

## SÍNDROMES MUY POCO FRECUENTES

L. Cuevas Catalina<sup>1,27</sup>, P. Aparicio Lozano<sup>2,27</sup>, I. Arroyo Carrera<sup>3</sup>, A. Ayala Garcés<sup>4</sup>, M. Blanco García<sup>5,27</sup>, E. Burón Martínez<sup>6</sup>, F. Centeno Malfaz<sup>7,27</sup>, V. Félix Rodríguez<sup>8,27</sup>, A. García García<sup>9,27</sup>, C. García Vicent<sup>10,27</sup>, F. Hernández Ramón<sup>11</sup>, A. Lara Palma<sup>12</sup>, S. López Mendoza<sup>13</sup>, J.A. López Soler<sup>14</sup>, J.J. Marco Pérez<sup>15</sup>, F. Martín Sanz<sup>16</sup>, B. Mayoral González<sup>17,27</sup>, J.L. Mestre Ricote<sup>18</sup>, M.C. Nieto Conde<sup>19,27</sup>, M.J. Oliván del Cacho<sup>20</sup>, L. Paisán Grisolia<sup>21</sup>, A. Peñas Valiente<sup>22</sup>, A. Rodríguez Leal<sup>23</sup>, A. Sanchis Calvo<sup>24,27</sup>, S. Vázquez García<sup>25,27</sup>, C. Vizcaíno Díaz<sup>26</sup>, J. Mendioroz Peña<sup>1,27</sup> y E. Bermejo Sánchez<sup>1,27</sup>.

<sup>1</sup>ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Yagüe (Burgos) [C. de Castilla-León]. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General San Pedro de Alcántara (Cáceres) [C. de Extremadura]. <sup>4</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid) [C. de Madrid].

<sup>5</sup>Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario (Vigo) [C. de Galicia]. <sup>6</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario (Valladolid) [C. de Castilla-León]. <sup>7</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid) [C. de Castilla-León].

<sup>8</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud (Toledo) [C. de Castilla-La Mancha]. <sup>9</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario (Guadalajara) [C. de Castilla-La Mancha]. <sup>10</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General (Valencia) [C. Valenciana]. <sup>11</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia) [Región de Murcia]. <sup>12</sup>Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de la Cruz (Úbeda) [C. de Andalucía].

<sup>13</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Ntra. Sra. de Candelaria (Sta. Cruz de Tenerife) [I. Canarias]. <sup>14</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Rafael Méndez (Lorca) [Región de Murcia]. <sup>15</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Arnau de Vilanova (Lleida) [C. de Cataluña]. <sup>16</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Santa Cristina (Madrid) [C. de Madrid]. <sup>17</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Carmen y Severo Ochoa (Cangas de Narcea) [P. de Asturias].

<sup>18</sup>Servicio de Pediatría, Hospital San Juan (Alicante) [C. Valenciana]. <sup>19</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General (Segovia) [C. de Castilla-León].

<sup>20</sup>Servicio de Pediatría, Hospital San Jorge (Huesca) [C. de Aragón]. <sup>21</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Donosita (San Sebastián) [País Vasco].

<sup>22</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Virgen del Castillo (Yecla) [R. de Murcia]. <sup>23</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Básico (Motril) [C. de Andalucía]. <sup>24</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Doctor Peset (Valencia) [C. Valenciana]. <sup>25</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario (Albacete) [C. de Castilla-La Mancha]. <sup>26</sup>Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario de Elche (Elche) [C. Valenciana].

<sup>27</sup>CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras).

### Summary

#### Title: Very low frequency Syndromes.

The aim of this chapter is to summarize updated knowledge about the clinical characteristics, etiology, genetic and molecular aspects, as well as mechanisms involved in syndromes having very low frequency, in order to promote their better recognition. During the last five years, a total of 30 syndromes have been published in this chapter of the Boletín del ECEMC.

This issue includes the following selected syndromes: Crouzon, Pfeiffer, Apert, Saethre-Chotzen, Carpenter and Muenke. All share craniosynostosis as the main clinical feature but also present with other birth defects, the most important being limb malformations, specially syndactyly and polydactyly. Over 100 syndromes with craniosynostosis have been described, usually involving multiple sutures, and several of them are associated with limb malformations.

