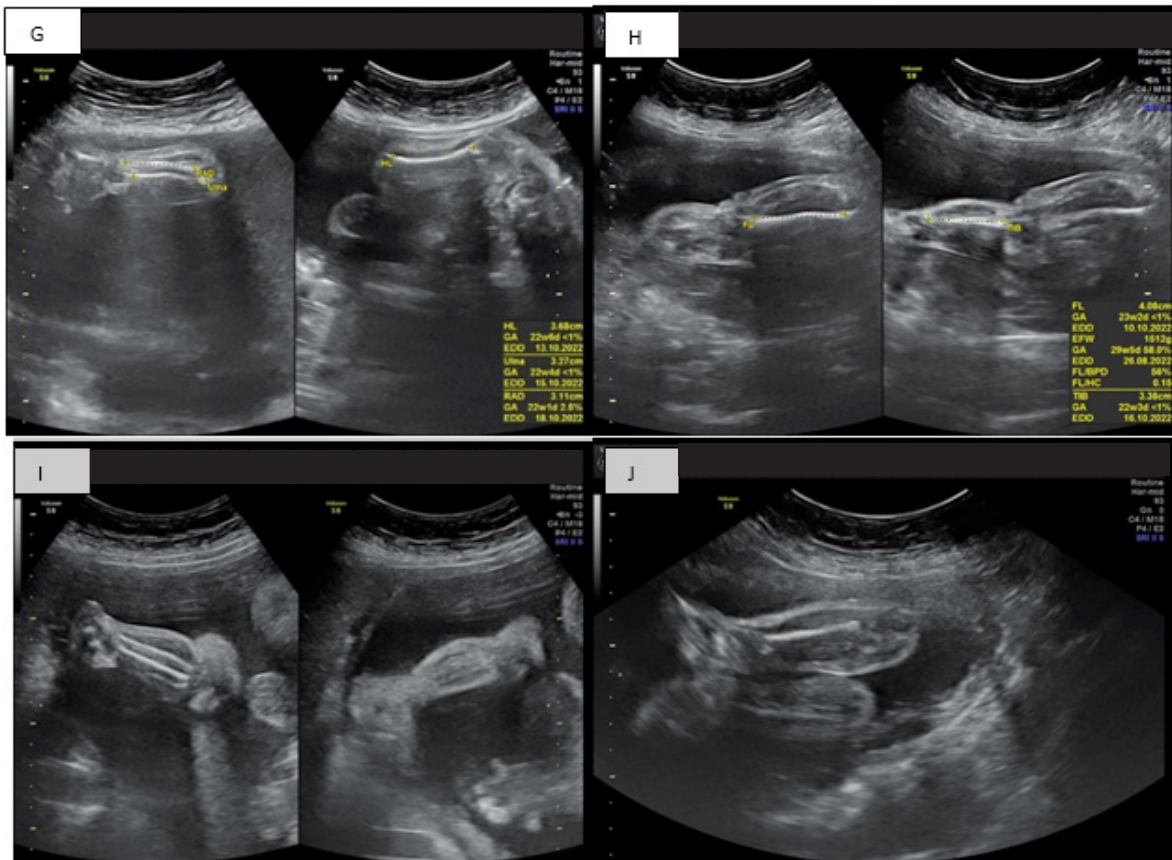
Seorang wanita G2P1 usia 23 tahun datang ke Unit Fetomaternal RS Dr. Hasan Sadikin untuk diagnosis prenatal pada usia kehamilan 29 minggu. Riwayat obstetri menunjukkan kehamilan sebelumnya dengan riwayat displasia tulang, dengan kedua orang tua menunjukkan perawakan normal. Hasil USG

pada kehamilan ini menunjukkan kehamilan tunggal intrauterin letak lintang dengan usia kehamilan 29–30 minggu, dengan perkiraan berat janin 1.512 gram (Gambar 1 A-F, Gambar 1 G-J). Pemeriksaan biometri dan tulang panjang menunjukkan diameter biparietal (BPD) sesuai dengan usia kehamilan 29–30 minggu, dengan panjang femur, tibia, radius, dan ulna sesuai dengan usia kehamilan 22–23 minggu. Kepala berbentuk stroberi (*strawberry shaped head*) atau *frontal bossing* tidak ditemukan. Terdapat asites ringan tanpa penonjolan abdomen. Gambaran *bowing* dan rhizomelia ditemukan pada ekstremitas superior dan inferior. Pengukuran ketuban SDP 9,14 cm, sehingga didiagnosis sebagai polihidramnion.

