



ORIGINAL BREVE

Síndrome de Crouzon: a propósito de 2 casos. Entidades craneoestenóticas alélicas de los genes FGFR

R. Vidal Sanahuja^{a,*}, E. Gean Molins^b, C. Sánchez Garré^c, J. Quilis Esquerra^d, G. García Fructuoso^e y J.M. Costa Clara^e

^a Unitat de Neuropediatria, Servei de Pediatria, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^b Servei de Genètica Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^c Unitat d'Endocrinologia, Servei de Pediatria, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^d Servei de Pediatria, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^e Servei de Neurocirurgia Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 27 de junio de 2011; aceptado el 28 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 26 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE

Acantosis nigricans;
Antley-Bixler;
Apert;
Beare-Stevenson;
Craneosinostosis;
Crouzon;
FGFR1;
FGFR2;
FGFR3;
Jackson-Weiss;
Muenke;
Enanismo en sacabocados;
Pfeiffer;
Saethre-Chatzen

Resumen

Introducción: La craneosinostosis consiste en una fusión patológica precoz de una o varias suturas craneales. El 20% de los casos corresponde a formas sindrómicas con patrones hereditarios mendelianos, mientras que el 80% restante a formas no sindrómicas, pero con transmisión hereditaria en el 10-14% de los casos. A propósito de 2 pacientes con síndrome de Crouzon, se revisan los aspectos clínicos y genéticos.

Pacientes y métodos: Paciente 1: niña de 35 días con macrocefalia progresiva, abombamiento de la fontanela, proptosis ocular, hipertelorismo y estrabismo divergente. Rx de cráneo con sinostosis de la sutura sagital. Fue intervenida quirúrgicamente a los 3 y 8 meses por desarrollo de pansinostosis. Paciente 2: niño de 3 años 8 meses con cefaleas de tipo migrañoso de un año de evolución. Presentaba acantosis nigricans. Rx de cráneo y TC craneal con impresiones digitales y fondo de ojo con discreto borramiento papilar. Tras 18 meses apareció edema de papila y en la TC craneal se detectó pansinostosis, requiriendo intervención quirúrgica.

Resultados: Hemos presentado un paciente con síndrome de Crouzon clásico (paciente 1) y otro con acantosis nigricans (paciente 2), diagnosticándose por su particular fenotipo clínico.

Conclusiones: Dada la amplia diversidad de formas alélicas en los genes FGFR que cursan con craneosinostosis, conociéndose hasta 10 entidades, realizamos una revisión de las mismas. En las formas sindrómicas, como nuestros 2 casos, conviene detallar al máximo los signos clínicos pues pueden orientar el diagnóstico, y el estudio molecular permitirá en ocasiones confirmarlo y ofrecer asesoramiento genético a las familias.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rvidal@cst.cat (R. Vidal Sanahuja).

KEYWORDS

Acanthosis nigricans;
Antley-Bixler;
Apert;
Beare-Stevenson;
Craniosynostosis;
Crouzon;
FGFR1;
FGFR2;
FGFR3;
Jackson-Weiss;
Muenke;
Osteoglophonic
dwarfism;
Pfeiffer;
Saethre-Chotzen

Presentation of two cases of Crouzon syndrome: allelic cranio-stenotic conditions of FGFR genes**Abstract**

Introduction: Craniosynostosis is an abnormal and premature fusion of any cranial suture. Twenty per cent of them involve any specific syndrome with Mendelian transmission; the other 80% are "non syndromic", although but 10-14% of them are genetically transmitted. Using the experience of two patients with Crouzon syndrome, a clinical and genetic review is performed. **Patients and methods:** Patient 1: girl of 35 days of age with progressive macrocephaly, protrusion of fontanel, ocular proptosis, hypertelorism and divergent strabismus. Cranial RX with sagittal synostosis. Surgical operation was performed with 3 months and 8 months of age due to development of pansynostosis. Patient 2: boy of 3 years 8 months of age with headaches of migrainous type of one year onset. He had acanthosis nigricans. Cranial RX and cerebral CT with evident digital markings and fundus of eye with undefined papillary limits, but 18 month later oedematous papilla were evident and pansynostosis was detected, so surgery was performed. **Results:** We present a patient with classical Crouzon syndrome (patient 1) and another with acanthosis nigricans (patient 2), both diagnosed by the description of characteristic clinical features.