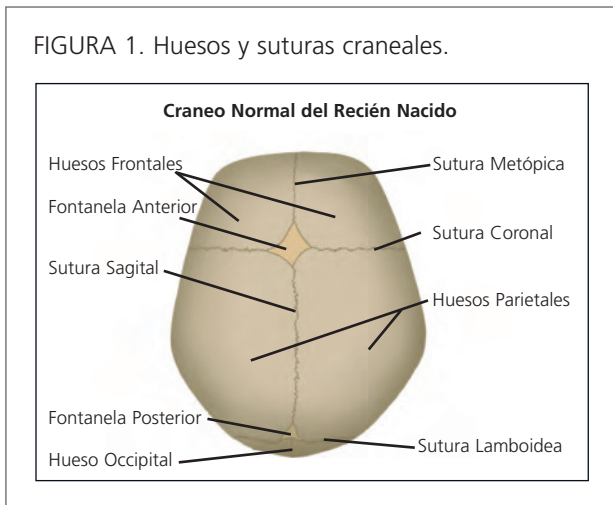
The clinical overlapping between those syndromes makes difficult to perform a neonatal diagnosis, based on their clinical findings. However, molecular genetic testing, specifically of the FRGR1-3 and TWIST1 genes, could help to establish the diagnosis of some of them. Early diagnosis is important for establishing the most suitable treatment for each patient, as well as to offer an accurate genetic counseling and the possibility of preimplantational and/or prenatal diagnosis.

### Introducción

El objetivo de este capítulo es ofrecer un resumen actualizado sobre los aspectos dismorfológicos, etiológicos y patogénicos de síndromes malformativos poco frecuentes, de los que ya son 30 los publicados en este capítulo del *Boletín del ECEMC*, durante los últimos cinco años.

Para este número, se ha seleccionado un grupo de seis síndromes que presentan **craneosinostosis**, en los que la forma craneal y las alteraciones del macizo facial secundarias, así como el crecimiento de la base del cráneo van a depender tanto del orden como del número de suturas que se cierren precozmente y del momento en que ocurra dicho cierre (Figura 1). Por otra parte, la característica clínica que

FIGURA 1. Huesos y suturas craneales.



más los diferencia es la presencia o ausencia de **anomalías en las extremidades**, más concretamente, **sindactilia** y/o **polidactilia**.

Hay alrededor de 100 síndromes descritos con fusión de una o varias suturas craneales, y muchos de ellos presentan también alteraciones de extremidades. Sus manifestaciones clínicas son similares para muchos de ellos, por lo que el análisis molecular constituye una herramienta fundamental para el diagnóstico.

Los síndromes que se han seleccionado en este capítulo, en base a su frecuencia registrada en el ECEMC, son: Crouzon (Fig.2), Pfeiffer (Fig.3), Apert (Fig.4), Saethre-Chotzen (Fig.5), Carpenter (Fig.6) y Muenke (Fig.7).

### Características genético-moleculares generales de los síndromes seleccionados

Según los resultados obtenidos de los análisis moleculares realizados en pacientes con los síndromes de Crouzon, Pfeiffer, Apert y Muenke, las características clínicas de estos síndromes están relacionadas con diversas **mutaciones** que afectan a **los genes de los receptores de factores de crecimiento de fibroblastos 1-3** (*Fibroblast Growth Factor Receptors, FGFRs*) **FGFR1, FGFR2 y FGFR3**, localizados en los cromosomas 8p11.2-p11.1, 10q26 y 4p16.3, respectivamente<sup>1-3</sup>. Los FGFRs son receptores de membrana que actúan como mediadores en la traducción de señales de los factores de crecimiento de fibroblastos en el citoplasma. Estos factores regulan la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis celular a través de diversas vías metabólicas complejas. Las mutaciones identificadas en los FGFRs producen un aumento de la función del producto del gen, mediante diferentes mecanismos según el tipo de muta-

ción. Este efecto, a su vez, induce una disminución en el número de los FGFRs en la superficie celular<sup>4</sup>, que puede alterar la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. No obstante, aún se conoce muy poco la cascada intracelular de interacciones moleculares relacionadas con la fusión prematura de los huesos del cráneo y de las extremidades<sup>3</sup>.

En el síndrome de Pfeiffer se ha encontrado una única mutación en el gen FGFR1, y diversas mutaciones en el gen FGFR2. Asimismo, en los síndromes de Crouzon, y Apert se han identificado múltiples mutaciones en el gen FGFR2. Sin embargo, el síndrome de Muenke se relaciona con una mutación única en el gen FGFR3.