Seksio sesarea dilakukan indikasi plasenta previa total pada usia kehamilan 37 minggu, lahir bayi perempuan dengan berat badan 3.015 gram dan panjang badan 44 cm. Pemeriksaan neonatal mengungkapkan suspek achondroplasia dengan asites dan polidaktili tangan bilateral. Pemeriksaan penunjang radiologi tidak dilakukan karena keluarga pasien menolak untuk resusitasi dan pemeriksaan lebih lanjut.



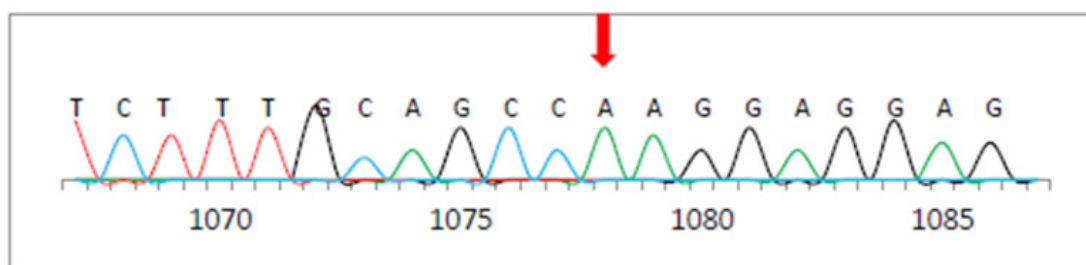
Gambar 1 (a-f). Pemeriksaan USG Pertama Menunjukkan Usia Kehamilan 29–30 Minggu dengan Letak Lintang dan Polihidramnion



**Gambar 1 (g-j).** USG Tulang Panjang Ditemukan Ekstremitas di bawah Persentil ke-5



**Gambar 2 Pemeriksaan Fisik Bayi**  
Bayi didiagnosis sebagai suspek achondroplasia, asites ringan dan polidaktili tangan bilateral



**Gambar 3** Pemeriksaan Darah Tali Pusat Bayi Ditemukan Mutasi pada Gen *FGFR3* Exon 9 pada posisi c.1078G>A yang Menginduksi Perubahan Asam Amino p.Glu360Lys.

Pemeriksaan genetik dilakukan pada darah tali pusat. DNA diisolasi dengan menggunakan kit isolasi DNA Geneaid (Genomic DNA Mini Kit *category number* GB100). DNA kemudian diamplifikasi dengan menggunakan PCR *mastermix* dari Meridian Bioscience (MyTaq HS Red Mix kategori nomor BIO-25047). Isolasi dan amplifikasi DNA dilakukan di Laboratorium Genetik Molekuler dan Sitogenetik, Universitas Padjadjaran. Hasil pemeriksaan menunjukkan adanya mutasi pada gen *FGFR3* pada ekson 9, pada posisi c.1078G>A yang mengakibatkan asam glutamat digantikan oleh lisin (p.Glu360Lys).

### Diskusi

*Achondroplasia* adalah penyebab paling umum dari perawakan pendek yang tidak proporsional. Insidensi kejadian dilaporkan sekitar 1 dari 10.000 sampai dari 30.000 kelahiran, tanpa melihat ras dan jenis kelamin.<sup>3</sup> Individu yang terkena memiliki perawakan tidak proporsional pada anggota badan, makrosefali, dan fitur wajah yang khas dengan *frontal bossing* dan *midface retrusion*.<sup>1</sup> Diagnosis *achondroplasia* dapat ditegakkan dengan temuan klinis dan radiografi yang khas pada sebagian besar individu yang terkena. Pada kasus ini, pada pemeriksaan prenatal didapatkan gambaran pemendekan tulang panjang dengan persentil <1% berdasarkan usia kehamilan, tetapi gambaran ultrasonografi prenatal lainnya

seperti *strawberry shaped head*, *midface retrusion* tidak ditemukan. Hasil pemeriksaan abdomen pada pasien ini didapatkan gambaran protruding abdomen minimal, yang kemungkinan dapat pula disebabkan oleh asites. Pemeriksaan pascasalin pada bayi saat lahir juga menunjang ke arah kecurigaan *achondroplasia* (pemeriksaan penunjang tidak dikerjakan karena orangtua menolak).

