

Avances en craneosinostosis

Laura Flores de Sarnat.

RESUMEN

Las craneosinostosis son un grupo de trastornos del desarrollo caracterizados por el cierre prematuro de las suturas del cráneo, asociado con frecuencia a complicaciones neurológicas y sistémicas. La perspectiva de las craneosinostosis primarias ha cambiado dramáticamente en la última década, en la nueva era de la genética molecular. Se han descrito más de 100 síndromes asociados a craneosinostosis y en una docena aproximadamente se ha identificado el defecto molecular. Se discuten conceptos generales, la actualización de la genética molecular de síndromes bien definidos como Apert, Crouzon, Pfeiffer y Saethre-Chotzen y se describen síndromes nuevos como Muenke. Se definen los genes causantes de estos síndromes: los receptores de los factores de crecimiento fibroblástico (FGFRs) 1, 2 y 3 y TWIST. También se revisan los avances en la patogenia, diagnóstico y tratamiento de las craneosinostosis. El conocimiento en la función de la duramadre local y la apoptosis, el uso del ultrasonido prenatal y la tomografía tri-dimensional y los nuevos métodos quirúrgicos, algunos menos invasivos, son evidencia de estos avances. Se definen las diferencias entre plagiocefalia postural y sinostótica y se discute el pronóstico de las craneosinostosis incluyendo formas "benignas" como la escafocefalia.

Palabras clave: craneosinostosis, TWIST, FGFR, síndrome Apert, síndrome Crouzon, síndrome Saethre-chotzen, síndrome Pfeiffer, síndrome Muenke, plagiocefalia.

Rev Mex Neuroci 2003; 4(2):63-74

Craniosynostosis advances

ABSTRACT

Craniosynostosis is a group of developmental disorders involving premature fusion of cranial sutures, often associated with multiple neurological and systemic manifestations. The perspective of primary craniosynostosis has changed dramatically in the last decade, the new era of molecular genetics. More than 100 syndromes associated with craniosynostosis have been described and, in about a dozen, the molecular defect has been identified. General concepts about craniosynostosis with updates of clinical and genetic aspects of well-defined syndromes such as Apert, Crouzon, Pfeiffer and Saethre-Chotzen are presented; new syndromes such as Muenke also are discussed. Causative genes of this syndromes are defined: fibroblast growth factor receptors (FGFRs) 1, 2 and 3, and TWIST. Major advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of craniosynostosis are reviewed. The role of local dura mater and apoptosis; modalities of imaging such as prenatal ultrasound and three-dimensional CT, and the new approaches in surgical treatment, including less invasive methods, are evidence of these advances. The differences between positional and synostotic plagiocephaly are defined. The prognosis of craniosynostosis, including "benign" forms is also addressed.

Key words: craniosynostosis, TWIST, FGFRs, Apert syndrome, Crouzon syndrome Saetre-chotzen, syndrome Pfeiffer syndrome, Muenke syndrome, plagiocephaly.

Rev Mex Neuroci 2003; 4(2):63-74

INTRODUCCIÓN

Las craneosinostosis se conocen desde la edad antigua.¹ Homero menciona en La Iliada a un personaje con turricefalia. Hipócrates y Galeno describieron deformaciones craneales y su relación con las suturas. El primer investigador científico de las malformaciones craneales en la era moderna fue Sömmerring, quien en 1800 describió la estructura y función de las suturas. En 1830 Otto observó varias sinostosis craneales prematuras en humanos y animales y notó que ocasionaban deformidad cra-

neana con expansión compensatoria en otra parte del cráneo. En 1851 Virchow desarrolló más las ideas de Otto e introdujo el término craniostenosis y el concepto de que el crecimiento del cráneo se detiene en dirección perpendicular de la sutura cerrada y hay sobreexpansión compensatoria a partir de las suturas patentes. Sin embargo, Virchow ha sido criticado por no darle difusión al trabajo de Otto.¹

La nueva era de conocimiento sobre las craneosinostosis comenzó en 1993, con la identificación de una mutación en el gen MSX2, en una familia con craneosinostosis tipo Boston.² En la actualidad ya se ha identificado el defecto genético molecular de la mayoría de los síndromes clásicos con craneosinostosis^{1,3-5} (Tabla 1).

Correspondencia: Laura Flores-Sarnat, M.D., Cedars-Sinai Medical Center, Division of Pediatric Neurology, 4221 North Tower, 8700 Beverly Blvd., Los Angeles, CA 90048. Tel (310) 423-1299; fax (310) 423-4131; laura.flores@cshs.org

Tabla 1
Genética molecular de las craneosinostosis

Gen	locus humano	trastorno/ síndrome	No. casos *
MSX2	5q34-q35	Boston type craniosynostosis	1
FGFR1	8p11.2	Pffeifer	13
FGFR2	10q26	Pffeifer	108
		Crouzon	122
		Apert	394
		Jackson-Weiss	138 §
		Beare-Stevenson	4
FGFR3	4p16.3	Muenke	123
		Crouzon con acanthosis nigricans	12
TWIST	7p21.1	Saethre-Chotzen	89
		Baller-Gerold	24
FBN1	15q21.1	Shprintzen-Goldberg	1

Modificado de: Wilkie AOM. Molecular genetics of craniosynostosis. En: Craniofacial Surgery. Science and Surgical Technique. Lyn KY, Ogle RC, Jane JA., eds. W.B. Saunders Philadelphia. 2002:41 * Número de casos no relacionados con mutaciones identificadas publicados en la literatura. § Miembros de la familia original

Tabla 2
Craneosinostosis y síndromes asociados más comunes

Sutura fusionada	Condición	Forma del cráneo	Síndrome
sagital coronales	escafocefalia acrobraquicefalia, acrocefalia/oxicefalia* turricefalia	largo, angosto ancho, corto en torre	Crouzon Apert, Crouzon, Saethre-Chotzen, Pfeiffer, Muenke
una lambdoidea o coronal	plagiocefalia	asimétrico, trapezoide	
metópica	trigonocefalia	triangular, frente en quilla	Baller-Gerold
coronal, lambdoidea y metópica todas las suturas	Kleeblattshädel, cráneo en trébol acrocefalia/oxicefalia*	trilobular, Carpenter, Pfeiffer y otros	Crouzon, Apert

* términos empleados predominantemente para la sinostosis coronal bilateral y con menor frecuencia para referirse a la sinostosis de todas las suturas.