Todavía no está clara la correlación entre las distintas mutaciones en los genes FGFRs y la gran variabilidad fenotípica de los síndromes que causan. En algunas familias, la misma mutación se ha observado en pacientes con fenotipo Crouzon y en otros con fenotipo Pfeiffer, o con fenotipos menos específicos. No obstante, en el síndrome de Apert se ha observado que la mutación Ser252Trp en el gen FGFR2, produce mayor frecuencia de fisura del paladar, y que la mutación Pro253Arg en el mismo gen, es más frecuente en casos con sindactilia grave.

Los resultados de varios estudios sobre la expresión de los FGFRs en tejido craneofacial durante la embriogénesis<sup>5-8</sup>, han demostrado diferentes patrones de expresión de los FGFRs. Por ejemplo, en la osificación membranosa de la zona mediofacial, los genes FGFR1 y FGFR2 se expresan mucho más que el gen FGFR3, lo que podría explicar que las mutaciones en los genes FGFR1 y 2 relacionadas con los síndromes de Pfeiffer, Crouzon y Apert causen un fenotipo mediofacial mucho más grave que la mutación del gen FGFR3 en el síndrome de Muenke, quizás debido a la escasa expresión de este gen durante la osificación mediofacial.

Los síndromes de Crouzon, Pfeiffer, Apert y Muenke normalmente presentan penetrancia completa, y todos ellos tienen herencia autosómica dominante. Como en cualquier otra patología dominante, la mayoría de los casos esporádicos representan mutaciones de novo y se relacionan con la edad paterna avanzada. Cuando hay hermanos afectados cuyos padres no presentan manifestaciones del síndrome y, además, no son consanguíneos, podría haber mosaïcismo gonadal, aunque también podrían ser debidos a otros tipos de mecanismos relacionados con los elementos estructurales del genoma.

El síndrome de Saethre-Chotzen, también tiene herencia autosómica dominante y presenta penetrancia incompleta. En la mayoría de los casos uno de los padres está afectado, siendo raros los casos esporádicos. En estos pacientes se han descrito alrededor de 100 mutaciones en el **gen TWIST1**<sup>3,9</sup>, que está localizado en el cromosoma 7p21, y

causan pérdida de la función del gen, lo que implica una haploinsuficiencia funcional del factor de transcripción TWIST1. Todavía se conoce muy poco acerca de los mecanismos mediante los que las mutaciones en este gen dan lugar a la craneosinostosis. En cultivos *in vitro* de osteoblastos humanos con mutaciones en el gen TWIST1, se ha observado una reducción significativa de la proliferación celular, de la actividad de alcalina fosfatasa, de la expresión del gen RUNX2 (factor de transcripción regulador en la formación del hueso), y un incremento de la mineralización en el desarrollo de los osteoblastos. Estos hallazgos indican que hay una relación directa entre la inhibición del gen RUNX2 en presencia de las mutaciones del gen TWIST1, y la craneosinostosis en el síndrome de Saethre-Chotzen.

Hasta el momento, no se ha podido establecer una correlación entre la gran variabilidad del fenotipo y los diversos tipos de mutaciones en el gen TWIST1. Únicamente, se ha observado que la mayoría de los pacientes con la mutación puntual suelen tener inteligencia normal, mientras que los que presentan delección tienen 8 veces más riesgo de presentar retraso mental.

En pacientes con el síndrome de Carpenter se han encontrado recientemente 5 mutaciones diferentes en el **gen RAB23**<sup>10,11</sup>, que está localizado en el cromosoma 6p11. Este gen codifica una proteína que actúa como un regulador negativo (represor) esencial de la ruta metabólica de señales *Sonic hedgehog*. Esta ha sido la primera observación que relaciona esta ruta metabólica con la craneosinostosis, aunque se desconocen los mecanismos que la producen. Tampoco se ha establecido todavía una correlación entre los distintos tipos de mutaciones en el gen y la variabilidad clínica inter e intrafamiliar que manifiesta este síndrome. De los síndromes seleccionados para este capítulo, el síndrome de Carpenter es el único que se hereda de forma autosómica recesiva.

