

Craneosinostosis sindrómicas relacionadas con genes *FGFR*: estudio clínico y molecular

Syndromic craniosynostoses related to *FGFR* genes: clinical and molecular study

Beatriz Luna Barrón^a, Emma Torres Tola^b, Ruddy Luna Barrón^c, Rolando Paz Bonilla^a, Salete Queiroz de Tejerina^d, Gonzalo Taboada López^{a†}, Daniel Linares Terrazas^{ea}, Víctor Faundes^{ec}, Lorena Santa María^e

^aUnidad de Citogenética, Instituto de Genética, Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia.

^bCentro de Investigación Genética, Instituto de Investigaciones Técnico Científicas, Universidad Policial. La Paz, Bolivia.

^cDepartamento de Investigación Científica, Instituto de Investigaciones Técnico Científicas, Universidad Policial. La Paz, Bolivia.

^dHospital del Niño Dr. Ovidio Aliaga Uria. La Paz, Bolivia.

^eLaboratorio de Citogenética Molecular, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

[†]Que descanse en paz.

Recibido el 27 de marzo de 2025; aceptado el 29 de diciembre de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La mayoría de los casos de craneosinostosis sindrómicas, asociadas a otras malformaciones y/o deformaciones, se relacionan a variantes patogénicas en los genes *FGFR1*, *FGFR2* o *FGFR3*.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta una serie de casos de craneosinostosis sindrómicas confirmadas molecularmente, lo que contribuye al conocimiento sobre la distribución y características clínicas de estos síndromes. Si bien no se identificaron variantes genéticas o manifestaciones clínicas singulares, los hallazgos refuerzan la utilidad del diagnóstico molecular para orientar el manejo clínico y el asesoramiento genético.

Resumen

La craneosinostosis sindrómica (CS) se caracteriza por la fusión prematura de suturas craneales con anomalías extracraneales. Se asocia a variantes patogénicas en los genes que codifican los Receptores de Factores de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR). En países de bajos ingresos, existen pocos estudios sobre la correlación genotipo fenotipo en pacientes con CS, lo que limita el diagnóstico y el asesoramiento genético. **Objetivo:** Describir una serie de casos de craneosinostosis sindrómicas relacionadas con genes *FGFR*, con confirmación molecular. **Pacientes y Método:** Serie clínica descriptiva del Instituto de Genética de la Universidad Mayor de San Andrés, con pacientes diagnosticados entre 2017-2020. Se registraron datos demográficos, hallazgos clínicos y diagnós-

Palabras clave:
Craneosinostosis;
Genotipo;
Fenotipo;
Gen *FGFR*

tico sindrómico. Se secuenciaron exones específicos de *FGFR1*, *FGFR2* y *FGFR3* en ADN extraído de sangre periférica mediante técnica Sanger. **Resultados:** Se incluyeron nueve pacientes: cinco con síndrome de Apert, dos con Crouzon, uno con Pfeiffer, uno con Muenke. Mediana de edad 3 años, razón hombre/mujer 7:2. Se identificaron variantes patogénicas en *FGFR2* en siete casos, y en *FGFR3* en uno, todas consistentes con el diagnóstico clínico. Un paciente con fenotipo de Pfeiffer no completó estudio genético, pero cumplía los criterios clínicos de esta condición. **Conclusiones:** Se presenta una serie de casos de CS, con diagnósticos delineados clínicamente y confirmados molecularmente. Las características clínicas concordantes con hallazgos genéticos resaltan la importancia de aplicar protocolos de evaluación en pacientes con CS. Esto permitió fortalecer las capacidades diagnósticas del centro de investigación y brindar un diagnóstico confirmatorio que oriente el manejo y el asesoramiento genético.

Abstract

Syndromic craniosynostosis (SC) is characterized by the premature fusion of cranial sutures with extracranial anomalies and is associated with pathogenic variants in the genes encoding Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs). In low-income countries, there are few studies on the genotype-phenotype correlation in patients with SC, which limits diagnosis and genetic counseling. **Objective:** To describe a series of cases of syndromic craniosynostosis related to *FGFR* genes, with molecular confirmation. **Patients and Method:** Descriptive case series conducted at the Genetics Institute of the *Universidad Mayor de San Andrés*, with patients diagnosed between 2017 and 2020. Demographic data, clinical findings, and syndromic diagnosis were recorded. Specific exons of *FGFR1*, *FGFR2*, and *FGFR3* were sequenced in DNA extracted from peripheral blood using the Sanger technique. **Results:** Nine patients were included: five with Apert syndrome, two with Crouzon syndrome, one with Pfeiffer syndrome, and one with Muenke syndrome. The median age was 3 years, with a male-to-female ratio of 7:2. Pathogenic variants were identified in *FGFR2* in seven cases and in *FGFR3* in one case, all consistent with the clinical diagnosis. One patient with a Pfeiffer phenotype was unable to complete the genetic study but met the clinical criteria for this condition. **Conclusions:** We present a case series of Crouzon syndrome (CS), with clinically delineated and molecularly confirmed diagnosis. The clinical characteristics were consistent with the genetic findings, highlighting the importance of applying evaluation protocols in patients with CS. This strengthened the diagnostic capabilities of the research center and provided a confirmatory diagnosis to guide management and genetic counseling.