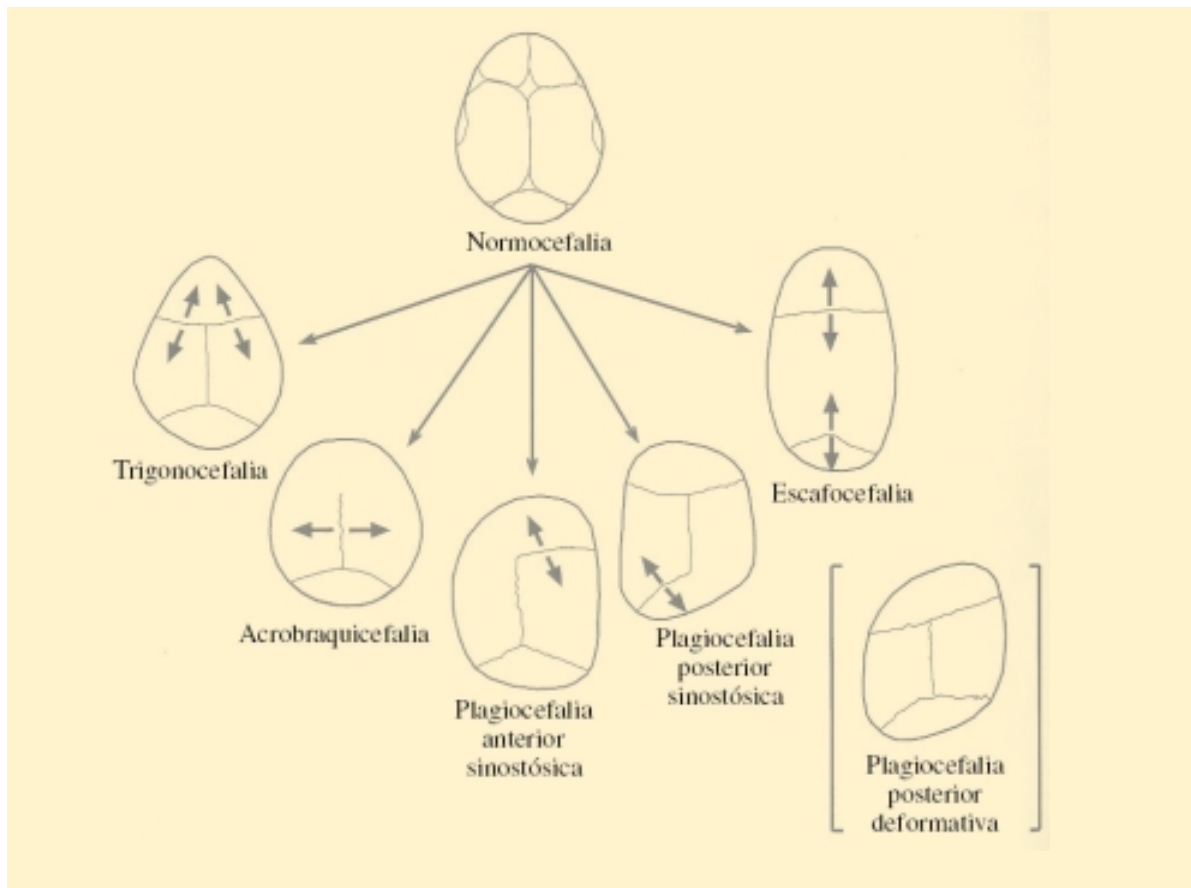


Figura 1. Esquema de las diferentes craneosinostosis y la deformidad secundaria del cráneo dependiendo de la sutura fusionada. Las flechas indican la dirección del crecimiento, que es perpendicular a la sutura normal. Note la forma trapezoide del cráneo en la plagiocefalia posterior debida a fusión lambdoidea unilateral; en la plagiocefalia no sinostótica el cráneo tiene forma de paralelogramo. (Fuente: ref. 1).

CONCEPTOS GENERALES

Craneosinostosis se refiere a la fusión prematura de una o más suturas craneales. Una sutura es una articulación craneofacial en donde los bordes óseos están separados por tejido fibroso o cartilago; una vez que los bordes se fusionan, la sutura desaparece.¹ Las craneosinostosis se clasifican en simples o complejas (dependiendo de si afectan una o varias suturas) y en primarias o secundarias. Las craneosinostosis primarias son un trastorno del desarrollo de causa genética y con frecuencia, presente al nacimiento. Las craneosinostosis secundarias son un trastorno adquirido, causado por otra patología conocida, p. ej. microcefalia, trastornos hematológicos como las talasemias, anemia de células falciformes y policitemia vera,¹⁻⁶ trastornos metabólicos como hipertiroidismo y raquitismo,⁷ teratógenos como fenitoína, valproato,⁸ retinoides, fluconazol, ciclofosfamida y tabaquismo⁹ y malformaciones como encefalocele y holoprosen-

cefalia.¹ Ocasionalmente ocurre después de la colocación de válvula para tratamiento de la hidrocefalia cuando la presión se descomprime bruscamente.^{1,6,10,11}

Las craneosinostosis primarias se dividen en sindrómicas (familiares, hereditarias) y no sindrómicas (aisladas). Los casos no sindrómicos son esporádicos y son los más frecuentes; algunos pueden ser de origen genético pero no tienen una herencia mendeliana. Las craneosinostosis sindrómicas de causa genética representan el 10-20% de los casos.⁶ Se han descrito más de 100 síndromes con craneosinostosis,^{1,3,6} que son una de las malformaciones humanas más comunes, cuya incidencia global se ha calculado en 1 por 2000 a 2500 nacidos vivos.³ La prevalencia al nacimiento de todos los tipos de craneosinostosis, aisladas y sindrómicas es de 343 por un millón.¹ La incidencia de craneosinostosis no sindrómica es aproximadamente 0.6 por 1,000 nacidos vivos.¹²



Figura 2. Lactante femenina con escafocefalia congénita tratada quirúrgicamente a los 3 meses. A. TAC axial simple a los 2 meses muestra un cráneo alargado y angosto, sobre todo a nivel occipital. Se observa el borde posterior de la sinostosis y un área hipodensa occipital bilateral. B. IRM axial, misma edad, muestra el defecto occipital e hipoplasia del cuerpo calloso. C. TAC simple postoperatoria muestra un cráneo de forma normal. La niña tiene además, una delección del cromosoma 13, consistente con retinoblastoma.