En la actualidad, ante los avances en la identificación de los mecanismos moleculares subyacentes en estos síndromes, se está cuestionando su clasificación basada en el fenotipo, y se plantea si sería más adecuado hacerlo por su causa molecular. No obstante, el diagnóstico inicial sigue siendo fundamentalmente clínico, excepto en el Muenke, para el que es necesario confirmar la mutación para establecer su diagnóstico. Por tanto, teniendo en cuenta los aspectos clínicos y las herramientas moleculares disponibles, se trata de hacer un diagnóstico precoz. Esto permite conocer el pronóstico y establecer, en el momento más favorable, el tratamiento más adecuado (cirugía craneofacial, neurocirugía, tratamientos odontológicos, etc.), en beneficio de la salud y el bienestar del niño. Por ejemplo, si se realiza la cirugía correctora de la craneosinostosis antes del primer año de vida se puede reducir el riesgo de complicaciones secundarias, como la hidrocefalia, y la mayoría de los pacientes mejoran su cociente intelectual. Asimismo, como ocurre siempre, la confirmación del diagnóstico de un síndrome permite ofrecer un adecuado asesoramiento genético a la familia, así como la posibilidad de diagnóstico prenatal, e incluso, previo a la implantación del embrión.

Finalmente, indicar que la frecuencia registrada al nacimiento para estos síndromes en nuestros datos, es inferior a la descrita en la literatura médica debido, por una parte, a que la craneosinostosis en algunos casos no se detecta en los recién nacidos, e incluso puede aparecer después del nacimiento. Por otra parte, también influye el diagnóstico prenatal seguido de la interrupción de una cierta proporción de gestaciones en las que el feto está afectado.

En la figuras adjuntas se expone, como es habitual, un resumen de las características clínicas de los seis síndromes seleccionados.

FIGURA 2

**SINDROME DE CROUZON.** [OMIM:123500; GEN:FGFR2; LOCALIZACIÓN:10q26]

Clínicamente, se caracteriza por el cierre prematuro de la sutura coronal (aunque pueden estar afectadas otras suturas como la lambdaoidea y la sagital) sin la presencia de anomalías de extremidades<sup>11-14</sup>. La forma del cráneo, es normalmente braquicefálica, pero dependiendo del orden de fusión de las suturas, se observan casos con escafocefalia, trigonocefalia e incluso con cráneo en trébol. Las alteraciones faciales típicas son: hipoplasia mediofacial, proptosis ocular con aplanamiento de la órbita, hipertelorismo, estrabismo, nariz picuda, filtrum corto, hipoplasia maxilar y prognatismo relativo. Otras anomalías asociadas son: alteraciones oculares (atrofia óptica, coloboma, anomalía de Peters, ceguera), sordera, labio leporino y fisura palatina, problemas dentales (maloclusión, oligodontia, dientes supernumerarios, entre otros), anomalías de tráquea/laringe (tráquea cartilaginosa en manguito, calcificación del ligamento estilohioideo), fusión vertebral C2-3 (con menor frecuencia C5-6). Ocasionalmente, pueden presentar otras alteraciones esqueléticas (rigidez de codo, acortamiento metacarpofalángico, sinostosis en carpo, etc.), alteraciones neurológicas (las más frecuentes son hidrocefalia progresiva, malformación de Arnold-Chiari -que se correlaciona con el cierre prematuro de la sutura lambdaoidea-, herniación crónica de amígdala cerebelar, estenosis del foramen yugular con obstrucción venosa y convulsiones), colapso respiratorio y tortícolis. Los afectados tienen inteligencia normal, pero pueden también tener deficiencia mental. La mayoría de los casos son familiares, si bien alrededor de un tercio son esporádicos.

En el diagnóstico diferencial, además de los síndromes de Pfeiffer, Apert, Saethre-Chotzen y Jackson-Weiss, hay que tener en cuenta el síndrome de Crouzon con Acanthosis Nigricans<sup>15</sup> [OMIM:134934].

El síndrome de Crouzon es uno de los síndromes con craneosinostosis más frecuentes, habiéndose estimado su ocurrencia en 1/62.500 nacimientos.