Keywords:

Craniosynostoses;
Genotype;
Phenotype;
FGFR Gene

Introducción

La craneosinostosis es una anomalía congénita en la que existe una fusión prematura de una o más suturas craneales que conlleva a anomalías craneofaciales¹. Puede presentarse junto a otras malformaciones o deformaciones, y cuando se observa en conjunto con un patrón definido y repetitivo de anomalía congénita que se atribuye a una etiología conocida, se considera como parte de un síndrome genético, lo que corresponde al 15% de los casos². Cuando se presenta como un evento aislado se considera anomalía congénita única o aislada, lo que representa el porcentaje restante de caso de craneosinostosis³.

A nivel epidemiológico la craneosinostosis tiene una incidencia al nacimiento de 4 a 5 casos por cada 10.000 recién nacidos vivos (RNV)^{4,5}, mientras que la incidencia al nacimiento de las Craneosinostosis Sindrómicas (CS) es de 0,4/10.000 RNV⁶. De los casos

sindrómicos, el 66-70% de casos corresponden al síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, síndrome de Muenke o síndrome de Pfeiffer⁷.

En general, las CS requieren equipos multidisciplinarios de evaluación, seguimiento, tratamiento y rehabilitación. Entre las actividades concernientes a los estudios básicos para pacientes con CS, el aporte de la genética es fundamental, considerando que la mayoría de los casos son debidos a variantes patogénicas en los genes *FGFR1*, *FGFR2* o *FGFR3*².

Estos genes codifican los Receptores de Factores de Crecimiento de Fibroblastos (siglas en inglés *FGFR*) que normalmente se encargan de la maduración de células óseas⁸ al inducir diferenciación y migración celular en las placas de crecimiento óseo⁹.

En general, las variantes patogénicas en estos genes aumentan la afinidad de unión al receptor del ligando, lo que produciría su activación constitutiva, generando una ganancia de función de estos recep-

tores en comparación con los receptores en estado silvestre^{10,11}. Esta activación excesiva genera una maduración precoz de las estructuras óseas y cierre de los cartílagos de crecimiento a nivel craneal y esquelético¹².

Más del 50% de los casos de CS se deben a variantes *de novo*, sobre todo en hijos (as) de padres de edad avanzada, mientras que en los casos hereditarios, en los que el padre o la madre se ven afectados, el patrón autosómico dominante conlleva un riesgo de recurrencia del 50% por cada gestación, con distintos grados de expresividad variable, especialmente en el síndrome de Crouzon y síndrome de Muenke⁹. Por ende, un adecuado asesoramiento genético basado en la evidencia, que incluye estudios moleculares al paciente y familiares de 1er grado, es fundamental entre las políticas de promoción y prevención en la salud.

El objetivo del estudio fue describir una serie de casos de craneosinostosis sindrómicas relacionadas con genes *FGFR*, con confirmación molecular basada en la secuenciación Sanger de los genes *FGFR1*, *FGFR2* y *FGFR3* para la conclusión diagnóstica.

Pacientes y Método

Estudio transversal descriptivo con elección intencionada de la muestra que incluyó todos los casos con diagnóstico clínico de CS atendidos en el consultorio de Genética Médica del Instituto de Genética de la Universidad Mayor de San Andrés (UMSA) La Paz, Bolivia, entre los años 2017 a 2020.

Se consignaron la edad y el sexo de cada paciente, edades maternas y paterna al momento del nacimiento, antecedentes familiares, mortalidad, características y diagnóstico clínico, así como las características de los hallazgos moleculares de los genes estudiados.

Con respecto al diagnóstico clínico de CS, se clasificaron en 4 condiciones: síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, síndrome de Muenke y síndrome Pfeiffer; criterio que permitió definir el gen y exón a ser estudiado para cada paciente (tabla 1). Se excluyeron pacientes con historia clínica incompleta, sin consentimiento informado firmado. Previa explicación e invitación para participar de la investigación se procedió a la firma de consentimiento informado por parte de los pacientes, padres y/o tutores, se levantó la historia clínica dirigida y se realizó el examen clínico orientado a la patología sindrómica.

Este estudio fue revisado y aprobado por las resoluciones 666/17 y 562/21 del Honorable Consejo Facultativo de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica de la UMSA. Además, el presente trabajo fue aprobado por la comisión de bioética del Instituto

de Investigaciones técnicas científicas de la Universidad Policial "Mcal. Antonio Jose de Sucre" bajo el código IITCUP-DIC-001/17.

Estudio molecular

En instalaciones del Centro de investigaciones genéticas (CINGEN) de la Universidad Policial Mcal. José Antonio de Sucre, de cada paciente se recolectó 3 mL de sangre periférica en tubos con EDTA para luego extraer el ADN usando el kit Wizard® Genomic DNA Purification Kit (*Promega USA*) siguiendo las indicaciones del proveedor. El ADN extraído fue visualizado en gel de agarosa al 1% y su concentración cuantificada por Fluorometría. Siguiendo las indicaciones de la literatura⁹ para estudios genéticos de 1era línea en CS, se procedió a la amplificación por PCR convencional dirigida a los exones correspondientes del gen relacionado con el tipo de CS diagnosticada clínicamente (tabla 1).

