

## ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS SÍNDROMES DE APERT Y CROUZON EN ESPAÑA

M.L. Martínez-Frías<sup>1</sup>, P. Aparicio<sup>2</sup>, I. Arroyo<sup>2</sup>, A. Ayala<sup>2</sup>, M. Blanco<sup>2</sup>, S. Castro<sup>2</sup>, F. Cucalón<sup>2</sup>, J. Egúés<sup>2</sup>, V. Félix<sup>2</sup>, J. Galiano<sup>2</sup>, A. García<sup>2</sup>, J. Gómez-Ullate<sup>2</sup>, J. González de Dios<sup>2</sup>, N. Jiménez<sup>2</sup>, J. Juliani<sup>2</sup>, A. Lara<sup>2</sup>, C. Nieto<sup>2</sup>, L. Paisán<sup>2</sup>, A. Rosa<sup>2</sup>, M.S. Vázquez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas, Instituto de Salud Carlos III, y Dpto. Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

<sup>2</sup> GRUPO PERIFÉRICO: Respectivamente de los Hospitales de: Burgos, Cáceres, Madrid, Vigo, Ferrol, Logroño, Pamplona, Toledo, Alicante, Guadalajara, Santander, Alicante, Segovia, Santander, Úbeda, Segovia, San Sebastián, Ciudad Real, Albacete.

### Summary

Apert and Crouzon syndromes are the most frequent ones among those syndromes with craniosynostosis. We have used data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), to analyze some clinical and epidemiological characteristics of both syndromes. A total of 19 cases of Apert and 21 cases of Crouzon syndromes were identified among 1,914,726 liveborn infants. Their birth prevalence has diminished along the time although the decrease is only statistically significant for Crouzon syndrome. Mean parental ages, and mean differences between the parental ages, are significantly higher in Apert cases than in controls, what is indicating a relationship between paternal age and mutations for this syndrome. The differences between the parental ages of Crouzon cases and controls are not statistically significant. All the cases with Apert syndrome of our series were the first occurrence in the family, while 38.10% of the Crouzon cases were familial. We also observed a significant increasing linear trend in the frequency of infants with Apert syndrome, with the increasing paternal age, which is more noticeable since the age of 35 years. However, this is not observed for Crouzon cases whether sporadic or familial.

Regarding the clinical aspects, Apert syndrome is more frequently associated to other defects than Crouzon syndrome. With respect to the affectation of hands in the Apert cases, the most frequent defect was the so-called "mitten hand", which was present in 50% of our cases. In 28.57% the first finger was separated from the rest that are fused. Interestingly, in one case only the fifth finger was separated for the other four that remain fused.

### Introducción

Los síndromes de Apert y Crouzon, son los más frecuentes del grupo de los síndromes con craneosinostosis.

El síndrome de Apert [Apert, 1906], que representa alrededor del 4,5% del total de casos con craneosinostosis [Cohen y cols. 1992], se caracteriza por la existencia de acrocefalia con sinostosis de suturas y sindactilia de los dedos de las manos y de los pies. La sindactilia de las manos puede presentar varios grados que van desde la fusión de todos los dedos (mano "en cucharón"), tener los dedos 2 a 5 fusionados dejando libre el 1º (pulgar), a tener fusionados sólo los dedos intermedios dejando libres el pulgar (1er dedo) y el meñique (5º dedo). Este síndrome, se asocia con diferentes grados de deficiencia mental, aunque también hay casos con inteligencia normal. Cohen y cols. [1992], en un trabajo con datos de múltiples fuentes (entre ellas del ECEMC), estimaron la frecuencia de este síndrome en 1,6 por 100.000 nacimientos, con una tasa de mutación del orden de  $7,8 \times 10^{-6}$  por gen por generación.

Sin embargo, Czeizel y cols., [1993] obtuvieron una frecuencia al nacimiento menor (0,99 por 100.000 nacimientos) y una tasa de mutación mayor de  $5,6 \times 10^{-5}$ . Tolavora y cols. [1997], cuantificaron la frecuencia de este síndrome en el registro de defectos congénitos de California, en 1,24 por 100.000 nacidos vivos. Sin embargo, observaron variaciones entre los distintos grupos étnicos, siendo los asiáticos los que tenían mayor frecuencia (2,23 por 100.000) y los hispánicos de California la menor (0,76 por 100.000). En un estudio previo del síndrome de Apert sobre los datos del ECEMC [Arroyo y cols., 1999], la frecuencia del síndrome fue de 1,1 por 100.000 nacidos vivos.