DESARROLLO DEL CRÁNEO

Desde hace más de un siglo se sabe que el origen de la bóveda craneana es membranoso y la base del cráneo se origina de cartílago que posteriormente se osifica.¹³ El cartílago de los vertebrados e invertebrados, deriva de la cresta neural mesencefálica, la cual tiene una función crítica en la determinación de los dos tipos diferentes de hueso craneano.^{14,15} En consecuencia, las suturas más basales como la escamosa y la lambdoidea son cartilaginosas, mientras que la coronal y la sagital son fibrosas y por eso las uniones cartilaginosas en la base son menos distensibles que el tejido conectivo fibroso de las suturas de la bóveda craneana. Normalmente, al nacimiento todas las suturas están separadas por varios milímetros, el hueso se deposita progresivamente a lo largo de los márgenes de las suturas. El cierre normal de las suturas varía, pero por lo general, la sagital, las coronales y lambdoideas cierran entre los 22 y los 40 años de edad; la escamosa, occipitomastoidea y esfenotemporal pueden permanecer parcialmente abiertas hasta los 70 años.¹⁶ La sutura metópica es la única que cierra dentro de los dos primeros años de vida. El crecimiento más importante ocurre a lo largo de las suturas sagital y coronales, en forma perpendicular a la sutura. Por lo tanto, la cabeza crece en diámetro lateral a través de la sagital y las coronales determinan el crecimiento del cráneo en longitud o diámetro anteroposterior. Los términos dolicocefalia y braquicefalia describen variantes normales en la proporción de longitud y ancho del cráneo, respectivamente, pero implican suturas normales. En la sinostosis sagital, el cráneo es alargado y angosto y ya no se llama dolicocefalia, sino escafocefalia.¹⁷ (Figura 1) La sinostosis de ambas coronales se llama acrobraquicefalia, no braquicefalia (Figura 1). Aquí el cráneo es muy corto y ancho porque el diámetro A-P está restringido y se expande a expensas de la sutura sagital.

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS CRANEOSINOSTOSIS SINDRÓMICAS

Se han descrito mutaciones en seis genes que causan más de una docena de síndromes con craneosinostosis (Tabla 1).

Twist y los Receptores de los Factores de Crecimiento Fibroblástico.⁵ La identificación de mutaciones en TWIST y en los receptores de factores de crecimiento fibroblástico (FGFRs) en las craneosinostosis marca su función crucial como moléculas programadoras durante el desarrollo normal de las suturas del cráneo. TWIST es un factor de transcripción clase II *helix-loop-helix* básico (bHLH) que originalmente se identificó en la mosca *Drosophila* (*twist*).¹⁸⁻¹⁹ En la siguiente década, varios grupos



Figura 3. Masculino de 10 meses con plagiocefalia frontal por sinostosis de la sutura coronal izquierda. La órbita y el pabellón auricular izquierdos están elevados, la fisura palpebral es redondeada y hay desviación nasal ipsilateral. Puede haber tortícolis. Ref. 1



Figura 4. Dos lactantes masculinos con cráneo en trébol, vistos antes de la era molecular. A y B. Forma trilobular típica del cráneo, craneosinostosis moderada. C y D. Grado severo de craneosinostosis que ocasiona proptosis acentuada del globo ocular derecho. La frente arrugada sugiere el síndrome Beare-Stevenson. (Fig. C y D cortesía del Dr. Arturo López Hernández)

de investigadores caracterizaron el gen en humanos (TWIST) (5,20). *Twist* tiene una función importante en la embriogénesis temprana de la Drosophila al momento de la gastrulación e interviene en la formación del tubo neural.²¹ Los embriones que carecen de esta proteína tienen una apariencia torcida (del inglés: *twist* = torcido), de donde deriva el nombre. Se han aislado factores de transcripción de *twist* de osteoblastos primarios de la calota de ratones recién nacidos que muestran regulación baja durante la diferenciación.²²

Los receptores de los factores de crecimiento fibroblástico-1-3 (FGFR1, FGFR2, FGFR3), pertenecen a un grupo de proteínas muy relacionadas, subgrupo de la familia del receptor de moléculas de tirosinasa,²³ que son las principales proteínas de unión para los factores de crecimiento fibroblásti-

co (FGFs) y comprenden una familia de por lo menos 23 proteínas. Los proteoglicanos de heparan sulfato son cofactores de unión importantes.²⁴ También existe interacción entre los FGFRs con moléculas de adhesión celular neural (CAM).²⁵ FGFR1, 2 y 3 se expresan durante la embriogénesis; FGFR1 y 2 se encuentran en precursores de cartílago y hueso que formarán el esqueleto craneofacial.³ La mayor concentración de ARNm de FGFR3 se encuentra en el sistema nervioso central en desarrollo y también en los precursores de todos los huesos durante la osificación endocondral.³ Los efectos celulares de la programación de FGF/FGFR son extremadamente complejos y abarcan la mayoría de las funciones de una célula, incluyendo activación de la proliferación, migración, diferenciación y apoptosis.²⁶

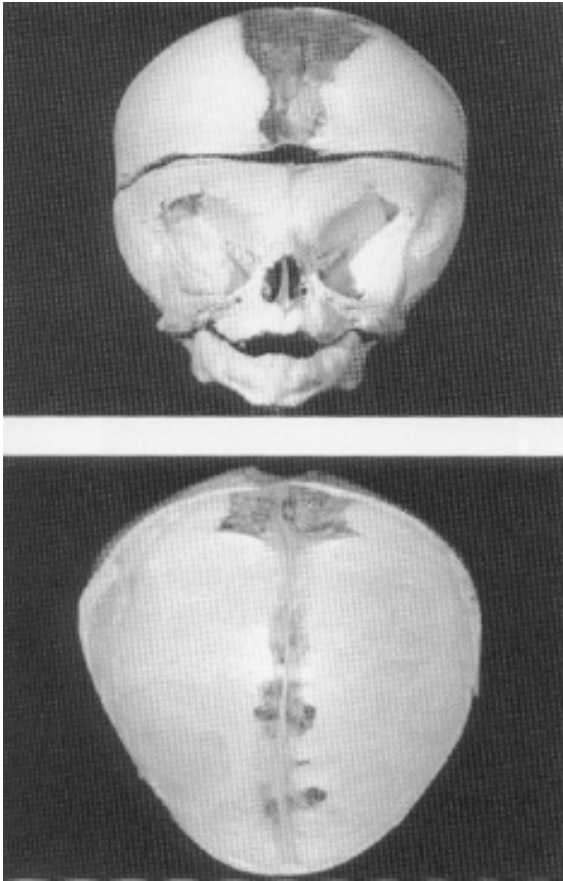


Figura 5. Cráneo Apert de un niño de 1 año de edad. Se observa un gran defecto en la línea media de la bóveda craneana. Colección Greig, The Royal College of Surgeons, Edimburgo. (Fuente: ref. 1).