Con 35 ciclos de amplificación y posterior visualización de los productos en gel de agarosa al 1.5%, se sometió a los amplicones a una purificación alcohólica para luego realizar una PCR desbalanceada empleando el kit BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (*Applied Biosystems USA*) y una nueva purificación alcohólica. Se procedió a la secuenciación en el Analizador Genético ABI 3500 (*Applied Biosystems*) unidireccional de acuerdo a las especificaciones del fabricante. El análisis genético se realizó utilizando el programa MEGA7¹³ y programa Sequencing Analysis v.6.0. para la comparación de secuencias frente a las obtenidas en las bases de datos de ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), y se comparó las secuencias resultantes con aquellas de referencia depositadas en GenBank con los códigos NM_000141.4 para los exones 8 y 10 del gen *FGFR2*, NM_000142.4 del exón 8 del gen *FGFR3*, y NM_23110.3 del exón 8 del gen *FGFR1*. Las variantes detectadas se clasificaron según las recomendaciones del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG 2015)¹⁴.

Finalmente, se procedió a la entrega de resultados a pacientes y sus familias bajo asesoramiento genético, y orientación hacia manejo multidisciplinario^{3,4,9}.

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron descritas en frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Por el reducido tamaño de la muestra, se obtuvieron medianas (m) y rangos intercuartílicos (RIC) para las variables cuantitativas. Se calculó el porcentaje de casos diagnosticados con cada tipo de CS considerando todos los pacientes que fueron parte del estudio, así como del total de pacientes que acudieron al consultorio de Genética Médica UMSA con diagnóstico probable de una condición genética en el periodo del estudio.

Tabla 1. Características generales de las craneosinostosis sindrómicas

Condición	Bases Moleculares	Locus	Características (OMIM)
Síndrome de Muenke	Gen: <i>FGFR3</i>	4p16.3 Exón:8 VP: p.Pro250Arg	<i>Sutura afectada:</i> Coronal <i>Manifestaciones:</i> Braquicefalia, macrocefalia, plagiocefalia, hipoplasia medio facial, sordera neurosensorial, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, ptosis palpebral, estrabismo, paladar arqueado, maloclusión dental, clinodactilia, braquidactilia, hallux ancho, retardo psicomotor, discapacidad intelectual.
Síndrome de Crouzon	Gen: <i>FGFR2</i>	10q26.13 Exones: 8, 10, con menor frecuencia 3, 5, 14, 15, 16 y 17. VP: Cys278Phe, Trp289Gly, Tyr290Gly, Ser267Pro, Tyr328Cys, Gly338Arg, Tyr340His, Cys342Tyr, Cys342Arg, Cys342Phe, Cys342Ser, Cys342Trp, Ala344Gly, Asn549Thr, Ser347Cys, Ser354Cys	<i>Sutura Afectada:</i> Múltiple (coronal, sagital y lambdoidea). <i>Manifestaciones:</i> Braquicefalia, protrusión frontal, hipoplasia maxilar, prognatismo, sordera conductiva, atresia de canal auditivo, atrofia óptica, orbitas estrechas, proptosis, estrabismo, hipertelorismo, nariz prominente, apnea del sueño.
Síndrome de Apert	Gen: <i>FGFR2</i>	10q26.13 Exón: 8 VP: tales como Ser252Trp (75%) Pro253Arg (25%)	<i>Sutura Afectada:</i> Múltiple (coronal, sagital y lambdoidea). <i>Manifestaciones:</i> Hipertelorismo, exoftalmos, estrabismo, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, hipoplasia mediofacial, paladar alto Sindactilia en mitón, anomalías cardíacas, genitourinarias Gastrointestinales Discapacidad intelectual.
Síndrome de Pfeiffer	Gen: <i>FGFR2</i> 96%	10q26.13 Exones: 8, 10 VP: Ala314Ser, Asp321Ala, Thr342Pro, Cys278Phe, Cys342Tyr, Trp290Cys, Tyr340Cys, Cys342Tyr, Cys342Arg, Cys342Ser, Cys342Trp, Ser351Arg, Val359Phe Gen: <i>FGFR1</i> 4% Locus 8p11.23 Exon 7 VP: p.Pro252Arg	<i>Sutura Afectada:</i> Múltiple (coronal, sagital y lambdoidea). <i>Manifestaciones:</i> cráneo en trébol, hipertelorismo, exoftalmos, estrabismo, nariz prominente, anomalías de vías respiratorias, pulgares anchos, desviados medialmente, sindactilia, distintos grados de discapacidad intelectual.