Cohen y Kreiborg [1992] consideran que el síndrome de Crouzon es un poco más frecuente que el de Apert y representa el 4,8% de todos los casos con craneosinostosis. Fue descrito en una familia con modelo de herencia dominante [Crouzon, 1912], y se caracteriza por sinostosis craneal, hipertelorismo, exoftalmos, estrabismo externo, hipoplasia maxilar, labio superior corto y prognatismo relativo.

Ambos síndromes de Apert y de Crouzon se producen por mutaciones del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2).

## Material y Métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC, para efectuar un análisis sobre ciertas características clínicas y epidemiológicas de estos dos síndromes.

La metodología del ECEMC se basa en un sistema de recogida de la información de tipo caso-control y base hospitalaria. Los médicos de cada uno de los hospitales que colaboran, con los métodos habituales de exploración de los neonatos, examinan a todos los recién nacidos de su hospital durante los tres primeros días de vida, e identifican a los que presenten algún defecto mayor y/o menor, que será el caso. Por cada recién nacido malformado en cada hospital, se elige un control que se define como el siguiente nacimiento del hospital que sea del mismo sexo que el malformado y que no presente malformaciones. Tanto para el caso como para el control se recogen los mismos datos. Durante los tres primeros días después del parto, los médicos que han seleccionado los casos y sus controles entrevistan a las madres (una vez informadas y que acepten la entrevista), usando unos protocolos comunes para todos. Tras diversos análisis comparando variables de los controles con las del total de nacimientos de España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, comprobamos que los controles son representativos de los nacimientos de todo el país.

Durante el periodo comprendido entre abril de 1976 y marzo de 2002, identificamos 19 casos de síndrome de Apert (0,99 por 100.000 recién nacidos vivos) y 21 de síndrome de Crouzon (1,10 por 100.000 recién nacidos vivos) entre un total de 1.914.726 recién nacidos vivos. Estos datos provienen de 130 hospitales distribuidos por 46 de las 52 provincias de todas las comunidades autónomas.

Para el análisis estadístico, utilizamos el test de la t de Student para la comparación de las medias. Utilizamos el test de tendencia lineal (chi-cuadrado con un grado de libertad), para el estudio de las tendencias de las frecuencias tanto por periodos de tiempo como por edades paternas. Por último, aplicamos una chi-cuadrado con k-1 grados de libertad, para determinar si existen diferencias entre los distintos estratos (test de homogeneidad).

## Resultados

La Gráfica 1 muestra la tendencia de las frecuencias de los síndromes de Apert y Crouzon en dos periodos de tiempo. El primero comprende los años anteriores a la posibilidad legal de realizar una interrupción voluntaria del em-

barazo (IVE) por defectos fetales en España. Este periodo es el que consideramos "basal" porque nos ofrece la frecuencia real en los niños recién nacidos vivos. El segundo periodo, incluye los nacimientos ocurridos en los años en los que es posible realizar una IVE por defectos fetales. Como se aprecia claramente, la frecuencia de los dos síndromes tiende a disminuir a lo largo del tiempo, si bien sólo alcanza nivel de significación para el síndrome de Crouzon, quizás por ser un poco más frecuente que el de Apert, como se observa también en la frecuencia que tiene cada uno en el primer periodo de tiempo.

En la Tabla 1 se indican las medias de las edades maternas y paternas, así como la media de las diferencias entre las edades de cada pareja (edad del padre menos la edad de la madre), en los dos tipos de síndromes en comparación con el grupo constituido con todos los controles del ECEMC. Las diferencias entre las medias de las edades maternas del síndrome de Apert y de las de los controles no son estadísticamente significativas. Por el contrario, las medias de las edades de los padres y las medias de las diferencias entre las edades paternas y maternas, son significativamente mayores en los niños con síndrome de Apert que en los controles. Este efecto de la edad paterna, es indicativo de la estrecha relación entre las mutaciones de los genes autosómicos dominantes y la edad del padre. Por el contrario, en los casos con síndrome de Crouzon, las diferencias observadas entre las edades maternas y paternas y sus diferencias con