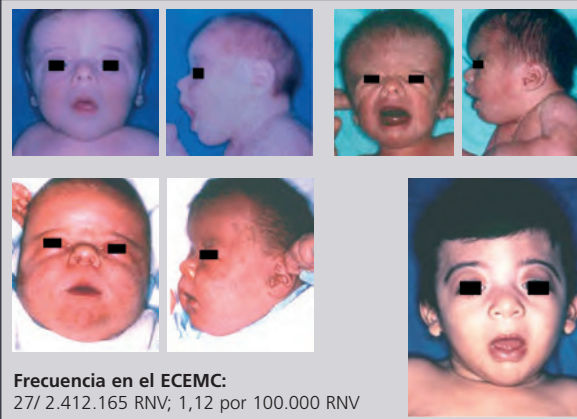


FIGURA 3

**SINDROME DE PFEIFFER.** [OMIM:101600; GENES:FGFR1, FGFR2; LOCALIZACIÓN:8p11.2-p11.1;10q26]

Denominado también Acrocefalosindactilia tipo V. Se caracteriza<sup>11-14</sup> por presentar craneosinostosis, especialmente de la sutura coronal, asociada a pulgares y dedos gordos anchos y cortos, con desviación en varo, más sindactilia parcial entre 2º y 3º dedos en manos y pies. La *aparición craneofacial* típica incluye acrocefalia o turribraquicefalia, hipoplasia mediofacial, hipertelorismo, proptosis ocular, hendiduras palpebrales antimongoloides, estrabismo, nariz pequeña y picuda, hipoplasia maxilar con prognatismo relativo, paladar ojival o fisurado, encías engrosadas y dientes apiñados. En las *extremidades* también se observa clinodactilia, braquimesofalangia, sindactilia entre los dedos 3º y 4º en manos y pies, y entre los dedos 1º y 2º de los pies, fusiones de huesos en manos y pies, primer metatarsiano ancho y corto (o duplicado), falange proximal del primer dedo del pie triangular (a veces doble) y la distal ancha. Ocasionalmente, puede presentar fusión de vértebras cervicales o lumbares, hidrocefalia, cardiopatía, sordera y problemas visuales.

Clínicamente se distinguen tres subtipos: El tipo 1, es la forma clásica, con manifestaciones leves y, casi siempre, inteligencia normal; la mayoría de los casos son familiares. El tipo 2, se caracteriza por presentar cráneo en trébol (además de la sutura coronal pueden estar fusionadas las suturas lambdaoidea, metópica y sagital), proptosis ocular marcada, junto a un grupo de anomalías muy infrecuentes, e inconstantes entre unos casos y otros, que pueden ser, entre otras: anomalías gastrointestinales (estenosis de píloro, hipoplasia de la vesícula biliar) y genitourinarias, cifoesciosis, defectos del sistema nervioso central (hidrocefalia progresiva, herniación cerebelar y convulsiones), problemas pulmonares, prematuridad, retraso grave del desarrollo y deficiencia mental. El tipo 3, es igual que el tipo 2, pero con turribraquicefalia, proptosis ocular muy grave, aplanamiento marcado de la órbita y base craneal anterior muy reducida. Estos dos últimos tipos ocurren siempre de forma esporádica, y su pronóstico es peor que el del tipo 1, por la gravedad de los defectos asociados que, incluso, puede conducir a la muerte prematura.

En el diagnóstico diferencial de este síndrome hay que considerar los síndromes de Crouzon, Apert, Saethre-Chotzen y Jackson-Weiss. La frecuencia del síndrome de Pfeiffer, se ha estimado en 1/100.000 nacimientos.