Resultados

Hallazgos clínicos

De los 1390 pacientes que acudieron al consultorio de genética médica del Instituto de Genética UMSA, en el periodo del estudio con sospecha de una condición genética, un total de 9 (0,65%) pacientes tuvieron diagnóstico clínico de CS. La mediana de edad al momento del diagnóstico molecular fue de 3,0 años (RIC:0,4-8,0), con una razón hombre/mujer 7:2; 2 pacientes fallecieron en etapa neonatal (síndrome de Apert y síndrome de Pfeiffer) (tabla 2). Sólo 1 caso tenía antecedentes familiares de patología similar (síndrome de Muenke), con marcada expresividad variable. La mediana de la edad materna fue de 30 (RIC:27-32) años y paterna de 35 años (RIC:28-46) al momento del nacimiento. En la tabla 3 se describen de manera detallada las características clínicas de cada caso, así como el seguimiento realizado.

La característica común a todos los pacientes fue la craneosinostosis con distintos grados de afectación, incluyendo dismorfias craneofaciales. Las manifestaciones extracraneales fueron variables para cada CS. Mientras que en los casos de síndrome de Apert se observó un compromiso de las cuatro extremidades (sindactilia completa), el caso con síndrome de Pfeiffer sólo presentó pulgares anchos y los casos de síndrome de Crouzon y síndrome de Muenke no presentaron manifestaciones en extremidades. Se evidenció retraso del desarrollo psicomotor moderado en un caso con síndrome de Crouzon y en el caso con síndrome de Muenke. Ninguno de los casos reportados presentó malformaciones cerebrales evidentes a los estudios de neuroimagen.

Todos los pacientes recibieron tratamiento y seguimiento multidisciplinario. De acuerdo con la severidad de la afección craneofacial los pacientes requirieron tratamiento quirúrgico correctivo, válvula de

Tabla 2. Distribución de casos por sexo, edad, antecedentes familiares y mortalidad

Síndrome	Mujeres (N)	Varones (N)	Edad al diagnóstico molecular (Mediana)	Familiares afectados (N)	Mortalidad neonatal (N)
Crouzon	1	1	9,8 años	0	0
Apert	1	4	7,0 años (3 - 9)	0	1
Pfeiffer	0	1	0 años***	0	1
Muenke	0	1	5,0 años	1	0
Total	2/9 (22,2%)*	7/9 (77,7%)*	3,0 (0,4-8,0)**	1/9 (11,1%)*	2/9 (22,2%)

*Porcentaje calculado en base al total de casos (N = 9). **Mediana (Intervalo Intercuartílico). ***Paciente Recién Nacido.

derivación ventrículo-peritoneal, o cirugías correctivas de extremidades.

Hallazgos moleculares

Los casos 1 y 2 fueron diagnosticados con síndrome de Crouzon, en el caso 1 se detectó la variante c.1040C>G en el exón 10 de *FGFR2*, lo que lleva al cambio de serina por cisteína en la posición 347 de *FGFR2*, mientras que en el caso 2 se detectó la variante c.1025A>G, que lleva al cambio de cisteína a tirosina en el residuo 324. Los casos 3, 4, 5, 6 se diagnosticaron con síndrome de Apert y se detectó la variante c.755C>G que lleva a un cambio de una serina a triptófano en la

posición 252 del receptor *FGFR2*, mientras que en el caso 7 también diagnosticado con síndrome de Apert se encontró la variante c.758C>G que ocasiona el cambio de prolina a arginina en la posición 253.

El caso 8 tuvo diagnóstico clínico de con síndrome de Pfeiffer, pero no se pudo realizar el estudio molecular por fallecer antes de la obtención de muestra. En el caso 9 con síndrome de Muenke, se detectó la variante c.749C>G, que modifica la prolina por arginina en el residuo 250 del receptor *FGFR3*. Todas estas variantes se interpretaron como patogénicas según las recomendaciones ACMG 2015¹⁴, causantes de los síndromes en dichos pacientes (tabla 3 y figura 1).