GRÁFICA 1  
FRECUCIA POR 10.000 RECIÉN NACIDOS VIVOS DE LOS SÍNDROMES DE CROUZON Y DE APERT EN DOS PERIODOS DE TIEMPO

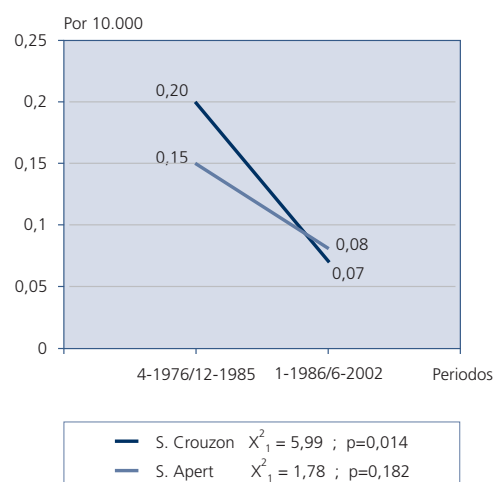


TABLA 1  
ANÁLISIS DE LAS EDADES PATERNAS Y MATERNAS DE LOS CASOS CON SÍNDROME DE APERT O CROUZON,  
EN COMPARACIÓN CON LOS PADRES DE LOS CONTROLES

Síndromes	Número	Media	Desviación estándar	T de Student	P<
<b>Apert</b>					
Edad madre	19	29,63	3,92	1,31	NS
Edad padre	19	35,05	6,50	3,21	0,005
Diferencias edades	18	5,72	4,63	3,50	0,001
<b>Crouzon</b>					
Edad madre	21	27,76	5,33	0,21	NS
Edad padre	21	31,52	4,75	0,55	NS
Diferencias edades	21	3,76	4,21	1,25	NS
<b>Controles</b>					
Edad madre	31.066	28,01	5,35	—	—
Edad padre	30.444	30,83	5,73	—	—
Diferencias edades	30.435	2,79	3,56	—	—

NS= No significativo ( $p>0,05$ )

las de los controles, no son estadísticamente significativas, ni para el total de casos ni cuando se analizaron por separado los casos familiares y los esporádicos.

Cuando analizamos los casos familiares y esporádicos (Tabla 2), el 100% de los niños con síndrome de Apert fueron el primer caso de la familia, mientras que en los niños con síndrome de Crouzon, el 38,10% fue familiar y el 61,90% esporádico. Además, en el síndrome de Apert, el 52,38% de los padres tenían más de 34 años y en el 57,14 de las parejas las diferencias entre las edades del padre y la madre eran mayores de 3 años. Sin embargo, en los casos con síndrome de Crouzon, la proporción de padres que tenían más de 34 años es del 28,57%, aunque sólo el 19,04% eran padres de casos esporádicos.

En la Gráfica 2 mostramos la distribución de las frecuencias de los dos síndromes por edad del padre en el momento del nacimiento. Como se observa en la gráfica, mientras que la frecuencia para el total de casos con síndrome de Apert se ajusta a una tendencia lineal que va aumen-

tando con la edad del padre, sobre todo a partir de los 35 años, no ocurre igual con la frecuencia para el total de casos con síndrome de Crouzon. Con objeto de identificar mejor el riesgo de la edad del padre para tener un hijo con síndrome de Apert, en la Gráfica 3, se representa cuánto mayor es la frecuencia de hijos con síndrome de Apert en los padres con edades superiores a 35 años, en relación con el valor de la frecuencia que tienen los padres con menos de 35 años, que se considera como riesgo unidad. En la Gráfica se aprecia que a partir de los 35 años se produce un incremento del riesgo para esta mutación paterna. Por otro lado, dado que el síndrome de Crouzon es frecuentemente familiar, en la Gráfica 4, se muestra la distribución de las frecuencias por edades del padre, separando los casos familiares de los que consideramos que deben ser mutaciones nuevas al no existir otros familiares de primer grado afectados. Ninguna de las distribuciones muestra una relación con la edad del padre, a diferencia de lo que se observa para el síndrome de Apert. De hecho, cuando comparamos

TABLA 2  
OTRAS CARACTERÍSTICAS FAMILIARES

	Familiares		Esporádicos		Padre con más de 34 años		Diferencia entre Padres > 3 años	
	Sí	%	Sí	%	Sí	%	Nº	%
Apert	0	—	21	100	11	52,38	12	57,14
Crouzon	8	38,10	13	61,90	6*	28,57	6**	28,57

\* De los 6, cuatro son esporádicos. En los dos casos familiares las edades del padre eran 35 y 36.