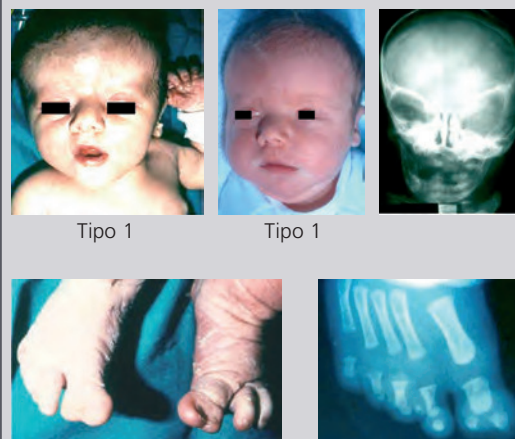


FIGURA 4

**SINDROME DE APERT. [OMIM: 101200; GEN:FGFR2; LOCALIZACIÓN:10q26]**

El síndrome de Apert<sup>1,11-14,16</sup>, o Acrocefalosindactilia tipo I, es uno de los síndromes con craneosinostosis más frecuentes, ya que representa alrededor del 4,5% de los casos, y además es grave. Se caracteriza por la sinostosis de la sutura coronal (que se observa en todos los casos) junto con la de otras suturas, y sindactilia de todos o varios dedos de manos y pies. Las *características craneofaciales* son: acrocefalia o turribraquicefalia (el cráneo en trébol es muy raro), occipucio y cara aplastados, frente prominente con surco supraorbitario horizontal, hipoplasia mediofacial, proptosis ocular, hipertelorismo, hendidura palpebral antimongoloide, estrabismo, nariz picuda y corta, hipoplasia maxilar con prognatismo relativo y paladar ojival o fisurado. La *afectación de extremidades* suele ser más grave en manos que en pies. En manos, hay sindactilia completa (incluso ósea) del 2º al 4º dedos, y cuando está unido el 5º forman la típica "mano en manopla"; si además se une el pulgar, originan la "mano en cucharón". La unión de los dedos 1º-4º dejando libre el 5º, es muy rara (en el ECEMC solamente se ha encontrado en uno de los casos). La fusión de las uñas es frecuente. Los pies presentan similar afectación y, ocasionalmente, polidactilia postaxial y preaxial. Otros defectos esqueléticos asociados son sinostosis progresiva en huesos de manos y pies, así como de vértebras cervicales (más frecuentemente C5-6), anquilosis de codo, retraso de edad ósea, displasia epifisaria y acortamiento rizomélico. Además, puede haber alteraciones de piel (hiperhidrosis, hipopigmentación y lesiones acneiformes), defectos del SNC, sordera, alteraciones oculares y dentales, anomalías de tráquea/laringe, anomalías urogenitales, cardiopatías y hernia diafragmática. Alrededor de la mitad de los afectados presentan retraso mental (el CI puede ser inferior a 70). La mayoría de los casos son esporádicos.

Se debe hacer el diagnóstico diferencial con los síndromes de Crouzon, Pfeiffer, Saethre-Chotzen, Jackson-Weiss y Carpenter. La frecuencia del síndrome de Apert se ha estimado entre 1/65.000 y 1/160.000 nacimientos.



**Frecuencia en el ECEMC:**  
22/2.412.165 RNV; 0,91 por  
100.000 RNV

FIGURA 5

**SINDROME DE SAETHRE-CHOTZEN. [OMIM: 101400; GEN:TWIST1; LOCALIZACIÓN: 7p21]**

Es la Acrocefalosindactilia tipo III. Presenta<sup>9,11-14</sup> craneosinostosis, principalmente de la sutura coronal unilateral, y plagiocefalia que, incluso, puede presentarse sin craneosinostosis. Las malformaciones de extremidades consisten en braquidactilia y sindactilia entre el 2º y 3º dedos de las manos, y 3º- 4º de los pies. El *fenotipo craneofacial* también se caracteriza por acrocefalia o braquicefalia (puede estar fusionada la sutura metópica, y más raramente la sagital), foramina parietal y otros defectos de osificación craneal, frente amplia con la línea del pelo baja, hipertelorismo, ptosis, estenosis del conducto lacrimal, orejas pequeñas con raíz del hélix prominente y horizontal, puente nasal deprimido, desviación del tabique nasal, hipoplasia maxilar y fisura del paladar. La *afectación de extremidades* también incluye clinodactilia del 5º dedo de las manos, hipoplasia de falanges distales, pulgar digitalizado y anomalías de dermatoglifos. En los pies, el primer dedo es grueso con falange distal bifida y epifisis triangular y en valgo, duplicación del primer metatarsiano y el 4º dedo en dorsiflexión. Ocasionalmente, pueden tener sordera, defectos de segmentación vertebral, sinostosis radiocubital, cardiopatías, anomalías urogenitales y atresia anal. Otras complicaciones que pueden aparecer son: asimetría facial progresiva, aumento de la presión intracraneal, dificultad para tragar, problemas respiratorios, anomalías dentales y convulsiones. La estatura puede ser baja y la inteligencia es normal, aunque algunos afectados suelen tener retraso mental.

Es conveniente hacer el diagnóstico diferencial, entre otros, con el síndrome de Muenke, la sinostosis coronal unilateral aislada y el síndrome de Baller-Gerold<sup>17</sup> (en casos con craneosinostosis grave y defectos radiales).

La frecuencia de este síndrome se ha estimado en 1/25.000-50.000 nacimientos.