PATOGENIA DE LA CRANEOSINOSTOSIS

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la sinostosis prematura de las suturas craneales. En 1851 Virchow propuso que si una sutura craneal era anormal, eso causaba su cierre prematuro. Esta teoría se aceptó por muchos años. Posteriormente, se atribuyó a la detención prematura del crecimiento de la base del cráneo.²⁷ Recientemente se ha encontrado que una alteración primaria en la forma de la bóveda craneana conduce a una deformación secundaria de la base y no viceversa.²⁸ Estudios recientes se han enfocado en la duramadre local, como la estructura responsable que envía señales anormales a la sutura subyacente, ocasionando su fusión prematura.²⁹⁻³⁰ La corteza cerebral subyacente a las suturas fusionadas anormalmente ha recibido atención de algunos autores.³¹ Un concepto nuevo es que la apoptosis (muerte celular programada) tiene una función crítica en la patogenia de la craneosinostosis síndrómica.³² La apop-

tosis es regulada por los genes Bax y Bcl-2 que reducen la osteogénesis en el sitio donde ocurre el depósito óseo, impidiendo la sinostosis prematura. La mutación en FGFR2, FGFR3, o TWIST ocasiona una inhibición de la apoptosis de los osteoblastos, ocasionando una fusión prematura de las suturas en varias craneosinostosis síndrómicas,³² con excepción del síndrome Apert en donde existe un aumento en la apoptosis de los osteoblastos.³³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los pacientes con craneosinostosis es muy importante descartar una condición familiar. Además de la forma anormal del cráneo y la cara, se puede palpar un borde en la sutura fusionada. La craneosinostosis por lo general, inicia en la etapa prenatal, pero puede ocurrir después del nacimiento, entre los 49 y 64 meses de edad.¹

ESCAFOCEFALIA

Es la sinostosis sagital, la craneosinostosis más común (57%), con un franco predominio en varones.¹⁻³⁴ Su prevalencia es de 1 caso por 1000 nacidos vivos.³⁴ Anteriormente se creía que no se acompañaba de morbilidad; sin embargo, estudios recientes han demostrado que estos niños pueden desarrollar hipertensión intracraneana y trastornos de aprendizaje.³⁵ Son característicos el angostamiento biparietal, aumento en el diámetro A/P, occipital puntiagudo y el borde de la sinostosis, lo cual se puede observar por inspección de la cabeza del niño y mediante neuroimagen (Figura 2).

ACROBRAQUICEFALIA

Se refiere a la sinostosis coronal bilateral (Figura 1). Es menos frecuente que la sinostosis sagital, su frecuencia se calcula entre 18% y 29% y hay un ligero predominio en mujeres.¹ La sinostosis coronal bilateral es más severa que la unilateral y por lo general es parte de la craneosinostosis síndrómicas; la frecuencia de retraso mental es de 26% mientras que en la sinostosis sagital es del 9%.¹ También son más comunes las anomalías sistémicas asociadas, como cardiopatías congénitas.

TRIGONOCEFALIA

Es la fusión prematura de la sutura metópica; la frente tiene forma triangular o en quilla (Figura 1). La sutura metópica es la primera en fusionarse. En 159 lactantes se estudió su cierre fisiológico con TC tridimensional encontrando que ocurre entre los 3 y los 9 meses.³⁶ Se presenta en forma aislada o como parte de varios síndromes con craneosinostosis severas. La prevalencia de la sinostosis metópica se ha calculado en 1 de 15,000 niños; la relación varón/niña es de 3.3:1.³⁷



Figura 6A y Figura 6B. Familia con acrobraquicefalia, braquidactilia y fusión del carpo y tarso debido a una mutación en el gen FGFR3. Los 3 fueron tratados quirúrgicamente en la niñez. A. Niña de 28 meses, la radiografía de las manos muestra fusión de los huesos del carpo. B. Madre y hermano de la paciente en la fig. A. También tienen fusión del carpo, frente alta, hipertelorismo y nariz peculiar por la hipoplasia facial de la línea media. Ref. 57.

PLAGIOCEFALIA

Se refiere a la fusión unilateral de las suturas coronal o lambdoidea con predominio del diámetro diagonal (plagio = oblicuo). Hay dos tipos de plagiocefalia, primaria o sinostótica y secundaria o deformativa, por moldeamiento postural; la segunda es la más común. La plagiocefalia sinostótica puede ser occipital o frontal. En la frontal falta una sutura coronal; es la más común y siempre causa asimetría facial (Figura 3). En la occipital, una sutura lambdoidea está ausente. La plagiocefalia occipital es la menos frecuente pero la más controversial; corresponde aproximadamente al 3.3% de todas las craneosinostosis.³⁸ Sin embargo, hay una tendencia a sobrediagnosticarla,³⁹⁻⁴⁰ lo cual conduce a tratamiento quirúrgico innecesario. De 204 lactantes con plagiocefalia occipital, sólo el 1% tuvo sinostosis unilambdoidea verdadera;⁴¹ estos niños tienen una cabeza trapezoide con despla-

amiento posterior del oído ipsilateral y abombamiento ipsilateral de la mastoides y occipital contralateral⁴⁰ (Figura 1). Los niños con plagiocefalia posterior sin sinostosis tienen un cráneo en forma de paralelogramo con desplazamiento anterior del oído ipsilateral y abombamiento frontal ipsilateral⁴⁰⁻⁴² (Figura 1). La plagiocefalia postural se puede desarrollar *in utero* en el último trimestre del embarazo por la compresión del cráneo fetal entre la pelvis y la columna maternas, en oligohidramnios, en malformaciones uterinas, en embarazos múltiples⁴³ o durante un parto complicado. La causa posnatal más común es la posición supina, sobre todo durante el sueño.⁴⁴ En la plagiocefalia posterior, sea sinostótica o postural, el occipital ipsilateral y la región frontal contralateral se comprimen, lo cual puede tener un efecto dañino en la corteza cerebral subyacente, manifestado como retraso psicomotor.²⁸