\*\* De los 6, sólo dos eran esporádicos y los otros 4 familiares.

las medias de las edades de los padres y las medias de las diferencias de edades maternas y paternas en los casos esporádicos de síndrome de Crouzon (edad padre: N=13; media=31,69; DE=5,37 y media diferencias edades paternas: N=13, media=3,00; DE= 4,67), las diferencias con los controles (cuyos valores se indican en la Tabla 1) no son estadísticamente significativas.

La Tabla 3 muestra la variabilidad en la expresión clínica de los casos de Apert y de Crouzon. El síndrome de Apert se asocia con más frecuencia que el de Crouzon a otros defectos congénitos, con lo que puede tener manifestaciones más graves. En cuanto a los tipos de afectación de las manos en el síndrome de Apert, la forma más frecuente en nuestros casos es la más grave, ya que la mano en cucharón se presentó en el 50% de los casos, seguida por las manos en las que el primer dedo queda libre (28,57%), siempre sobre el total de los casos en los que se describió la sindactilia o se recibieron fotografías de las manos. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que en 7 casos no se especificaba el tipo de unión. Un dato que nos ha parecido interesante es que, en un caso, el único dedo que quedaba libre de la sindactilia era el 5°.

## Discusión

Como hemos podido observar, la frecuencia al nacimiento de estos dos síndromes es igual, y no difiere de la que ha sido publicada por otros autores [Cohen y cols., 1992; Czeizel y cols., 1993; Tolavora y cols., 1997]. La ligera disminución observada en la frecuencia del síndrome de Apert en relación con la obtenida por Arroyo y cols. [1999] sobre datos del ECEMC de un periodo anterior, podría deberse a oscilaciones en el tamaño de las muestras, pero también podría ser el resultado del impacto del diagnóstico prenatal seguido de una IVE.

Aunque la mayoría de los casos de síndrome de Apert son esporádicos, se han descrito algunos casos de transmisión de padres a hijos [Weech 1927; Roberts y Hall, 1971; Rollnick 1988; Cohen y Kreiborg, 1990]. Esto junto con la baja frecuencia de padres consanguíneos, la afectación de los dos sexos, y el incremento de frecuencia observado en relación con la edad paterna, apoyaron la conclusión de que el síndrome de Apert era debido a un gen autosómico dominante. El hecho de que la mayoría de los casos sean debidos a nuevas mutaciones, se explica por el bajo "fitness" (posibilidad, capacidad) reproductivo. En nuestros datos, el 100% de los casos fueron el primer afectado de la familia, de los que en más del 50% el padre era mayor de 35 años. Además, la media de las diferencias entre las edades de los padres, es significativamente mayor que la observada en la media de los padres de los controles, lo que

TABLA 3

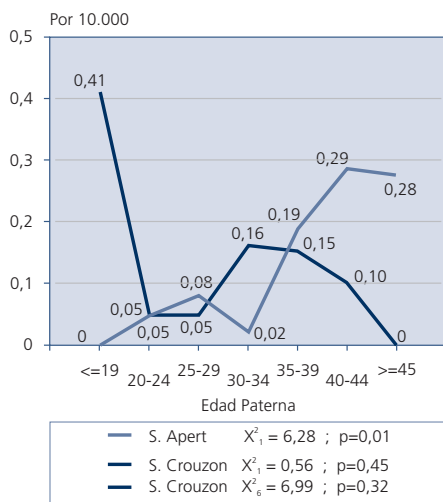
**FRECUCIA DE OTROS DEFECTOS CONGÉNITOS  
EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE APERT Y CROUZON  
DE NUESTRA SERIE**