**Frecuencia en el ECEMC:** 3/2.412.165 RNV; 0,12 por 100.000 RNV

FIGURA 6

**SINDROME DE CARPENTER.** [OMIM:201000; GEN:RAB23; LOCALIZACIÓN:6p11]

El síndrome de Carpenter, o Acrocéfalo-polisindactilia tipo II, se caracteriza<sup>11-14</sup> por la fusión prematura de las suturas coronal, sagital y lambdaidea. Es también característica la presencia de polisindactilia preaxial en pies y, braquidactilia y sindactilia en manos. El *fenotipo craneofacial* incluye la acrocefalia, la existencia de huesos wormianos, frente alta y amplia, hipoplasia mediofacial, telecanto, epicanto, ptosis palpebral, fisuras palpebrales antimongoloides, proptosis y otras alteraciones oculares (microcornea, opacidad corneal, atrofia óptica), orejas displásicas y de implantación baja, fístulas preauriculares, micrognatia y paladar ojival. El cuello suele ser corto. Entre las *alteraciones de extremidades* destacan la braquimesofalangia, clinodactilia, camptodactilia, pliegue palmar único, sindactilia (especialmente entre los dedos 3º y 4º), pulgar abducto con 2 centros de osificación en falange proximal, pies varos y, ocasionalmente, polidactilia postaxial. En la mano, es muy característica una formación en lengüeta hacia el lado radial de la epífisis de la falange proximal del 2º dedo. Otras anomalías asociadas son: sordera, cardiopatía, alteraciones renales, hernia umbilical, onfalocele, hipogonadismo, genu valgo, desplazamiento de rótula y otros defectos esqueléticos menos frecuentes (limitación del movimiento de cadera, cresta ilíaca desfilada y escaso desarrollo acetabular, ausencia de coxis, espina bífida oculta y escoliosis).

Los adultos pueden ser obesos y de estatura inferior al percentil 25. La mayoría de los pacientes presentan retraso mental, aunque también hay casos con inteligencia normal.

Para el diagnóstico y asesoramiento, es importante tener en cuenta que, en la misma familia, puede haber afectados con craneosinostosis pero sin anomalías de extremidades, y otros con polisindactilia sin craneosinostosis. En el diagnóstico diferencial se incluyen los síndromes de Apert, Bardet-Biedl y Sakati.

La frecuencia del síndrome de Carpenter es desconocida. En la literatura médica sólo se han descrito alrededor de 45 casos.



Frecuencia en el ECEMC: 2/2.412.165 RNV; 0,08 por 100.000 RNV

FIGURA 7

**SINDROME DE MUENKE.** [OMIM:602849; GEN:FGFR3; LOCALIZACIÓN:4p16.3]

Clínicamente el síndrome de Muenke es muy variable<sup>2,3,11-14,18</sup>, ya que puede manifestarse desde sólo craneosinostosis aislada de la sutura coronal, hasta un aspecto clínico muy similar al de los síndromes de Crouzon, Pfeiffer o Saethre-Chotzen. Las extremidades son normales clínicamente, aunque pueden tener braquidactilia y/o primer dedo ancho. La craneosinostosis bicoronal duplica en frecuencia a la unicoronal. El cierre precoz de otras suturas es muy raro. Las *características craneofaciales* incluyen: plagiocefalia o braquicefalia, aplanamiento de las órbitas, hipertelorismo, ptosis palpebral o proptosis leve, hipoplasia mediofacial, hipoplasia maxilar y paladar ojival. Entre las *alteraciones de extremidades*, radiológicamente se observan, en manos y en pies, falanges medias en forma de dedal, epífisis en forma de cono y fusiones en carpo/tarso. Ocasionalmente, puede haber defectos de la columna cervical. Otro problema asociado es la sordera neurosensorial (leve a moderada) en un tercio de los afectados. La mayoría de los pacientes tienen inteligencia normal, aunque algunos presentan retraso del desarrollo y/o mental leve.

El fenotipo tiende a ser más grave en mujeres. La mayoría de los casos son familiares, y casi siempre uno de los progenitores está afectado. Por tanto, es importante evaluar a la familia y tener en cuenta que algunos afectados solamente manifiestan rasgos clínicos menores, como macrocefalia y dismorfia facial leve sin craneosinostosis. Incluso, se observan casos que presentan sólo alteraciones radiológicas en manos y pies, sin clínica aparente.