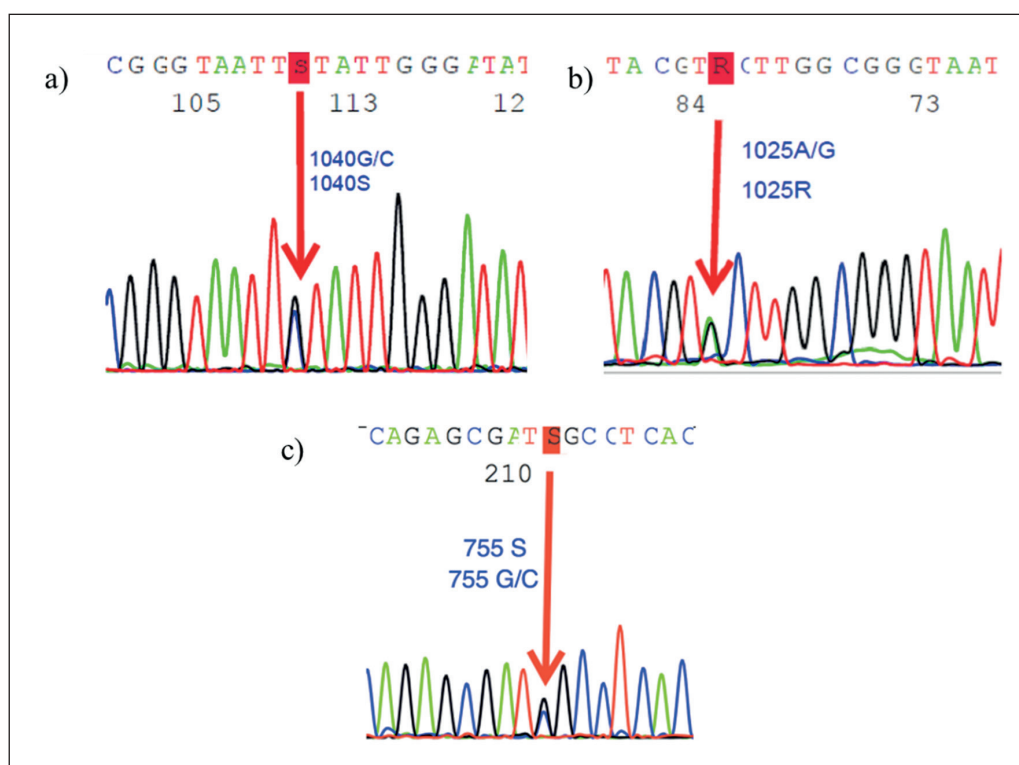


Figura 1. Electroferogramas representativos de los pacientes estudiados. Electroferogramas representativos en los que se observa picos dobles de fluorescencia: a) caso 1 (Síndrome de Crouzon) presenta c.1040C>G en el exón 10 de *FGFR2*, b) caso 2 (Síndrome de Crouzon) corresponde a c.1025A>G en el exón 10 de *FGFR2*, y c) casos 3, 4 y 6 (Síndrome de Apert) correspondientes a c.755C>G en el exón 8 de *FGFR2*.

Tabla 3. Resumen de resultados clínicos y moleculares obtenidos

Caso	Sexo	Dismorfias faciales y corporales	Suturas afectadas	Intervención y Seguimiento médico	Mutación	Diagnóstico clínico y molecular
1	M	Plagiocefalia, retrusión medio facial marcada, proptosis ocular bilateral, nariz prominente, pabellones auriculares de baja implantación.	Coronal y parietales	Hidrocefalia (+) Cirugía correctiva de cráneo realizada, con válvula derivativa. Desarrollo psicomotor retrasado. En seguimiento por oftalmología y odontología.	c.1040 C>G p.Ser347Cys FGFR2, Exon 10	Síndrome de Crouzon
2	F	Turribraquicefalia, proptosis ocular bilateral, telecantho, hipoplasia medio facial, paladar ojival.	Bicoronal, lambdaoidea y sagital.	Hidrocefalia (-) Cirugía correctiva de cráneo no requerida. Desarrollo psicomotor normal. En seguimiento por oftalmología.	c.1025 A>G p.Cys342Tyr FGFR2, Exon 10	Síndrome de Crouzon
3	M	Cráneo en trébol, proptosis ocular bilateral, nariz prominente, pabellones auriculares de baja implantación, sindactilia en mítón en las cuatro extremidades.	Coronal, sagital y lambdaoidea	Hidrocefalia (+) Cirugía correctiva de cráneo realizada, con válvula derivativa. Cirugía correctiva de extremidades realizada. Desarrollo psicomotor normal. En seguimiento por oftalmología y odontología.	c.755C>G p.Ser252Trp FGFR2, Exon 8	Síndrome de Apert
4	F	Cráneo en trébol, exoftalmos marcado bilateral, pabellones auriculares de baja implantación, cuello y tórax cortos, con sindactilia en mítón en las cuatro extremidades.	Coronal, sagital y lambdaoidea	Hidrocefalia (+) Cirugía correctiva de cráneo no realizada. Cirugía correctiva de extremidades no realizada. Fallece en etapa neonatal.	c.755C>G p.Ser252Trp FGFR2, Exon 8	Síndrome de Apert
5	M	Turribraquicefalia, frente alta, pinzamiento bifrontal, proptosis ocular bilateral, telecantho, hipoplasia medio facial, pabellones auriculares de baja implantación, paladar ojival, en miembros superiores e inferiores sindactilia en mítón.	Coronal, sagital y lambdaoidea	Hidrocefalia (+) Cirugía correctiva de cráneo realizada. Cirugía correctiva de extremidades realizada. Desarrollo psicomotor normal. En seguimiento por oftalmología y odontología.	c.758C>G p.Pro253Arg FGFR2, Exon 8	Síndrome de Apert
6	M	Turribraquicefalia, frente alta, proptosis ocular bilateral, telecantho, hipoplasia medio facial, pabellones auriculares de baja implantación, paladar ojival, sindactilia en mítón en las cuatro extremidades.	Coronal, sagital y lambdaoidea	Hidrocefalia (+) Cirugía correctiva de cráneo realizada, no se colocó válvula derivativa. Cirugía correctiva de extremidades realizada. Desarrollo psicomotor normal. En seguimiento por oftalmología y odontología.	c.755C>G p.Ser252Trp FGFR2, Exon 8	Síndrome de Apert
7	M	Turribraquicefalia, frente alta, pinzamiento bifrontal, proptosis ocular, telecantho, hipoplasia medio facial, pabellones auriculares de baja implantación, paladar ojival, sindactilia en mítón en las cuatro extremidades.	Bicoronal, sagital	Hidrocefalia (+) Cirugía correctiva de cráneo realizada, con válvula derivativa. Cirugía correctiva de extremidades realizada. Desarrollo psicomotor normal.	c.755C>G p.Ser252Trp FGFR2, Exon 8	Síndrome de Apert
8	M	Cráneo en trébol, exoftalmos bilateral, 1er dedo ancho (en espátula) con desvío medial en las cuatro extremidades.	Coronal, sagital y lambdaoidea	Hidrocefalia (+) Cirugía correctiva de cráneo no realizada. Fallece en etapa neonatal.	-----	Síndrome de Pfeiffer
9	M	Hipotonia generalizada, braquicefalia, proptosis ocular bilateral leve, pabellones auriculares de baja implantación.	Bicoronal	Hidrocefalia (-) Cirugía correctiva de cráneo no requerida. Desarrollo psicomotor retrasado.	c.749 C>G p.Pro250Arg FGFR3, Exon	Síndrome de Muenke