Defectos	Síndrome Apert	Síndrome Crouzon
Tipo de afectación de manos		
Dedo 1º libre, resto unidos .....	4/14	—
Dedo 5º libre resto unidos .....	1/14	—
Dedos 1º y 5º libres .....	2/14	—
Manos en cucharón .....	7/14	—
Otros defectos congénitos		
A/hipogenesia cuerpo calloso .....	1/19	—
Blefarofimosis .....	1/19	—
Microstomia .....	—	1/21
Macrostomia .....	—	1/21
Fisura del paladar .....	3/19	—
Paladar ojival .....	4/19	—
Apéndice preauricular .....	1/19	—
Anomalías cardíacas.....	3/19	—
Dextrocardia .....	1/19	—
Hipertrofia de clítoris .....	1/19	—
Criptorquidia .....	—	1/21
Secuencia obstrucción uretral.....	1/19	—
Hiperlaxitud articular .....	1/19	—
Pies talo-valgos .....	—	1/21
Apéndice dérmico región sacra.....	—	1/21

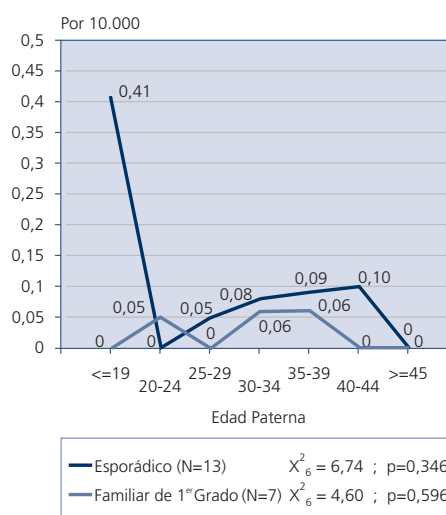
también indica un efecto de la edad paterna. La distribución por sexo de nuestros casos es de 10 niños y 11 niñas (0,91), muy cercana a la unidad, lo que abunda en que se trata de un gen autosómico.

En relación con los tipos de sindactilia, hemos observado los tres tipos descritos en la literatura, siendo la fusión de todos los dedos (manos en cucharón) el tipo más frecuente de nuestra serie. No obstante, en un caso sólo estaba libre el 5º dedo con fusión de todos los demás, situación que no hemos encontrado que se haya descrito previamente. En los pacientes con síndrome de Apert, también se han observado otros tipos de malformaciones de diferentes órganos y sistemas como el sistema nervioso central, ojos, vísceras, digestivo, cardiovascular, esquelético, entre otros. Cohen y Kreiborg [1993], observaron que las alteraciones cardiovasculares y genitourinarias se presentaban en el 10% de los casos. En nuestra serie, se ha identificado una gran variedad de malformaciones, siendo las cardiovasculares las más frecuentes ya que se presentaron en el 14,29% de los casos. Sin embargo, no podemos descartar que las distintas manifestaciones clínicas tanto de las alteraciones típicas del síndrome como los distintos tipos de sindactilia, o las de otros defectos congénitos, pudieran estar influidas por el diagnóstico prenatal seguido de una IVE en los casos más graves de este síndrome.

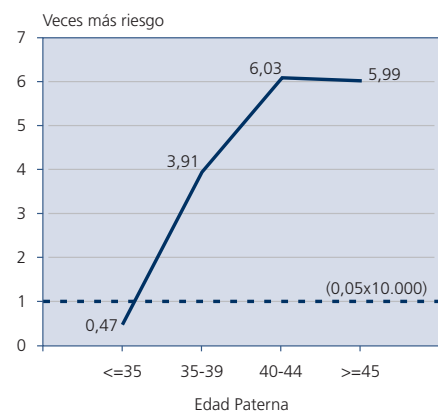
**GRÁFICA 2**  
**DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA**  
**DE LOS SÍNDROMES DE APERT Y CROUZON**  
**POR ESTRATOS DE EDAD PATERNA**



**GRÁFICA 4**  
**DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA**  
**DE LOS CASOS DE SÍNDROME DE CROUZON**  
**ESPORÁDICOS Y FAMILIARES POR EDAD PATERNA**