Conclusions: Ten craniosynostotic clinical forms are currently known as allelic variations of the FGFR genes, and as such have reviewed them. As in our two cases, in syndromic types is very important the accurate study of the phenotype to orientate the diagnosis, although the molecular study will confirm it in many patients and genetic counselling offered.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La craneosinostosis consiste en una fusión patológica precoz de una o varias suturas craneales. El cráneo se deforma creciendo en sentido paralelo a la sutura afectada, intentando compensar el crecimiento hacia las suturas abiertas. La incidencia en la población general de todas las craneosinostosis es de 1 por cada 2.000 a 2.500 recién nacidos vivos. El 20% de los casos forman parte de síndromes complejos (se conocen más de 150), siendo su herencia de tipo mendeliana. Pero entre un 10 y 14% de las craneosinostosis no sindrómicas también existe transmisión hereditaria, conociéndose en la actualidad cuatro genes responsables: a) TWIST1 (7p21), causante de la craneosinostosis aislada tipo 1¹; b) MSX2 (5q34-q35), causante de la craneosinostosis aislada tipo 2 (MIM 123101); c) FGFR2 (mutación M943T) (10q25-q26)² (MIM 176943), y d) FGFR3 (4p16.3)^{2,3}. Estos 4 genes también son responsables de formas sindrómicas.

En este trabajo se presentan 2 pacientes no emparentados afectados por el síndrome de Crouzon, diagnosticados por su fenotipo clínico. En este síndrome pueden hallarse mutaciones en los genes FGFR (*fibroblast growth factor receptor*) 2 o FGFR3. Sin embargo, existen hasta 10 formas alélicas de los genes FGFR que manifiestan craneosinostosis y, aunque cada entidad tiene un fenotipo bastante particular, algunos de los signos clínicos son superponibles y con expresividad variable⁴ pudiendo resultar difícil la clasificación de algunos pacientes. Para simplificarlo, en la *tabla 1* se esquematizan los signos clínicos más característicos de cada entidad, haciéndose también referencia a los genes responsables de cada una y al porcentaje actual de detección de las mutaciones².

Pacientes y métodos

En el Servicio de Pediatría del Consorci Sanitari de Terrassa, desde 1990 hasta la actualidad hemos diagnosticado un total de 12 pacientes con craneosinostosis: 8 formas aisladas y 4 sindrómicas (un síndrome de Apert, un síndrome de Baller-Gerold y 2 síndromes de Crouzon). Estos 2 últimos, diagnosticados en 2008 y 2009, fueron derivados para tratamiento quirúrgico al Servicio de Neurocirugía del Hospital Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat) y son el objeto de esta revisión.

Resultados**Paciente 1**

Niña de 35 días de vida, remitida por presentar abombamiento de la fontanela durante las últimas semanas con aumento del perímetro craneal, pasando de +2 DE de recién nacida hasta +3 DE. Antecedentes familiares: primer hijo; padres con morfología y perímetro craneal normales; un aborto espontáneo anterior. Antecedentes personales: embarazo con diabetes gestacional y parto a las 40 semanas mediante cesárea. Test de Apgar 9-10. Peso: 3.410 g (pc 40), longitud: 49,5 cm (pc 40), perímetro cefálico: 36,5 cm (pc 98).