Identifikasi varian patogen heterozigot pada *FGFR3* dapat menegakkan diagnosis pada kasus yang tidak khas. *Achondroplasia* diwariskan secara autosomal dominan. Sekira 80% individu dengan *achondroplasia* memiliki orang tua dengan perawakan rata-rata/normal dan terkena *achondroplasia* akibat varian patogen *de novo*.<sup>4</sup> *Achondroplasia* disebabkan oleh mutasi gen *fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR-3)*, yang berlokasi pada lengan pendek kromosom 4 pada lokus 16.3.<sup>3</sup> Walaupun *achondroplasia* merupakan kelainan autosomal dominan, hanya 20% yang diturunkan, sementara 80% kejadian mutasi yang terjadi merupakan mutasi baru spontan dan dapat terjadi pada orang tua dengan perawakan normal. Orang tua ini akan memiliki risiko yang sangat rendah untuk memiliki anak lagi dengan *achondroplasia*. Jika varian patogen *FGFR3* telah diidentifikasi pada orang tua atau orang tua yang terkena, prenatal diagnosis untuk kehamilan dengan peningkatan risiko *achondroplasia* dapat dilakukan.<sup>1,2</sup>

Shiang dkk.<sup>5</sup> menunjukkan bahwa individu dengan *achondroplasia* memiliki

mutasi yang dapat diidentifikasi pada gen *fibroblast growth factor receptor type 3* (FGFR3). Gen FGFR3 adalah salah satu dari empat reseptor faktor pertumbuhan fibroblast pada manusia, dan merupakan regulator negatif pertumbuhan tulang kondrositik (melalui pemendekan fase proliferasi dan mempercepat diferensiasi terminal).<sup>6,7</sup> Mutasi ini menyebabkan peningkatan aktivitas tirosin kinase pada reseptor lempeng pertumbuhan kartilago sehingga menyebabkan inhibisi pertumbuhan tulang.<sup>3</sup>

Hampir semua mutasi pada FGFR3 muncul pada pasangan nukleotida yang sama dan menghasilkan substitusi glisin menjadi arginin (G380R) yang sama pada protein FGFR3.<sup>6,8,9</sup> Transisi c.1138G>A pada FGFR3 lebih sering ditemukan dibanding transversi c.1138G>C.<sup>3</sup> Sebagian besar (97%) kasus *achondroplasia de novo* disebabkan oleh mutasi transisi dan berhubungan perubahan asam amino p.gly380arg pada domain protein transmembrane.<sup>3,10</sup> Rekurensi *achondroplasia de novo* pada anak yang dilahirkan dari orangtua dengan perawakan normal jarang terjadi, dengan insidensi <1%. Rekurensi anak yang terkena *achondroplasia* yang lahir dari orang tua dengan perawakan normal mengindikasikan risiko mosaikisme germline.<sup>3,11</sup>

Mutasi yang menyebabkan *achondroplasia* lebih merupakan mutasi fungsional daripada mutasi inaktivasi. Ini kemungkinan besar menghasilkan aktivasi FGFR3 independen ligan.<sup>12</sup> Ini kemudian, adalah aktivasi konstitutif suatu sinyal penghambat. Displasia dapat disortir ke dalam kelompok yang sebagian besar anggotanya berbeda berdasarkan tingkat keparahannya. Gangguan lain dalam kelompok *achondroplasia* juga disebabkan oleh mutasi berbeda pada FGFR3. Beratnya penyakit merupakan konsekuensi dari rangkaian bertahap dari aktivasi relatif FGFR3.<sup>13</sup> Hampir semua gambaran klinis dan masalah medis *achondroplasia* muncul

berhubungan dengan kelainan akibat pertumbuhan tulang rawan, baik secara langsung atau karena pertumbuhan tulang rawan yang tidak proporsional dibandingkan dengan struktur terdekat yang berasal dari jaringan lain.<sup>6</sup>