**GRÁFICA 3**  
**INCREMENTO DEL RIESGO PARA SÍNDROME**  
**DE APERT EN PADRES CON EDAD MAYOR O**  
**IGUAL A 35 AÑOS EN RELACIÓN AL RIESGO**  
**EN PADRES MENORES DE 35 AÑOS**



En el síndrome de Crouzon, la frecuencia de casos familiares de nuestra serie es del 61,90%, porcentaje que es similar a los previamente descritos por otros autores. En un trabajo de revisión realizado por Atkinson en 1937,

esa frecuencia fue del 67%. En 1981, Kreiborg estudió una serie de 61 casos, obteniendo que el 44% fueron familiares y observó que existía una relación con la edad paterna en los casos mutacionales. En nuestros datos, no hemos encontrado relación con la edad paterna, ni siquiera en los casos considerados como mutaciones frescas. Incluso la proporción de afectados por sexo es de 7 niños y 14 niñas (0,5), que es menor que la del síndrome de Apert, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

En relación con las manifestaciones clínicas, el síndrome de Crouzon también muestra una expresión variable, pero con menor afectación de otros órganos y sistemas que el síndrome de Apert, como se muestra en la Tabla 3. Al igual que el síndrome de Apert, el de Crouzon es también autosómico dominante.

Wilkie y cols. [1995], en un estudio sobre mutaciones del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) en el síndrome de Apert, identificaron dos mutaciones en ese gen que se encontraron en el 40% de los casos del estudio. Las mutaciones fueron Ser252Tpr (934C-G) y Pro253Arg (937C-G) en aminoácidos adyacentes en la región de ligamiento entre el segundo y tercer dominios "inmunoglobulina-like" de la proteína. Moloney y cols. [1996], mostraron que el espectro mutacional en el síndrome de Apert es marcadamente estrecho. La mutación

Ser252Tpr (934C-G) ocurrió en 74/118 (62,71%) de los pacientes con mutaciones frescas, y la mutación Pro253Arg (937C-G) se observó en 44/118 (37,29%) de los pacientes. Estos autores, mostraron que el origen de la mutación del síndrome de Apert ocurrió exclusivamente en el cromosoma paterno en los 57 casos informativos que estudiaron, y que el efecto de la edad del padre era más importante en la mutación Ser252Tpr (934C-G).

Varios autores han tratado de correlacionar el genotipo con el fenotipo y observaron que los casos que tenían la mutación Pro253Arg tenían la sindactilia más grave en las dos manos y pies, mientras que los que tenían la mutación Ser252Tpr, tenían mayor frecuencia de fisura del paladar [Wilkie y cols., 1995; Park y cols., 1995; Slaney y cols., 1996]. En nuestros casos, sólo en 3/19 (15,79%) se describió la existencia de fisura del paladar y en 4/19 (21,05%) un paladar ojival. Si tenemos en cuenta que la frecuencia de fisura del paladar es baja y que el 50% de los niños afectados tenían la forma más grave de la sindactilia, nuestros resultados sugerirían que la mutación Pro253Arg, podría ser la más frecuente en nuestros casos. Sin embargo, si el paladar ojival se considera también relacionado con el fisurado, la frecuencia de ambas mutaciones podría ser similar. No obstante, no hemos de olvidar que sólo se describieron las manos en 14 de los 19 casos.

En cuanto al síndrome de Crouzon, Reardon y cols. [1994], demostraron la existencia de mutaciones también en el

FGFR2 en nueve pacientes con este síndrome. Sin embargo, a diferencia de la escasa variabilidad en el número de mutaciones que causan el síndrome de Apert, las mutaciones observadas en el síndrome de Crouzon son muchas. Además, en algunas familias la misma mutación se identifica en pacientes con fenotipo de Crouzon y en pacientes con fenotipo de síndrome de Pfeiffer. Se han descrito familias con individuos afectados por el síndrome de Crouzon y otros por el de Pfeiffer, o por fenotipos menos específicos [Meyers y cols, 1996; Steinberg y cols., 1996]. Glaser y cols. [2000], encontraron 11 mutaciones diferentes en el FGFR2 en 22 familias con síndromes de Crouzon (N=11) y Pfeiffer (N=11). En todos los casos informativos, las mutaciones fueron de origen paterno, y se observó una relación con la edad paterna.