*Estudio molecular no realizado por no tener acceso a la muestra del paciente, fallecido en etapa neonatal. Sin embargo se tenía planificado estudiar el gen *FGFR2* exón 10, y en caso de no encontrar variantes patogénicas, el gen *FGFR1* exón 8. M: masculino. F: Femenino.

Asesoramiento genético

A partir de estos resultados, se dio el asesoramiento genético correspondiente, en términos sencillos, se explicó que una CS es una condición que seguirá un patrón autosómico dominante a partir del primer individuo diagnosticado en una familia, se explicó que cada paciente corresponde a una mutación *de novo* y que el riesgo de recurrencia en los hijos/as de cada paciente es del 50% por cada gestación, con la característica de expresividad variable, penetrancia completa y efectos pleiotrópicos según cada tipo de CS.

Discusión

Se realizó un estudio clínico y molecular que involucró a 9 pacientes. Tanto los aspectos clínicos como moleculares de la serie analizada fueron concordantes con lo publicado en la literatura internacional, aunque con algunas diferencias que no se desviaron significativamente de lo reportado¹⁹. La mediana de la edad de los pacientes al momento del diagnóstico molecular fue entre 0,4 a 8 años, a diferencia del reporte de Tønne et al.⁷, cuyos pacientes fueron menores de 6 meses. Sin embargo, esta diferencia se explicaría por una metodología distinta. En este aspecto, es importante considerar las manifestaciones fenotípicas y las complicaciones neurológicas y/o funcionales de las CS, las que ameritan su derivación a la especialidad a edades tempranas para un manejo oportuno.

Por otro lado, la distribución por sexo concuerda con lo reportado por la literatura, siendo los varones más afectados que las mujeres (razón 1,8-4,7:1)⁷, es conocido que en etapa embrionaria existe un patrón de diferenciación celular distinto en osteoblastos femeninos versus masculinos¹⁵. Mientras las suturas sagital y metópica suelen fusionarse de manera prematura más frecuentemente en el sexo masculino, las craneosinostosis coronales tienen mayor preponderancia femenina, sugiriendo que los estrógenos son un factor que estimula el desarrollo de las suturas craneales por la distribución de sus receptores en las placas de crecimiento y osificación endocondral, induciendo vasculogénesis, lo que explicaría una menor frecuencia de afección en mujeres¹⁶.

Si bien en esta serie de casos, el promedio de edad paterna no fue elevado, es importante considerar como factor de riesgo la edad paterna avanzada¹⁷, por tasas elevadas de variantes *de novo* en gametos masculinos, relacionadas con una mayor frecuencia de divisiones mitóticas asimétricas que generan más espermatozoides con variantes patogénicas en genes como *FGFR3*, *FGFR2* y *RET*¹⁸. A nivel funcional, las variantes patogénicas en línea germinal en *FGFR2* otorgan una ventaja selectiva al gameto masculino mutante, con expansión

clonal¹⁹. Por lo tanto, la ganancia de función en las proteínas resultantes, que serían mutantes, favorecería la sobrevida y proliferación de los gametos que las expresan². Sin embargo, estas variantes patogénicas en línea germinal al ser heredadas del gameto paterno al embrión producirían un incremento de afinidad del receptor mutante por el ligando que lleva a una activación constitutiva de su vía de señalización, ocasionando el cierre prematuro de puntos de osificación¹⁹.

La distribución de tipos de CS fue congruente con lo reportado en diversos estudios. Wilkie et al.²⁰ identificaron que la mayoría de los casos de CS correspondió a síndrome de Apert, seguido en frecuencia por síndrome de Crouzon y síndrome de Muenke, y por último síndrome de Pfeiffer. Así mismo, Tønne E, et al.⁷ describieron una frecuencia mayor de casos de síndrome de Apert (0,1/10.000 recién nacidos vivos [RNV]), versus los otros tres síndromes (0,08/10.000 RNV). De todas maneras, es importante considerar otras fuentes de variación en la distribución de las causas sindrómicas como la heterogeneidad clínica que condiciona la severidad, la edad y los protocolos de referencia de los pacientes a los centros de genética, la mortalidad y el tamaño de muestra de este estudio.