En la exploración destacaba un perímetro cefálico de 39,3 cm (+3 DE), con frente prominente, moderada dolicocefalia, marcado hipertelorismo ocular con proptosis y estrabismo divergente. Manos y pies, normales. Fontanela ligeramente abombada, palpándose un ribete en la sutura sagital. Su fenotipo facial concordaba con un síndrome de Crouzon. Rx craneal con sinostosis sagital (*fig. 1*). Fondo

Tabla 1 Formas alélicas de los genes *FGFR1*, *FGFR2* y *FGFR3* que cursan con craneosinostosis

	1. Craneos. cor.	2. S. Crouzon	3. S. Apert	4. S. Pfeiffer	5. S. Jackson-Weiss	6. S. Saethre-Chotzen	7. S. Antley-Bixler	8. S. Beare-Stevenson	9. S. Crouzon con ac. <i>nigríc.</i>	10. S. Muenke
Gen/mutación	<i>TWIST1</i> , <i>MSX2</i> , <i>FGFR2</i> , <i>FGFR3</i> .	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FGFR2</i> (tipo I, II, III) <i>FGFR1</i> (5% tipo I)	<i>FGFR2</i> <i>FGFR1</i> (un caso)	<i>TWIST1</i> <i>FGFR2</i> (2 famil.)	<i>FGFR2</i> (AD) <i>POR</i> (AR)	<i>FGFR2</i> (mayoría) <i>FGFR3</i>	<i>FGFR3</i> (G1172A)	<i>FGFR3</i> (P250R)
Detec. mut. ²	100% en <i>FGFR2</i> y <i>FGFR3</i>	> 50%	> 98%	67% en cada tipo	% desconocido	75% en <i>TWIST1</i>	% desconocido	% desconocido	100%	100%
Herencia	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD (<i>FGFR2</i>)	Desconocida	AD	AD
Dismorfia craneo-facial	Craneal	Sí	Sí	Sí	Sí	Ptosis palpebr., hipertelorismo	Cráneo forma trapecoide	Sí	Sinostosis solo coronal	Sí
Trigonocefalia «Lagunas» parietales	No	Raramente (7%)	Raramente	Posible	No	No	No	Posible	No	Posible
Manos	NL	Posibles anomalías Rx	Sindactilia cutánea (posible ósea)	Braquidactilia, sindactilia 2-3	NL la mayoría	Braquidactilia, sindactilia 2-3	Camptodactilia, aracnodactilia	NL	Posible leve acortam. falang.	Braquidactilia, posible fusión en carpo
Pulgares	NL	NL	Cortos (ocasional sindactilia)	Anchos, cortos (desviación medial)	NL	Anchos	NL	NL	NL	Posibles anomalías falanges
Polidactilia	No	No	Posible en manos y pies	Falange distal bifida	No	No	No	No	No	No
Antebrazos	NL	Posible sublux. cabeza radio	Posible sinostosis radio-humeral	Sinostosis radio-cubital	NL	NL	Curvados, sinostosis radio-cubital	NL	NL	NL
Codos	NL	Posible anquilosis	Posible limitac. extensión	Sinostosis radio-humeral	NL	Posible limitac. extensión	Sinostosis radio-humeral	NL	NL	NL
Pies	NL	NL	Sindactilia cutánea (posible ósea)	Cortos (posible sinsactilia)	Sinost. tarsiana, sindac. cut. 2-3.	Sindactilia 3-4	Posibles zambos	NL	NL	Posible fusión tarso
1.º dedo pie	NL	NL	Separados (ocasional sindactilia)	Anchos y cortos, <i>hallux varus</i>	Anchos, <i>hallux varus</i>	Anchos, <i>hallux valgus</i>	NL	NL	NL	Posible ancho
Cardíaco, renal	NL	NL	Posible afectación	NL	NL	Posible afectación	Posible afectación	Posible afectación	Posible afectación	NL
SNC	NL	Hidrocef. (47%), R. ment. (12%)	Posibles hidrocefalia, ACC y Chiari I	Posible hidrocefalia	NL	Intelecto en general NL	Posible normalidad	Posible Chiari e hidrocefalia	Posible hidrocefalia o Chiari I	R. ment. (50%) (pos. megalencefalia aislada)
Piel	NL	NL	NL	NL	NL	NL	NL	Cutis girata, acantosis <i>nigricans</i>	Acantosis <i>nigricans</i>	NL
Sordera	No	Posible esten. canal auditivo Chiari I (73%), fus. vert. (18%)	Posible	Posible	No	Posible	Sí; displasia auricular	Posible displasia auricular	No	Sí (neuro-sens. o mixta)
Otros			Fus. vert. (68%)			Muy amplio espectro clínico	Fémures curv. Posib. genitales ambiguos	Posible anomal. genital, dental y hernia umbilic.	Pos. atr. coanas, fisura palatina	Muy amplio espectro clínico

ac. *nigríc.*: acantosis *nigricans*; ACC: agenesia del cuerpo calloso; acortam. falang.: acortamiento de falanges; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; Craneos. cor.: craneosinostosis coronal; fémures curv.: fémures curvados; fus. vert.: fusiones vertebrales; NL: normal; pos.: posible; R. ment.: retraso mental.