Además de los síndromes de Crouzon, Pfeiffer y Saethre-Chotzen, en el diagnóstico diferencial hay que valorar la craneosinostosis aislada no síndrónica<sup>19</sup>, la Craneosinostosis tipo Adelaida [OMIM: 600593] y el síndrome de Craneosinostosis-braquidactilia<sup>13</sup>. La frecuencia del síndrome al nacimiento se ha estimado en, aproximadamente, 1/30.000 individuos, y representa el 8% de todos los casos con craneosinostosis.



Frecuencia en el ECEMC:  
1/ 2.412.165 RNV  
0,041 por 100.000 RNV

## Referencias

1. Robin NH, Falk MJ. FGFR-Related Craniosynostosis Syndrome. GeneTests: Disease Search-Reviews. <http://www.genetests.org/>
2. Doherty ES, Muenke M. Muenke syndrome. GeneTests: Disease Search-Reviews. <http://www.genetests.org/>
3. Cunningham ML, Seto ML, Ratisoontorn C, Heike CL, Hing AV. Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. *Orthod Craniofac Res.* 2007;10:67-81.
4. Wilkie AO. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1647-56.
5. Britto JA, Evans RD, Hayward RD, Jones BM. From genotype to phenotype: the differential expression of FGF, FGFR, and TGFbeta genes characterizes human cranioskeletal development and reflects clinical presentation in FGFR syndromes. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108:2026-39; discussion 2040-6.
6. Wilke TA, Gubbels S, Schwartz J, Richman JM. Expression of fibroblast growth factor receptors (FGFR1, FGFR2, FGFR3) in the developing head and face. *Dev Dyn.* 1997;210:41-52.
7. Bachler M, Neubüser A. Expression of members of the Fgf family and their receptors during midfacial development. *Mech Dev.* 2001;100:313-6.
8. Rice DP, Rice R, Thesleff I. Fgfr mRNA isoforms in craniofacial bone development. *Bone.* 2003;33:14-27.
9. Ratisoontorn C, Cunningham ML. Saethre-Chotzen syndrome. GeneTests: Disease Search-Reviews. <http://www.genetests.org/>
10. Jenkins D, Seelow D, Jehue F S, Perlyn CA, Alonso LG, Bueno DF, Donnai D, Josifiova D, Mathijssen IMJ, Morton JEV, Orstavik KH, Sweeney E, Wall SA, Marsh JL, Nurnberg P, Passos-Bueno MR, Wilkie AOM. RAB23 mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity. *Am J Hum Genet.* 2007;80:1162-1170.
11. McKusick VA et al. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Johns Hopkins University. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM>
12. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the Head and Neck. Capítulo 14: Syndromes with Carniosynostosis: General Aspects and Well-Known Syndromes. 4th Edition, 2001.
13. Winter RM, Baraitser M, Oxford Medical Databases: London Dysmorphology Database Version 3.0. Oxford University Press 2001. <http://jmg.bmj.com/cgi/content/extract/39/10/782-b>
14. OJRD: Orphanet Journal of Rare Diseases. <http://www.orpha.net/>
15. Lapunzina P, Fernández MC, Valera Junquera JM, Arbera C, Tello AM, Gracia Bouthelie R. Síndrome de Crouzon con acantosis nigricans. *An Esp Pediatr.* 2002;56:342-346.
16. Arroyo Carrera I, Martínez-Frías ML, Marco Pérez JJ, Paísán Grisolia L, Cárdenes Rodríguez A, Nieto Conde C, Félix Rodríguez V, Egúés Jimeno JJ, Morales Fernández MC, Gómez-Ullate Vergara J, Pardo Romero M, Peñas Valiente A, Oliván del Cacho MJ, Lara Palma A. Síndrome de Apert: Análisis clínico-epidemiológico de una serie consecutiva de casos en España. *An Esp Pediatr.* 1999;51:667-672.
17. Seto ML, Lee SJ, Sze RW, Cunningham ML. Another TWIST on Baller-Gerold syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;104:323-330.
18. Van der Meulen J, van der Ouweland A, Hoogeboom J. Trigonoccephaly in Muenke syndrome. *Am J Med Genet.* 2006;140A:2493-2494.
19. Keller MK, Hermann NV, Darvann TA, Larsen P, Hove HD, Christensen L, Schwartz M, Marsh JL, Kreiborg S. Craniofacial morphology in Muenke syndrome. *J Craniofac Surg* 2007;18:374-386.