Es importante resaltar que el caso 9 de síndrome de Muenke, acudió a evaluación por genética por síndrome hipotónico y retraso del desarrollo psicomotor, evidenciándose posteriormente rasgos faciales dismórficos que iniciaron la sospecha diagnóstica, se ha propuesto una afección estructural menor en casos de síndrome de Muenke en comparación con las otras CS, atribuida a la expresión espacial del receptor, la que se limita a los condrocitos de la base del cráneo²¹.

Las características clínicas de la serie de pacientes concuerdan con los hallazgos moleculares, lo que realza la importancia de la aplicación de protocolos de evaluación para pacientes con CS como el realizado en este estudio³. La mayoría de los casos de CS no presentan alteraciones cognitivas importantes, sin embargo, tienen un riesgo elevado de retraso en el neurodesarrollo, especialmente en individuos con hidrocefalia y aumento de la presión intracraneal, mejorando el pronóstico con cirugías oportunas de descompresión craneal²². El grado de alteración del neurodesarrollo también depende de estimulación temprana o malformaciones encefálicas asociadas a estos síndromes, siendo las más frecuentes aquellas que afectan el septum pellucidum o el cuerpo calloso²⁰.

Por otra parte, la distribución de variantes patogénicas encontradas en este estudio es parecida a la reportada por la literatura^{1,9,11}. Por ejemplo, en los casos con síndrome de Apert detectamos las 2 variantes patogénicas más comunes en *FGFR2* y con las frecuencias esperadas²³. Ambas variantes, p.Ser252Trp y p.Pro253Arg, están relacionadas con una variedad

amplia de fenotipos incluyendo Acrocefalosindactilia, variedad de CS como síndrome Pfeiffer, McGillivray, Jackson-Weiss o Saethre-Chotzen, además de varias neoplasias del tubo digestivo²⁴.

En los pacientes con síndrome de Crouzon se vio heterogeneidad alélica en relación con la localización de las variantes patogénicas detectadas en el exón 10 de *FGFR2*. Al respecto, se ha descrito que el 94% de la variante patogénica están en el exón 8 o el exón 10²⁵⁻²⁷, por lo que se recomienda considerar de segunda línea el estudio del resto de los exones de *FGFR2*^{1,26}. En el caso con síndrome de Muenke, se encontró la variante patogénica específica que por definición corresponde exclusivamente a esta condición genética^{9,27}. En conjunto, todas las variantes patogénicas descritas en *FGFR2* alteran el dominio IgIII del componente extracelular de este receptor, lo que produce una proteína hiperfuncionante con potenciamiento selectivo de la afinidad del ligando por el receptor, y la consecuente activación constitutiva de vías de señalización intracelular Ras/MAPK^{11,27,28}. Además, en el síndrome de Apert se ha descrito un efecto adicional de reducción de la capacidad de disociación del ligando de *FGFR2*²⁷, lo que llevaría según diversas hipótesis a un desequilibrio de la proliferación y diferenciación celular, con apoptosis insuficiente en los bordes de osificación y cierre acelerado de suturas craneales y otras estructuras óseas, culminando en craneosinostosis y afección de otras estructuras esqueléticas. Por otra parte, la variante patogénica en *FGFR3* del caso 9 se localiza en la región de unión de los dominios IgII e IgIII del segmento extracelular del *FGFR3*, potenciando la capacidad de unión a su ligando, en consecuencia, se altera su especificidad y promueve la regulación y proliferación de condrocitos maduros en las placas de crecimiento cartilaginosa con diferenciación ósea acelerada²⁹, y cuya expresión es mayor en condrocitos de la base del cráneo en la semana 10 a 13 de gestación²³.

Las variantes patogénicas del síndrome de Pfeiffer se encuentran en los exones 8 o 10 del gen *FGFR2* en el 94% de los casos, con “hotspots” en residuos de cisteína, por ejemplo la variante p.Cys278Phe generaría, al igual que en los casos anteriores, la dimerización del receptor y su activación constitutiva, con efectos a nivel óseo^{29,30}.

Toda la información obtenida permitió un asesoramiento genético dirigido para la familia de cada paciente, así como un abordaje multidisciplinario, haciendo hincapié en que una de las complicaciones más relevantes de las CS es la hipertensión endocraneana secundaria al factor restrictivo de crecimiento craneal y se resalta la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno de descompresión craneal cuando está indicado³¹.

Conclusiones

Se realizó un estudio clínico molecular considerando los rasgos craneofaciales y corporales que orientaron hacia una patología específica, la cual a su vez dirigió el estudio de los genes *FGFR2* (exones 8 y 10) y *FGFR3* (exón 8) en pacientes con CS. Entre nuestros hallazgos, las características clínicas son congruentes con los resultados moleculares, permitiendo enlazar la evaluación clínica y molecular para un adecuado asesoramiento genético. Este estudio permitió implementar el diagnóstico molecular con secuenciación Sanger para confirmar el diagnóstico clínico, lo que resulta fundamental para un adecuado manejo en las unidades de pediatría y genética médica.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento va para los pacientes y sus familiares que participaron en este estudio, a la Universidad Mayor de San Andrés, a la Universidad Policial Técnico científica Mcal. Antonio José de Sucre por el financiamiento otorgado para la investigación, así como a los colaboradores científicos de esta investigación Dr. Jose Liders Burgos Zuleta, Dra. Aneliz Ninahuanca Terán.