Figura 1 Radiografía de perfil de cráneo del paciente 1 mostrando craneosinostosis de la sutura sagital y dolicocefalia.

de ojo normal. Preciso intervención quirúrgica a los 3 y 8 meses por agravamiento evolutivo de su morfología cráneo-facial y desarrollo de pansinostosis. La segunda intervención consistió en un avance fronto-orbitario. Tras 21 meses de seguimiento, mantiene normalidad en su desarrollo psicomotor con mejoría evidente de su fenotipo cráneo-facial. Mediante secuenciación de los exones 8 y 10 del gen FGFR2 y del exón 6 del gen FGFR3 no se encontraron mutaciones.

Paciente 2

Niño de 3 años y 8 meses de edad, remitido para estudio de cefaleas intermitentes de tipo migrañoso, de un año de evolución. Antecedentes familiares: padres y hermana con morfología y perímetro craneal normales. Antecedentes personales: embarazo y parto normales. Peso: 3.100 g (pc 25), longitud: 49 cm (pc 25), perímetro cefálico: 35,5 cm (pc 60). Bronquitis obstructivas de lactante. Obesidad desde los 12 meses. Deambuló a los 2 años. Leves dificultades de pronunciación. Intelecto normal.

En la exploración destacaba obesidad, con un peso de 29 kg (+7 DE), talla de 104,5 cm (+1,5 DE) y perímetro craneal de 50,6 cm (0 DE). Presentaba una leve proptosis ocular y en el fondo de ojo existía un discreto borramiento de los bordes papilares. En la Unidad de Endocrinología se detectó acantosis *nigricans* en el cuello y las axilas, manifestada a partir de los 2 años (fig. 2). Rx de cráneo y TC cerebral con evidentes impresiones digitales (fig. 3). El fenotipo cráneo-facial y la anomalía dermatológica hicieron sospechar un síndrome de Crouzon con acantosis *nigricans*. Los potenciales evocados visuales y la RM cerebral fueron normales. Transcurridos 18 meses, apareció edema de papila en el fondo de ojo y la TC craneal detectó pansinostosis, incluida levemente la metópica. Se intervino quirúrgicamente realizándose un avance fronto-supraorbitario, respetando las órbitas dado que no eran muy pequeñas, junto a una fragmentación biparietal, consiguiéndose aumentar el volumen intracraneal. Tras 2 años se mantiene asintomático y se ha reducido la proptosis ocular. No ha sido posible el estudio genético por haberse trasladado a otra comunidad autónoma.



Figura 2 Región posterior del cuello del paciente 2 mostrando acantosis *nigricans*.

Discusión

Estos 2 pacientes presentan 2 formas diferentes de síndrome de Crouzon, el primero atribuido a una mutación en el gen FGFR2 (detectándose la misma al menos en la mitad de los pacientes², sin hallarla en nuestro caso) y el segundo en FGFR3 (una mutación recurrente, aunque no la hemos podido estudiar en el nuestro).

Si el estudio del gen FGFR2 en un paciente con sospecha de síndrome de Crouzon se realiza antes de los 2-3 años, las probabilidades de obtener un resultado negativo serán mayores que si se realiza a una edad posterior, por la posibilidad de se trate de un síndrome de Crouzon con acantosis *nigricans* sin que todavía se haya manifestado la anomalía cutánea, localizándose la mutación en FGFR3.