Nuestros resultados sobre el síndrome de Apert, encajan con lo descrito de su fuerte asociación con la edad paterna y el hecho de ser mutaciones frescas debido a su bajo "fitness". Sin embargo, es llamativo que en el síndrome de Crouzon no observemos relación con la edad del padre. Esto podría explicarse por una deficiente recogida de datos en cuanto a posibles manifestaciones leves del síndrome en alguno de los padres, con lo que casos familiares serían considerados como esporádicos. Pero podría considerarse también que la falta de asociación con la edad del padre o con la variación en la expresividad y en la penetrancia, puedan estar relacionadas con el tipo de mutacio-

#### CENTROS EUROPEOS DONDE SE REALIZAN LOS ESTUDIOS MOLECULARES DE ESTOS SÍNDROMES

##### Síndrome de Apert

Hospital "La Paz" de Madrid- **ESPAÑA**  
 Department of Clinical Genetics (Aarhus)- **Dinamarca**  
 Department of Clinical Genetics-Rigshospitalet (Copenhague)- **Dinamarca**  
 North Thames (East) Regional Clinical Molecular Genetics Laboratory (London)- **Inglaterra**  
 Genetische Beratungs und Untersuchungsstelle (Innsbruck)- **Austria**  
 University of Turku-DNA Diagnosis Laboratory- **Finlandia**  
 Laboratory of Metabolism and Molecular Pediatrics- University Childrens Hospital- **Suiza**  
 Laboratorio Genetica Molecolare-Ospedale Regionale per le Microcitemie- **Italia**  
 Centro di Genetica Umana- Ente Ospedaliero Hospédale Galliera (Genova)- **Italia**  
 Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris)- **Francia**  
 Medical Genetic Center Ghent - Ghent University Hospital- **Bélgica**  
 Oxford Medical Genetics Laboratories-Churchill Hospital, Oxford Radcliffe Hospitals- **Reino Unido**

##### Síndrome de Crouzon

Hospital "La Paz" de Madrid- **ESPAÑA**  
 Department of Clinical Genetics (Aarhus)- **Dinamarca**  
 Department of Clinical Genetics-Rigshospitalet (Copenhague)- **Dinamarca**  
 North Thames (East) Regional Clinical Molecular Genetics Laboratory (London)- **Inglaterra**  
 Genetische Beratungs und Untersuchungsstelle (Innsbruck)- **Austria**  
 University of Turku-DNA Diagnosis Laboratory- **Finlandia**  
 Laboratory of Metabolism and Molecular Pediatrics- University children's hospital- **Suiza**  
 Universität Münster-Institut für Humangenetik (Münster)- **Alemania**  
 Centro di Genetica Umana- Ente Ospedaliero Hospédale Galliera (Genova)- **Italia**  
 Hôpital Necker-Enfants Malades (Paris)- **Francia**  
 Oxford Medical Genetics Laboratories-Churchill Hospital, Oxford Radcliffe Hospitals- **Reino Unido**

nes. De hecho, Charnas y cols. [1989], observaron dos primos segundos que tenían síndrome de Crouzon y consideraron que había penetrancia incompleta en la familia, o una predisposición molecular ("premutación"). Posteriormente, Meyers y cols. [1995], observaron dos pacientes con síndrome de Crouzon de la misma familia descrita por Charnas y cols. [1989], que tenían diferentes mutaciones. Este mismo año, Goriely y cols. [2003], en un trabajo sobre la relación entre la edad del padre y la frecuencia de mutaciones en el esperma, concluyen que el factor determinante de esa relación es una selección positiva que tienen ciertas mutaciones muy poco frecuentes del FGFR2. Estos autores han abierto un campo de investigación que puede ser de gran utilidad para entender la relación de ciertos síndromes con la edad del padre. Basados en los resultados de Goriely y cols. [2003], podríamos especular que dado que el síndrome de Crouzon se relaciona con muchas mutaciones diferentes del FGFR2, la relación con la edad del padre podría estar influida por el tipo de mutación.

Desafortunadamente, no tenemos información sobre el tipo de mutaciones de nuestros casos con síndrome de Apert y de Crouzon porque, muy posiblemente, no se les haya realizado el estudio molecular.