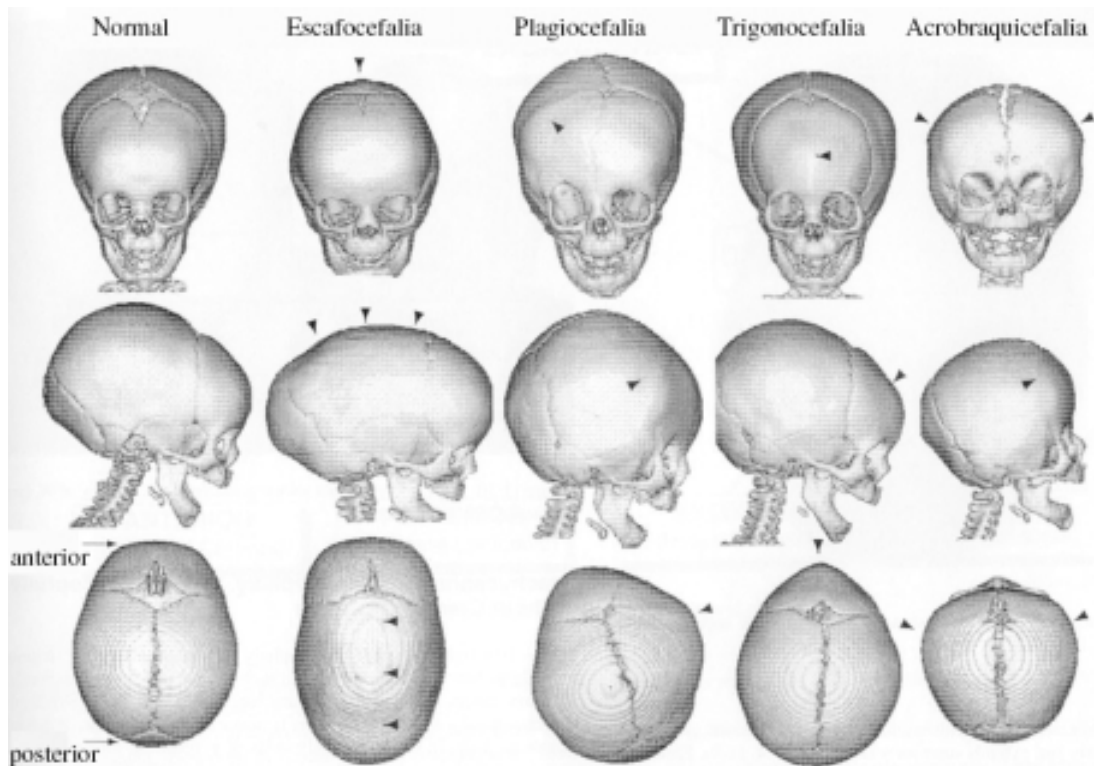


Figura 7. Reconstrucciones de TAC 3-D de un cráneo normal y los otros 4 con las craneosinostosis clásicas. Las flechas señalan la sutura o suturas cerradas. (ref. 1).

CRANEOSINOSTOSIS SINDRÓMICAS

La deformación del cráneo y las dismorfias faciales, son características en cada síndrome (Tabla 2); sin embargo, hay similitudes fenotípicas entre los síndromes autosómicos dominantes clásicos: Apert, Crouzon, Pfeiffer y Jackson-Weiss. Los rasgos craneofaciales similares están dados por la sinostosis coronal: hipertelorismo y proptosis, boca y nariz pequeña, curva.³ Más aún, comparten mutaciones en el mismo gen (Tabla 1). Por lo tanto, las alteraciones en las extremidades y otras anomalías sistémicas son muy importantes para distinguirlos entre sí. El cráneo en trébol (Kleeblattshädel) puede también confundir el diagnóstico clínico, ya que se encuentra en varios síndromes:⁴⁵ Carpenter, Apert, Crouzon, Pfeiffer, displasia tanatofórica y la craneosinostosis tipo Boston.⁴⁶ Existen varios grados de severidad de cráneo en trébol (Figura 4).

NOMENCLATURA

El uso del posesivo en inglés: 's, p. ej. *Apert's syndrome*, se ha eliminado en la literatura médica genética y pediátrica desde 1971, porque las enfermedades no afectan o 'pertenecen' a quienes las describen.¹ En español es lo mismo con "de".

Síndrome Apert (Acrocefalosindactilia). Es una de las craneosinostosis más comunes y severas, descrita en 1894 por Wheaton y en 1906 por Apert.¹ Se debe a mutaciones del FGFR-2,⁴⁷ mapeado en el cromosoma 10q25-q26 que al parecer provienen del cromosoma paterno.⁴⁸ Aproximadamente 99% de estos pacientes tiene una de las dos mutaciones específicas de aminoácidos en FGFR2 (Ser252Trp o Pro253 Arg). El síndrome Apert es autosómico dominante, pero con frecuencia ocurre como mutación nueva, relacionada con edad paterna avanzada. El cráneo tiene un diámetro anteroposterior corto debido a la sinostosis coronal bilateral, frente alta, amplia, órbitas pequeñas, cara y occipucio planos. Al nacimiento y durante la lactancia el cráneo está muy abierto en la línea media y en lugar de las suturas sagital y metópica, existe un gran defecto óseo que se cierra por completo en forma gradual entre los 3 y 4 años de edad¹ (Figura 5). Otras alteraciones son hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, estrabismo, hipoplasia maxilar y nariz pequeña. La sindactilia simétrica ósea y/o cutánea de las manos y pies, con fusión total o parcial es característica y se describe como "tipo mitón". La manifestación neurológica más co-

mún es retraso mental; con frecuencia se asocia a disgenesias del CNS.¹ La reducción en el tamaño de la nasofaringe y de la permeabilidad de las coanas pueden ocasionar la muerte temprana en algunos pacientes.

SÍNDROME CROUZON (DISOSTOSIS CRANEOFACIAL)

Originalmente descrito por Crouzon en 1912, es la craneosinostosis autosómica dominante más frecuente. Ocurre en 1 de 25,000 nacimientos y corresponde al 4.5% de todas las craneosinostosis.¹ Es un trastorno con expresión variable; cerca de una tercera parte de los casos publicados no tienen antecedentes familiares y pueden representar mutaciones nuevas. La etiología son varias mutaciones en el FGFR2, diferentes a las de Apert.⁴⁹ La manifestación más común son las órbitas hipodesarrolladas y sin profundidad que ocasiona proptosis ocular secundaria, en casos extremos hay subluxación del globo ocular y con frecuencia se asocia a conjuntivitis y queratitis. Craneosinostosis coronal, lambdoidea y sagital son características; hipoplasia maxilar, nariz curva e hipoacusia conductiva también son prominentes. Las anomalías visuales son frecuentes e incluyen agudeza visual deficiente, atrofia óptica y nistagmo. La manifestación neurológica más frecuente es hipertensión intracraneana y rara vez, hidrocefalia. Estos pacientes no tienen afección de las extremidades o sistémica y por lo general tienen inteligencia normal. Algunos pacientes con mutaciones del exón⁹ del FGFR2 presentan además, malformación de Chiari I y siringomielia.³

SÍNDROME PFEIFFER (ACROCEFALOSINDACTILIA TIPO PFEIFFER)

Pfeiffer publicó esta condición en 1964. Treinta años después se encontró una mutación en el gen FGFR1⁵⁰ y múltiples mutaciones en el gen FGFR2,⁵¹ indicando que es una condición heterogénea. La herencia es autosómica dominante con casos esporádicos por mutaciones nuevas. Se han delineado tres tipos con diferente pronóstico.⁵² En el tipo 1 o "clásico" hay sinostosis coronal bilateral, hipoplasia facial media con prognatismo mandibular, pulgares y primeros orjejos anchos, grados variables de sindactilia e inteligencia normal. El tipo 2 se asocia con cráneo en trébol, proptosis ocular severa y afección del SNC. El tipo 3 tiene sinostosis bicoronal y severa hipoplasia facial media con proptosis, hipertelorismo, braquidactia, pulgares y primeros orjejos anchos, anquilosis de las articulaciones y afección visceral. Los pacientes con el tipo 2 y 3 fallecen a edad temprana.