Crouzon describió en 1992 a una madre y su hija afectadas por una craneosinostosis que abarcaba diversas suturas, provocando una deformidad cráneo-facial junto a exoftalmos. Posteriores publicaciones médicas de casos similares configurarían este síndrome, recibiendo el nombre del primer autor. Su herencia es AD (autosómica dominante), con



Figura 3 Radiografía de perfil de cráneo del paciente 2 mostrando impresiones digitales en los huesos del cráneo.

penetrancia completa y expresividad variable. La mitad de los casos son debidos a mutaciones *de novo*. Se estima una incidencia de 1 por cada 60.000 recién nacidos vivos y constituye el 4,8% de todas las craneosinostosis. No tiene predominio racial ni de sexo.

La craneosinostosis suele detectarse durante el primer año de vida y puede abarcar la bóveda craneal, base de cráneo, órbitas y complejo maxilar. La precocidad y el orden de afectación de las suturas pueden variar, existiendo una cierta diversidad en su espectro clínico. Destaca principalmente hipertelorismo con exoftalmos (por órbitas poco profundas), estrabismo divergente, nariz en pico curvado, labio superior fino, hipoplasia mediofacial (por maxilar superior reducido) y un relativo prognatismo. En raras ocasiones también pueden existir anomalías oculares. Un 7% de los casos son muy graves⁴, adquiriendo el cráneo una forma trilobulada (también llamada trigonocefalia, en «hoja de trébol», «clover-leaf» o «kleeblattschädel»). Si se demora la cirugía de estos casos, la hipertensión intracraneal y el edema de papila provocan grave déficit visual. Un 47% también presenta hidrocefalia progresiva, con posible herniación amigdalina y/o siringomielia. Algunos centros tratan la hidrocefalia mediante ventriculostomía endoscópica en el tercer ventrículo, evitando la colocación de una válvula derivativa en más de la mitad de los casos⁵. El 12% de los casos presentan retraso cognitivo.

Existe un espectro clínico muy amplio para este síndrome, cuya forma de presentación más grave es neonatal. En ocasiones, el estudio clínico familiar puede desvelar casos muy leves en el adulto, que no requieren ningún tratamiento. En los casos severos la cirugía debe ser precoz, anticipándose a posibles complicaciones, especialmente las del nervio óptico⁶. Una de las técnicas consiste en realizar un avance fronto-orbitario, que evitará la hipertensión intracraneal, aparte de mejorar la estética. Mediante la técnica quirúrgica Le Fort III se ha demostrado evidente mejoría de los parámetros respiratorios para tratar las apneas obstructivas durante el sueño⁷. En una segunda fase se puede tratar la hipoplasia maxilar mediante un avance cigomático-maxilar. Se consideran de interés los estudios campimétricos, capaces de evidenciar déficits que los estudios de visión central no detectan⁸. Requieren un seguimiento interdisciplinar, abarcando también factores psicológicos para facilitar su integración social⁹.

Es necesario el asesoramiento genético dado que el riesgo de recurrencia para el afectado es del 50% en cada gestación, sin poder predecir su gravedad. El estudio genético prenatal y/o preimplantacional solo puede realizarse cuando se conoce la mutación patogénica del caso índice. La ecografía prenatal de alta resolución puede detectar el exoftalmos o el hipertelorismo; sin embargo, la craneosinostosis solo es detectable mediante ecografía tridimensional o resonancia magnética (RM). En las formas *de novo*, al no poder descartarse un mosaicismo germinal, el riesgo de recurrencia para los padres en futuros embarazos se estima inferior al 3%, por lo que se aconseja realizar estudio prenatal¹⁰.

Del resto de entidades alélicas de los genes *FGFR1*, *FGFR2* y *FGFR3* que tienen en común la craneosinostosis, se resume a continuación lo más característico de cada síndrome, ordenándose, como en la [tabla 1](#), en primer lugar los afectados por *FGFR2* y otros posibles genes, y al final los afectados por *FGFR3*.

El síndrome de Apert (MIM 101200) es debido a mutaciones heterocigotas del gen *FGFR2*, de herencia AD, aunque predominan los casos debidos a mutación *de novo*. Lo más característico es la presencia de sindactilia severa en las manos y los pies. Son frecuentes las malposiciones dentales con dientes apiñados¹¹.