Para orientación de los médicos que tengan pacientes con alguno de estos síndromes, incluimos en el recuadro adjunto, los lugares de Europa donde se hacen los estudios moleculares de los mismos.

## Referencias

- Apert ME (1906): De l'acrocephalosyndactylie. Bull Mem Soc Med Hop. Paris 23:1310-1330.
- Arroyo I, Martínez-Frías ML, Marco JJ, Paisán L, Cárdenas A, Nieto C, Félix V, Egúés J, Morales MC, Gómez-Ullate J, Pardo M, Peñas A, Oliván MJ, Lara A (1999): Síndrome de Apert: análisis clínico-epidemiológico de una serie consecutiva de casos en España. An Esp Pediatr 51:667-672.
- Atkinson FRB (1937): Hereditary craniofacial dysostosis, or Crouzon's disease. Med Press Circular 195:118-124.
- Charnas L, Hofman KJ, Rosenbaum KN (1989): Crouzon syndrome: evidence of incomplete penetrance (Abstract) Am J Hum Genet A43.
- Cohen MM Jr, Kreiborg S (1992): Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. Clin Genet 41:12-15.
- Cohen MM Jr, Kreiborg S (1990): The central nervous system in the Apert syndrome. Am J Med Genet 35:36-46.
- Cohen MM Jr, Kreiborg S (1993): Visceral anomalies in the Apert syndrome. Am J Med Genet 45:758-760.
- Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, Roeper P, Martínez-Frías ML (1992): Birth prevalence study of the Apert syndrome. Am J Med Genet 42:655-659.
- Crouzon O (1912): Dysostose cranio-faciale hereditaire. Bull Mem Soc Med Hop. Paris 33:545-555.
- Czeizel AE, Elek C, Susanszky E (1993): Birth prevalence study of Apert syndrome. (Letter) Am J Med Genet 45:392.
- Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, Johnson D, Walsh S, Oldridge M, Wall SA, Wilkie AOM, Jabs EW (2000): Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. Am J Hum Genet 66:768-777.
- Goriely A, Gilean AT, McVean T, Røjmyr M, Ingemarsson B, Wilkie OM (2003): Evidence for selective advantage of pathogenic FGFR2 mutations in the male germ line. Science 301:643-646.
- Kreiborg S (1981): Crouzon syndrome. A clinical and roentgencephalometric study. Scand J Pl Rec Surg Suppl. 18:1-198.
- Meyers GA, Orlov SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW (1995): Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Nature Genet 11:462-464.
- Meyers GA, Rawnsley E, Scott AF, Jabs EW, Day D, Goldberg R, Daentl DL, Przylepa KA, Abrams LJ, Graham JM Jr, Feingold M, Moeschler JB (1996): FGFR2 exon IIIa and IIIc mutations in Crouzon, Jackson-Weiss and Pfeiffer syndromes: evidence for missense changes, insertions and deletion due to alternative RNA splicing. Am J Hum Genet 58:491-498.
- Moloney DM, Slaney SF, Oldbridge M, Wall SA, Sahlin P, Stenman G, Wilkie AOM (1996): Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. Nature Genet 13:48-53.
- Park WJ, Theda C, Maestri NE, y cols. (1995): Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. Am J Hum Genet 57:321-328.
- Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S (1994): Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. Nature Genet 8:98-103.
- Roberts KB, Hall JG (1971): Apert's acrocephalosyndactyly in mother and daughter: cleft palate in the mother. Birth Defects Orig Art Ser VII(7):262-264.
- Rollnick BR (1988): Male transmission of Apert syndrome. Clin Genet 33:87-90.
- Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, Morriss-Kay GM, Hall CM, Poole MD, Wilkie AOM (1996): Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. Am J Hum Genet 58:923-932.
- Steinberg D, Mulliken JB, Muller U (1996): Crouzon syndrome: previously unrecognized deletion, duplication, and point mutation within FGFR2 gene. Hum Mutat 386-390.
- Tolavara MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K (1997): Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. Am J Med Genet 72:394-398.
- Weech AA (1927): Combined acrocephaly and syndactylism occurring in mother and daughter: a case report. Bull Johns Hopkins Hosp 40:73-76.
- Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, Hayward RD, David DJ, y cols. (1995): Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. Nature Genet 9:165-172.