SÍNDROME SAETHRE-CHOTZEN

Esta condición autosómica dominante fue descrita por Saethre y Chotzen a principios de 1930;¹ se considera la craneosinostosis sindrómica de mayor prevalencia. Fue la primera en ser mapeada, en 1992 en el cromosoma 7p21-p22;⁵³ sin embargo, su gen causante, TWIST, se descubrió hasta 1997.⁵⁴⁻⁵⁵ Se han identificado más de 50 mutaciones diferentes en este gen. Existe una gran variabilidad en la expresión de este síndrome, inter-familiar. Puede haber craneosinostosis coronal, lambdoidea, y/o metópica con hipoplasia maxilar, órbitas superficiales, fisuras palpebrales anti-mongoloides con ptosis variable y plagiocefalia. En general las manifestaciones son leves y la craneosinostosis no es constante. Las anomalías en manos y pies también son menos severas que en otros síndromes similares. Por lo general la inteligencia es normal.

CRANEOSINOSTOSIS MUECKE

Este nuevo síndrome se definió en 1997.⁵⁶ Se caracteriza por una mutación puntual única en el FGFR3 del cromosoma 4p debida a la sustitución de un aminoácido (Pro250Arg), lo que causa sinostosis coronal bilateral o unilateral.⁵⁶ Anteriormente, a estos pacientes se les clasificaba como Pfeiffer, Crouzon, Saethre-Chotzen o craneosinostosis no sindrómicas. Otras características incluyen anomalías óseas específicas de manos y pies, que se observan radiológicamente. Algunos pacientes tienen braquidactilia pero no sindactilia. En 17 de 46 pacientes se encontró sordera neurosensorial y retraso psicomotor.⁵⁶ Graham confirmó la mutación de Pro 250 Arg en el gen FGFR3 en dos familias con este síndrome enfatizando la presencia de braquidactilia y fusión carpo/tarsal, aún sin craneosinostosis⁵⁷ (Figura 6).

DISPLASIA CRANEOFRONTONASAL

Esta condición fue nombrada por Cohen en 1979.¹ Se considera un trastorno dominante ligado al cromosoma Xp22.⁵⁸ Se caracteriza por asimetría facial, hipertelorismo, puente nasal amplio, punta nasal bifida, sindactilia de orjejos y clinodactilia. Grutzer y Gorlin describieron diferencias notables en el fenotipo clínico entre hombres y mujeres con la característica singular de que las mujeres tienen una afección más severa que los hombres.⁵⁹ La craneosinostosis coronal y la sindactilia sólo afecta a las mujeres.

SÍNDROME JACKSON-WEISS

La descripción clínica se hizo en 1976 en una familia Amish con 138 individuos afectados.⁶⁰ Es un trastorno autosómico con la misma mutación que

el síndrome Crouzon en FGFR2⁶¹ Las alteraciones craneales son muy variables con todo un rango de síndromes con cefalosindactilia, excepto Apert. Van desde una prominencia frontal leve a oxicefalia severa. Un hallazgo constante en todos los miembros afectados fueron las anomalías óseas de los pies; en cambio, ninguno mostró anomalías de las manos. Aún en individuos con deformidad craneal severa, la inteligencia no estuvo afectada.⁶⁰

DIAGNÓSTICO

Es crucial hacer el diagnóstico temprano, de ser posible, en el período neonatal. Sin tratamiento, el defecto craneal y facial aumentan con el tiempo, al igual que las complicaciones. El diagnóstico clínico requiere confirmación radiológica y de imagen. Las radiografías simples de cráneo aún son importantes en la evaluación inicial de estos pacientes.⁶² Un cambio temprano es la falta de interdigitaciones normales en el cráneo hasta que la sutura se vuelve una línea simple; posteriormente hay engrosamiento del hueso adyacente. En la sinostosis sagital, la fontanela anterior se oblitera.⁶ Con ultrasonido prenatal se pueden diagnosticar craneosinostosis complejas y aisladas desde el segundo trimestre.¹⁰ Se recomienda US tridimensional (3-D) para distinguir entre craneosinostosis y moldeamiento fetal severo.⁶³ La TAC de cráneo en general es diagnóstica; la TAC 3-D se considera la modalidad más precisa para el diagnóstico de craneosinostosis⁶⁴ (Fig. 7) y es muy útil para diferenciar plagiocefalia deformativa de sinostosis coronal o lambdoidea.⁶⁵ La TAC helicoidal permite el diagnóstico de cualquier sutura fusionada en más del 90% de los casos y en sinostosis metópica en el 100%.⁶⁶

Los potenciales evocados visuales y auditivos del tallo cerebral pueden mostrar alteraciones, aún antes de que aparezcan manifestaciones clínicas,⁶⁷⁻⁶⁸ las cuales mejoran o desaparecen si se realiza cirugía temprana. En pacientes con sospecha de retraso mental como en el síndrome Apert se deben realizar pruebas psicométricas. En el pasado se creía que las complicaciones neurológicas sólo se presentaban en las craneosinostosis complejas y severas; sin embargo, se observaron trastornos de aprendizaje en el 47% de niños escolares con sinostosis de una sola sutura.⁶⁹ Es indispensable una evaluación oftalmológica para descartar compromiso visual.

El consejo genético es importante por las diferencias en riesgo para afección neurológica o sistémica. Existe una considerable heterogeneidad ge-

nética y similitud clínica en las craneosinostosis sindrómicas. El fenotipo no siempre predice el genotipo y el genotipo no siempre predice el fenotipo. Incluso en pacientes con mutaciones idénticas, las manifestaciones clínicas pueden ser diferentes.³ Por lo tanto, de ser posible, se recomienda realizar estudios moleculares para FGFRs o TWIST en los pacientes con craneosinostosis sindrómicas y en algunos casos no sindrómicos.