El síndrome de Pfeiffer (MIM 101600) es debido a mutaciones del gen *FGFR2* (Pfeiffer tipo 2) (MIM 176943) y más raramente del *FGFR1* (8p12-p11.2) (Pfeiffer tipo 1) (MIM 136350). Descrito en 1964, se han publicado poco más de 60 casos. De herencia AD, con penetrancia y expresividad variable incluso intrafamiliar (se han descrito familias en las que un miembro padecía afectación digital sin craneosinostosis, y en otro miembro al revés o con mínima afectación). Se conoce la existencia de que una misma mutación en *FGFR2* con fenotipo Pfeiffer, se haya descrito previamente con fenotipo Crouzon, Jackson-Weiss o Saethre-Chotzen¹².

El síndrome de Jackson-Weiss (MIM 123150) se debe a mutaciones del gen *FGFR2*. Solo un paciente descrito con una mutación (P252R) en el gen *FGFR1* (8p11.2-p11.1)¹³. De herencia AD, también con gran variabilidad de la expresividad intrafamiliar.

El síndrome de Saethre-Chotzen (también llamado cráneo-óculo-dental) (MIM 101400) se debe a mutaciones del gen *TWIST1* (más de 35 conocidas y detectables en un 75%), y a mutaciones del gen *FGFR2*, habiéndose descrito solo 2 familias^{14,15}. Aunque se ha estimado una incidencia entre 1:25.000 y 1:50.000 recién nacidos vivos, su frecuencia real se cree mayor por la existencia de pacientes sin diagnosticar con solo signos menores. Por otro lado, los avances genéticos han permitido constatar que en algunas casuísticas se incluía erróneamente a pacientes que padecían en realidad síndrome de Muenke, cuyo fenotipo puede ser similar¹⁶. La craneosinostosis suele requerir tratamiento quirúrgico precoz y casi la mitad de los pacientes precisan nuevas intervenciones antes de los 5 años al reaparecer la hipertensión intracraneal¹⁶.

El síndrome de Antley-Bixler se debe a mutaciones en el gen *FGFR2*, de herencia AD. Recientemente, se ha descrito genitales ambiguos en ambos sexos por deficiencia del citocromo P450 oxidoreductasa (POR), responsable de la síntesis de esteroides^{17,18}. En estos nuevos casos se han podido encontrar mutaciones en el gen *POR* (7q11.2), de herencia AR (autosómica recesiva). Se han descrito mutaciones de este gen manifestando solo insuficiencia adrenal o infertilidad, sin dismorfias, y menor capacidad para metabolizar los fármacos que utilizan dicha vía metabólica¹⁹.

El síndrome de Beare-Stevenson es debido a un defecto del gen *FGFR2* (se conocen 3 mutaciones *de novo*), o también del *FGFR3*. Solo se han descrito 12 casos esporádicos desde la primera descripción en 1969. Son características las anomalías cutáneas como *cutis gyrata* (arrugas y piel sobrante) en cráneo, cara y extremidades, y acantosis *nigricans*. El primer paciente descrito por Beare en 1969 y otros 2 casos²⁰ presentaban dientes neonatales con posterior hipodontia.

El síndrome de Crouzon con acantosis *nigricans* es debido a la mutación recurrente G1172A, missense específica, en el dominio transmembrana del gen *FGFR3*. Publicados hasta la fecha 35 casos. Tienen fenotipo Crouzon de diversa gravedad al que se le añade una acantosis *nigricans* aparecida

durante los primeros 2-3 años de vida (como en nuestro segundo paciente), aunque se conoce un caso de presentación neonatal²¹. El 5% de los pacientes con síndrome de Crouzon presentan acantosis *nigricans*⁴. Se puede localizar en la región posterior del cuello, espalda, axilas, ingles, perioral, periorbitaria, pliegues nasolabiales, tórax o abdomen. Puede evolucionar en años a una hiperplasia verrucosa. Se ha descartado una insensibilidad a la insulina, siendo la hipótesis más probable una disfunción de melanocitos, raramente cementomas mandibulares o desmoosteoblastomas⁵. Tiene un amplio espectro clínico por probable existencia de genes modificadores^{22,23}. Se ha descrito otra mutación en el mismo gen, también de herencia AD, en la que solo se expresa la anomalía cutánea.