Usia paternal lebih dari 35 tahun (pada kasus ini usia ayah 24 tahun) telah dikatakan berhubungan kuat dengan mutasi baru yang terjadi pada *achondroplasia* dan kelainan autosomal dominan lainnya.<sup>3</sup> Asal usul efek usia paternal dan tingkat mutasi yang sangat tinggi memiliki dasar yang kuat.<sup>8,9</sup> Dasar itu juga membantu menjelaskan mengapa semua mutasi pada kasus *achondroplasia* sporadis berasal dari pihak ayah. Tampaknya produk protein mutan tertentu, termasuk FGFR3, dipilih secara positif untuk sel prekursor sperma (sel punca spermatogonial). Ini juga menjelaskan mengapa beberapa pria memiliki lebih dari satu anak yang terkena dampak secara “sporadis”. *Achondroplasia* adalah salah satu dari sejumlah kecil yang disebut gangguan RAMP–berulang (*recurrent*), dominan autosomal (*autosomal dominant*), bias laki-laki (*male biased*), gangguan efek usia paternal (*paternal age effect disorders*)–yang semuanya mungkin timbul karena efek selektif positifnya pada spermatogonia.<sup>14</sup>

Strategi terapi terbaru melibatkan utilisasi agen kimiawi atau antibodi untuk memblokir reseptor yang akan menurunkan aktivitas tirosin kinase pada reseptor. Terapi molekuler termasuk pemberian peptid natriuretik tipe C untuk menurunkan aktivasi faktor pertumbuhan fibroblast (yang diinduksi oleh jalur sinyal protein kinase yang diaktivasi mitogen) pada lempeng pertumbuhan kondrosit digunakan untuk mengatasi efek yang disebabkan oleh mutasi pada menci. Saat ini terapi ini masih dalam tahap pengembangan untuk terapi pada manusia.<sup>14</sup> Konseling yang baik pada orang tua mengenai masalah yang terjadi, konseling prakonsepsi dan metode alternatif untuk dapat memiliki bayi yang sehat

perlu diinformasikan dengan baik.<sup>3</sup> Pada pasien ini, untuk perencanaan kehamilan selanjutnya, dapat disarankan pemeriksaan genetika pada kedua orang tua untuk melihat kemungkinan pembawa sifat pada salah satu atau kedua orang tua. Apabila pasien datang pada usia kehamilan awal, dapat disarankan pemeriksaan amniocentesis pada usia kehamilan 11-13 minggu atau CVS pada usia kehamilan 14-16 minggu untuk konfirmasi ada atau tidaknya kemungkinan mutasi berulang pada gen FGFR 3.

Simpulan rekurensi *achondroplasia* pada orangtua dengan perawakan normal merupakan hal yang jarang ditemukan. Sebelum kehamilan selanjutnya, perlu dilakukan konseling prakonsepsi yang baik untuk persiapan kehamilan, diagnosis prenatal dan penatalaksanaan pada kehamilan selanjutnya.

Ucapan terima kasih kepada Prof. Humphrey H.H. Kanhai atas saran dan komentar pada artikel ini.

#### Daftar Pustaka

1. Legare JM. *Achondroplasia* 1998 [December 1st, 2022]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/>.
2. Mettler G, Fraser FC. Recurrence risk for sibs of children with "sporadic" achondroplasia. *Am J Med Genet.* 2000;90:250–1.
3. Anbumani TL, Anthony Ammal S, Thamarai Selvi A. A case report of recurrent achondroplasia in fetuses of normal parents. *Int J Res Med Sci.* 2015;3(6):1533–7.
4. Chen H. *Atlas of genetic diagnosis and counseling.* New York: Springer; 2012.
5. Shiang R, Thompson IM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. 78. 1994;335-42.
6. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;3(14):1–49.
7. Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia: pathogenesis and implications for future treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:516–23.
8. Goriely A, Wilkie AO. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet.* 2012;90:175–200.
9. Arnheim N, Calabrese P. Germline stem cell competition, mutation hot spots, genetics disorders, and older fathers. *Annu Rev Genom Hum Genet.* 2016;17:219–43.
10. Sobetzko D, Braga S, Rudeberg A, Superti-Furga A. Achondroplasia with the FGFR3 1138 g->a (G380R) mutation in two sibs sharing a 4p haplotype derived from their unaffected father. *J Med Genet.* 2000;37:958–9.
11. Yoon SR, Choi SK, Eboreime J, Gelb BD, Calabrese P, Arnheim N. Agedependent germline mosaicism of the most common Noonan syndrome mutation shows the signature of germline selection. *Am J Hum Genet.* 2013;92(6):917–26.
12. Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *EMBO J.* 1996;15:520–7.
13. Foldynova-Trantirkova S, Wilcox WR, Krejci P. Sixteen years and counting: the current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias. *Hum Mutat.* 2012;33:29–41.
14. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of

individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):173–89.