MANEJO

Desde 1890 se realiza la clásica morcelación quirúrgica de las suturas fusionadas que consiste en quitar bandas de hueso para crear suturas artificiales. Desde entonces, se han desarrollado numerosas técnicas quirúrgicas que van desde la morcelación parcial a un remodelamiento extenso con ablación total de la bóveda craneana [1,70] y recientemente, métodos quirúrgicos menos invasivos mediante craneotomía endoscópica que reduce la pérdida sanguínea durante la cirugía, el costo y la estancia.³⁴⁻⁷⁰ La cirugía se debe realizar temprano no sólo por razones cosméticas, sino sobre todo, en algunos casos, para evitar consecuencias funcionales, tratar o prevenir complicaciones severas y obtener los mejores resultados. El límite recomendado son tres meses. La presencia de hipertensión intracraneana,⁷¹ ceguera,⁷² hidrocefalia, proptosis severa y apnea obstructiva son indicaciones para la intervención quirúrgica. En plagiocefalia la craneotomía biparieto-occipital es segura y proporciona resultados cosméticos excelentes e inmediatos^{40,42} seguida del uso de casco remodelador³⁴ cuando hay asimetría craneal residual. La complicación de embolismo aéreo venoso durante la cirugía se puede prevenir evitando la posición supina durante la craneotomía.⁷³ La técnica de distracción gradual se ha utilizado en todos los tipos de craneosinostosis con buenos resultados,⁷⁴⁻⁷⁵

El tratamiento no quirúrgico de lactantes con plagiocefalia posterior sin sinostosis ha sido exitoso e incluye cambios frecuentes de posición de la cabeza y uso de casco o bandas.⁷⁶ Es importante reconocer que las craneosinostosis sindrómicas responden diferente al tratamiento quirúrgico, por ejemplo, el riesgo para requerir reintervención es mayor en Pfeiffer que en Crouzon.⁴ Aún en pacientes con craneosinostosis aislada con resultados quirúrgicos inmediatos excelentes, puede ocurrir una complicación de pancraneosinostosis que requiere reintervención quirúrgica extensa.⁷⁷ En general, los avances en la patogenia, el diagnóstico y tratamiento han mejorado el pronóstico de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Cohen MM Jr. *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation and Management*. Raven Press, New York 2000
2. Jabs EW, Müller U, Li X, et al. A mutation in the homeodomain of the human *MSX2* gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 75:443-450, 1993
3. Robin NH. Molecular genetic advances in understanding craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 103:1060-1070, 1999
4. Mulliken JB, Steinberger D, Kunze S, et al. Molecular Diagnosis of Bilateral Coronal Synostosis. *Plast Reconstr Surg* 104:1603-1615, 1999
5. Wilkie AOM. Molecular genetics of craniosynostosis. In Lin KY, Ogle RC, Jane JA. *Craniofacial Surgery. Science and Surgical Technique*. W.B. Saunders Co. 41-54, 2002
6. Sarnat HB, Menkes JH. Neuroembryology, genetic programming, and malformations of the nervous system. In: Menkes JH, Sarnat HB *Child Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins 6th ed. 351-354, 2000
7. Shetty AK, Thomas T, Rao J, Vargas A. Rickets and secondary craniosynostosis associated with long-term antacid use in an infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1243-1245
8. Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA, et al. Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *J Neurosurg* 2001;95:778-782.
9. Honein MA, Rasmussen SA. Further evidence for an association between maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 62:145-146, 2000
10. Flores-Sarnat L. New insights into craniosynostosis. *Sem Ped Neurol* 9:274-291, 2002
11. Lewanda AF, Jabs EW. Craniosynostosis. In: *Principles and Practice of Medical Genetics*. Rimoin D, Connor JM, Peyeritz RE., eds. Churchill Livingstone, 4th edition, 3673-3688, 2002
12. Shuper A, Merlob P, Grunebaum M, et al. The incidence of isolated craniosynostosis in the newborn infant. *Am J Dis Child* 139:85-86, 1985
13. Poirier P. *Traité d'Anatomie Médico-chirurgicale*. Babé, Paris, 1892
14. Hall BK. What is bone growth? In: *Fundamentals of Bone Growth: Methodology and Applications*. Dixon AD, Sarnat BG, Hoyte DAN. CRC Press: 605, 1991
15. Hall BK. *The Neural Crest in Development and Evolution*. NY: Springer 1999
16. Griesemer DA, Sobczak JC. Craniosynostosis. *MedLink Neurology*, CD-ROM, 2002
17. DeMyer WE. *Technique of the neurologic examination. Examination of the face and head*. 4th ed. 14-30, 1994
18. Simpson P. Maternal-zygotic gene interactions during formation of the dorsoventral pattern in *Drosophila* embryos. *Genetics* 1983;105:615-632.
19. Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E, Kluding H. Mutations affecting the pattern of the larval cuticle in *Drosophila melanogaster*. I. Zygotic loci on the second chromosome. *Wilhelm Roux Arch Dev Biol* 193:267, 1984
20. Wang SM, Coljee VW, Pignolo RJ, et al. Cloning of the human twist gene: its expression is retained in adult mesodermally-derived tissues. *Gene* 1997;187:83.
21. Chen Z-F, Behringer RR. Twist is required in brain mesenchyma for cranial neural tube morphogenesis. *Genes Dev* 1995;9:686-699.
22. Murray SS, Glackin CA, Winters KA, et al. Expression of eilox-loop-helix regulatory genes during differentiation of mouse osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 1992;7:1131-1138.
23. Coulier F, Pontarotti R, Roubin R, et al. Of worm and men: An evolutionary perspective on the fibroblast growth factor (FGF) and FGF receptor families. *J Mol Evol* 44:43, 1997
24. Lin X, Buff EM, Perrimon NN, et al. Heparan sulfate proteoglycans are essential for FGF receptor signaling during *Drosophila* embryonic development. *Development* 126:3715, 1999
25. Green PJ, Walsh FS, Doherty P. Promiscuity of fibroblast growth factor receptors. *BioEssays* 18:639, 1996
26. Fernig DJ, Gallager JT. Fibroblast growth factors and their receptors: an information network controlling tissue growth, morphogenesis and repair. *Prog Growth Factor Res* 5:353-377, 1994
27. Moss ML, Young RW. A functional approach to craniology. *Am J Phys Anthropol* 18:281, 1960
28. Jayesh P, Hamid A, Robin G, et al. Neurodevelopment in children with single-suture craniosynostosis and plagiocephaly without synostosis. *Plast Reconstr Surg* 108:1492-1498, 2001
29. Bradley JP, Levine JP, McCarthy JG, Longaker MT. Studies in cranial suture biology: regional dura mater determines in vitro cranial suture fusion. *Plast Reconstr Surg*. 100:1091, 1997
30. Greenwald JA, Mehrara BJ, Spector JA, et al. Regional differentiation of cranial suture-associated dura mater in vivo and in vitro: implications for suture fusion and patency. *J Bone Miner Res* 15:2413-2430, 2000
31. David LR, Genecov DG, Camastra AA, et al. Positron emission tomography studies confirm the need for early surgical intervention in patients with single-suture craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 10:38-42, 1999
32. Dry GM, Yashinkaya YI, Williams JK, et al. Inhibition of apoptosis: a potential mechanism for syndromic craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 107:425-432, 2001
33. Lemonnier J, Hay E, Delannoy P, et al. Increased osteoblast apoptosis in Apert craniosynostosis. *Am J Pathol* 2001;158:1833-1842. Jimenez DF, Barone CM, Cartwright CC, Baker L. Early management of craniosynostosis using endoscopic-assisted strip craniectomies and cranial orthotic molding therapy. *Pediatrics* 110:97-104, 2002
35. Virtanen R, Korhonen T, Fagerholm J, Viljanto J. Neurocognitive sequelae of scaphocephaly. *Pediatrics* 103:791-795, 1999
36. Vu HL, Panchal J, Parker EE, et al. The timing of physiologic closure of the metopic suture: a review of 159 patients using reconstructed 3D CT scans of the craniofacial region. *J Craniofac Surg* 12:527-532, 2001
37. Lajeunie E, Le Merrer M, Marchac D, Renier D. Syndromal and nonsyndromal primary trigonocephaly: analysis of a series of 237 patients. *Am J Med Genet* 75:211-215, 1998
38. Wilkie AOM. Epidemiology and genetics of craniosynostosis. *Am J Med Genet* 90:82-83, 2000
39. Cohen MM Jr. Lambdoid synostosis is an overdiagnosed condition. *Am J Med Genet* 61:98-99, 1996
40. Ellenbogen RG, Gruss JS, Cunningham ML. Update on craniofacial surgery: the differential diagnosis of lambdoid synostosis/posterior plagiocephaly. *Clinical Neurosurgery* 47:303-318, 2000
41. David DJ, Menard RM. Occipital plagiocephaly. *Brit J Plast Surg* 53:367-377, 2000
42. Huang MH, Gruss JS, Clarren SK, et al. The differential diagnosis of posterior plagiocephaly: true lambdoid synostosis versus positional molding. *Plast Reconstr Surg* 98:765-764, 1996
43. Littlefield TR, Kelly KM, Pomatto JK, Beals SP. Multiple-birth infants at higher risk for development of deformational plagiocephaly: II. Is one twin at greater risk? *Pediatrics* 109:19-25, 2002
44. Mulliken JB, Woude DLW, Hansen M, et al. Analysis of posterior plagiocephaly: Deformational versus synostotic. *Plast Reconstr Surg* 103:371, 1999
45. Cohen MM Jr. The cloverleaf skull anomaly: managing extreme cranio-orbito-facio-stenosis: discussion. *Plast Reconstr Surg* 91:10-14, 1993
46. Warman, ML, Mulliken JB, Hayward PG, Müller U. Newly recognized autosomal dominant disorder with craniosynostosis. *Am J Med Genet* 46:444-449, 1993
47. Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, et al. Apert syndrome results from localized mutations of *FGFR2* and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 9:165, 1995

48. Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nat Genet* 13:48-53, 1996
49. Reardon W, Winter RM, Rutland P, et al. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet* 8:98-103, 1994
50. Muenke M, Schell U, Hehr A, et al. common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet* 8:269-274, 1994
51. Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, et al. Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet* 9:173, 1995
52. Cohen MM Jr. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet* 45:300, 1993
53. Brueton LA, van Herwerden L, Chotai KA, Winter RM. The mapping of a gene for craniosynostosis: Evidence for linkage of the Saethre-Chotzen syndrome to distal chromosome 7p. *J Med Genet* 29:681-685, 1992
54. Howard TD, Paznekas WA, Green ED, et al. Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 15:36, 1997
55. El Ghouzzi V, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F, et al. Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 15:42-46, 1997
56. Muenke M, Gripp KW, McDonald Mc-Ginn, 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;60:555-564.
57. Graham JM Jr, Braddock SR, Mortier GR et al. Syndrome of coronal craniosynostosis with brachydactyly and carpal/tarsal coalition due to Pro250Arg mutation in FGFR3. *Am J Med Genet* 1998;77:322-329.
58. Pulleyn LJ, Winter RM, Reardon W, et al. Further evidence from two families that craniofrontonasal dysplasia maps to Xp22. *Clin Genet* 55:473-477, 1999
59. Grutzner E, Gorlin RJ. Craniofrontonasal dysplasia: phenotypic expression in females and males and genetic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65:436, 1988
60. Jackson CE, Weiss I, Reynolds WA, et al. Craniosynostosis, midfacial hypoplasia and foot abnormalities: an autosomal dominant phenotype in a large Amish kindred. *J Pediatr* 88:963-968, 1976
61. Jabs EW, Li X, Scott AF, et al. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor 2. *Nat Genet* 8:275-279, 1994
62. Aviv RI, Rodger E, Hall CM. Craniosynostosis. *Clin Radiol* 57:93-102, 2002
63. Krakow D, Santulli T, Platt LD. Use of three-dimensional ultrasonography in differentiating craniosynostosis from severe fetal molding. *J Ultrasound Med* 2001;20:427-31.
64. Medina LS. Three-dimensional CT maximum intensity projections of the calvaria: a new approach for diagnosis of craniosynostosis and fractures. *AJNR* 21:1951-1954, 2000
65. Vergara-Acevedo SE, Criales-Cortés JL. Plagiocefalia. *Gac Med Mex* 137:371-372, 2001
66. Tartaro A, Larici AR, Antonucci D, et al. Optimization and diagnostic accuracy of computerized tomography with tridimensional spiral technique in the study of craniostenosis. *Radiol Med* 96:10-17, 1998
67. Mursch K, Brockmann K, Lang J, et al. Visually evoked potentials in 52 children requiring operative repair of craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg* 29:320-323, 1998
68. Balan P, Ceponiene R, Wikstrom H, et al. Improvement of central auditory processing in scaphocephalic children after cranioplasty. *Neurology*, in press
69. Kapp-Simon KA. Mental development and learning disorders in children with single suture craniosynostosis. *Cleft Pal Craniof J* 35:197-203, 1998
70. Barone CM, Jimenez DF. Endoscopic craniectomy for early correction of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 104:1965-1975, 1999
71. Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF. Intracranial pressure in craniostenosis. *J Neurosurg* 57:370-377, 1982
72. Hertle RW, Quinn GE, Minguini N, Katowitz JA. Visual loss in patients with craniofacial synostosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 28:344-349, 1991
73. Faberowski LW, Black S, Mickle JP. Incidence of venous air embolism during craniectomy for craniosynostosis repair. *Anesthesiology* 92:20-23, 2000
74. Matsumoto K, Nakanishi H, Seike T, et al. Application of the distraction technique to scaphocephaly. *J Craniofac Surg* 11:172-176, 2000
75. Imai K, Komune H, Toda C, et al. Cranial remodeling to treat craniosynostosis by gradual distraction using a new device. *J Neurosurg* 96:654-659, 2002
76. Eppley BL. Re: Helmet versus nonhelmet treatment in non-synostotic positional posterior plagiocephaly. *J Cranio Surg* 2001;12:97
77. Greene CS Jr. Pancraniosynostosis after surgery for single sutural craniosynostosis. *Ped Neurosurg* 29:127-132, 1998