El síndrome de Muenke también es debido a una mutación recurrente (P250R) del gen *FGFR3*²⁴, de herencia AD, con baja penetrancia y expresividad muy variable. Un 61% son casos esporádicos. Se han publicado más de 300 casos. Es muy frecuente la sordera, especialmente para bajas frecuencias, y retraso psicomotor en la mitad de los pacientes. Posible dismorfismo sexual en varones. Una mutación diferente en el mismo gen, la P250L, da lugar a un fenotipo muy similar a Muenke. Se han descrito casos en los que el único síntoma clínico es la sordera. Es muy importante la confirmación genética, especialmente en los casos con poca expresividad clínica, permitiendo realizar un correcto asesoramiento genético²⁵.

Existe aún otra entidad denominada *osteoglophonic dwarfism* (o enanismo en «sacabocados») (8p11.1-p11.2) (MIM 66250), con fenotipo de acondroplasia pero asociando también craneosinostosis y lesiones quísticas metafisarias aparecidas generalmente en la etapa adulta. Al resultar el nanismo el signo guía principal, no la hemos incluido en la tabla, pero también constituye otra craneosinostosis alélica de cualquiera de los genes *FGFR1*, *FGFR2* o *FGFR3*.

En conclusión, las craneosinostosis pueden presentarse aisladas o formar parte de un síndrome complejo. En el primer grupo, un 10-14% también son de causa genética. En las formas sindrómicas es necesario detallar los signos clínicos pues en ocasiones pueden orientar el diagnóstico. Sin embargo, dada la frecuente existencia de signos clínicos comunes entre algunas de las entidades, es recomendable realizar el estudio molecular para intentar confirmarlo, lo que permitirá ofrecer a las familias un correcto asesoramiento genético⁹. A partir de los 2 pacientes presentados con fenotipo Crouzon, se han esquematizado los síndromes craneoestenóticos que son formas alélicas de los genes *FGFR1*, *FGFR2* y *FGFR3*, resumiéndose en la [tabla 1](#) los principales aspectos clínicos, genes implicados y porcentaje de detección de mutaciones², siendo también llamativa su amplia heterogeneidad genética y alélica. Serán necesarias más investigaciones para profundizar en la fisiopatología de estas entidades e intentar mejorar la relación fenotipo-genotipo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Seto ML, Hing AV, Chang J, Hu M, Kapp-Simon KA, Patel PK. Isolated sagittal and coronal craniosynostosis associated with TWIST box mutations. *Am J Med Genet A*. 2007;143:678-86.
- Robin NH, Falk MJ, Haldeman-Englert CR. FGFR-Related Craniosynostosis Syndromes. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editores. *GeneReviews* (PubMed 20301628). Seattle: University of Washington; 1998, last updated 27 sep 2007.
- Mulliken JB, Gripp KW, Stolle CA, Steinberger D, Müller U. Molecular analysis of patients with synostotic frontal plagiocephaly (unilateral coronal synostosis). *Plast Reconstr Surg*. 2004;113:1899-909.
- Chen H. Genetics of Crouzon syndrome, [actualizado 10 Sept 2009, consultado 11 Ago 2011]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/942989>.
- Di Rocco F, Jucá CE, Arnaud E, Renier D, Sainte-Rose C. The role of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus associated with faciocraniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;6:17-22.
- De Jong T, Bannink N, Bredero HH, Van Veelen ML, Bartels MC, Hoeve LJ, et al. Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis; defining a syndrome-specific risk profile. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:1635-41.
- Nout E, Bouw FP, Veenland JF, Hop WC, Van der Wal KG, Mathijssen IM, et al. Three-dimensional airway changes after Le Fort III advancement in syndromic craniosynostosis patients. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126:564-71.
- Liasis A, Walters B, Thompson D, Smith K, Hayward R, Nischal KK. Visual field loss in children with craniosynostosis. *Childs Nerv Syst*. 2011;27:1289-96.
- Thanapaisal C, Chowchuen B, Chowchuen P. Craniofacial surgery for craniosynostosis: challenges in diagnosis, management and long-term outcome. *J Med Assoc Thai*. 2010;93 Suppl. 4:S24-33.
- Goriely A, Lord H, Lim J, Johnson D, Lester T, Firth HV, et al. Somatic mosaicism for *FGFR2* mutation in the mother of a child with crouzon syndrome: implications for genetic testing in "paternal age-effect" syndromes. *Am J Med Genet*. 2010;152(Part A):2067-73.
- Hohoff A, Joos U, Meyer U, Ehmer U, Stamm T. The spectrum of Apert syndrome: phenotype, particularities in orthodontic treatment, and characteristics of orthognathic surgery. *Head Face Med*. 2007;3:10.
- Piccione M, Antona V, Niceta M, Fabiano C, Martines M, Bianchi A, et al. Q289P mutation in the *FGFR2* gene: first report in a patient with type 1 Pfeiffer syndrome. *Eur J Pediatr*. 2009;169:1135-9.
- Roscioli T, Flanagan S, Kumar P, Maset J, Gattas M, Hyland VJ, et al. Clinical findings in a patient with *FGFR1* P252R mutation and comparison with the literature. *Am J Med Genet*. 2000;93:22-8.
- Paznekas WA, Cunningham ML, Howard TD, Korf BR, Lipson MH, Grix AW, et al. Genetic heterogeneity of Saethre-Chotzen syndrome, due to TWIST and FGFR mutations. *Am J Hum Genet*. 1998;62:1370-80.
- Freitas EC, Nascimento SR, De Mello MP, Gil-da-Silva-Lopes VL. Q289P mutation in *FGFR2* gene causes Saethre-Chotzen syndrome: some considerations about familial heterogeneity. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006;43:142-7.
- Woods RH, Ul-Haq E, Wilkie AOM, Jayamohan J, Richards PG, Johnson D. Reoperation for intracranial hypertension in *TWIST1* confirmed Saethre-Chotzen syndrome: a 15 year review. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123:1801-10.
- But WM, Lo IF, Shek CC, Tse WY, Lam ST. Ambiguous genitalia, impaired steroidogenesis, and Antley-Bixter syndrome in a patient with P450 oxidoreductase deficiency. *Hong Kong Med J*. 2010;16:59-62.

18. McGlaughlin KL, Witherow H, Dunaway DJ, David DJ, Anderson PJ. Spectrum of Antley-Bixler syndrome. *J Craniofac Surg.* 2010;21:1560–4.
19. Sahakitrungruang T, Huang N, Tee MK, Agrawal V, Russell WE, Crock P, et al. Clinical, genetic, and enzymatic characterization of P450 oxidoreductase deficiency in four patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4992–5000.
20. Tao YC, Slavotinek AM, Vargervik K, Oberoi S. Hypodontia in Beare-Stevenson syndrome: an example of dental anomalies in FGFR-related craniosynostosis syndromes. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010;47:253–8.
21. Sharda S, Panigrahi I, Gupta K, Singhi S, Kumar R. A newborn with acanthosis nigricans: can it be Crouzon syndrome with acanthosis nigricans? *Pediatr Dermatol.* 2010;27:43–7.
22. Gupta AK, Koley S, Choudhary S, Bhake A, Saoji V, Salodkar A. A rare association of acanthosis nigricans with Crouzon syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:65–7.
23. Di Rocco F, Collet C, Legeai-Mallet L, Arnaud E, Le Merrer M, Hadj-Rabia S, et al. Crouzon syndrome with acanthosis nigricans: a case-based update. *Child Nerv Syst.* 2011;27:349–54.
24. Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whittaker LA, Bartlett SP, et al. A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet.* 1997;60:555–64.
25. Yu JE, Park DH, Yoon SH. A Korean family with the Muenke Syndrome. *J Korean Med Sci.* 2010;25:1086–9.