Referencias

1. Yapijakis C, Pachis N, Sotiriadou T, et al. Molecular mechanisms involved in craniosynostosis. *In Vivo*. 2023;37(1):36-46. doi: 10.21873/invivo.13052
2. Stanton E, Urata M, Chen JF, et al. The clinical manifestations, molecular mechanisms and treatment of craniosynostosis. *Dis Model Mech*. 2022;15(4):dmm049390. doi: 10.1242/dmm.049390
3. Hwang SK, Park KS, Park SH, et al. Update of diagnostic evaluation of craniosynostosis with a focus on pediatric systematic evaluation and genetic studies. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016;59(3):214-8. doi: 10.3340/jkns.2016.59.3.214
4. Betances EM, Mendez MD, Karsonovich T, et al. Craniosynostosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
5. Morris JK, Springett AL, Greenlees R, et al. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194986. doi: 10.1371/journal.pone.0194986
6. Shlobin NA, Baticulon RE, Ortega CA, et al. Global epidemiology of craniosynostosis: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2022;164:413-423.e3. doi: 10.1016/j.wneu.2022.05.093
7. Tønne E, Due-Tønnessen BJ, Wiig U, et al. Epidemiology of craniosynostosis in Norway. *J Neurosurg Pediatr*. 2020;26(1):68-75. doi: 10.3171/2020.1.PEDS2051
8. Muenke M, Schell U. Fibroblast growth factor receptor mutations in human skeletal disorders. *Trends Genet*. 1995;11(8):308-13. doi: 10.1016/S0168-9525(00)89088-5
9. Wenger TL, Miller DT, Evans KN. FGFR craniosynostosis syndromes overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington; 1993.
10. Coumoul X, Deng CX. Roles of FGF receptors in mammalian development and congenital diseases. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2003;69(4):286-304. doi: 10.1002/bdrc.10025
11. Xie Y, Su N, Yang J, et al. FGF/FGFR signaling in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):181. doi: 10.1038/s41392-020-00222-7
12. Jabs EW, Li X, Scott AF, et al. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nat Genet*. 1994;8(3):275-9. doi: 10.1038/ng1194-275
13. Kumar S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol Biol Evol*. 2016;33(7):1870-4. doi: 10.1093/molbev/msw054
14. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
15. Park SS, Beyer RP, Smyth MD, et al. Osteoblast differentiation profiles define sex-specific gene expression patterns in craniosynostosis. *Bone*. 2015;76:169-76. doi: 10.1016/j.bone.2015.03.001
16. James AW, Theologis AA, Brugmann SA, et al. Estrogen/estrogen receptor alpha signaling in mouse posterofrontal cranial suture fusion. *PLoS One*. 2009;4(9):e7120. doi: 10.1371/journal.pone.0007120
17. Crow JF. Upsetting the dogma: germline selection in human males. *PLoS Genet*. 2012;8(2):e1002535. doi: 10.1371/journal.pgen.1002535
18. Goriely A, McVean GAT, Røjmyr M, et al. Evidence for selective advantage of pathogenic FGFR2 mutations in the male germ line. *Science*. 2003;301(5633):643-6. doi: 10.1126/science.1085710
19. Yamada M, De Chiara L, Seandel M. Spermatogonial stem cells: implications for genetic disorders and prevention. *Stem Cells Dev*. 2016;25(20):1483-94. doi: 10.1089/scd.2016.0210
20. Wilkie AOM, Byren JC, Hurst JA, et al. Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniosynostosis. *Pediatrics*. 2010;126(2):e391-400. doi: 10.1542/peds.2009-3491
21. Al-Namnam NM, Hariri F, Thong MK, et al. Crouzon syndrome: genetic and intervention review. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019;9(1):37-9. doi: 10.1016/j.jobcr.2018.08.007
22. Fischer S, Tovetjärn R, Maltese G, et al. Psychosocial conditions in adults with Crouzon syndrome. *J Plast Surg Hand Surg*. 2014;48(4):244-7. doi: 10.3109/2000656X.2013.868811
23. Britto JA, Evans RD, Hayward RD, et al. From genotype to phenotype: differential expression of FGF, FGFR and TGFβ genes. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108(7):2026-39. doi: 10.1097/00006534-200112000-00030
24. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(Database issue):D980-5. doi: 10.1093/nar/gkt1113
25. Wenger TL, Hing AV, Evans KN. Apert syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington; 1993.
26. Park WJ, Theda C, Maestri NE, et al. Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. *Am J Hum Genet*. 1995;57(2):321-8.
27. Bellus GA, Gaudenz K, Zackai EH, et al. Identical mutations in three different FGFR genes in autosomal dominant craniosynostosis syndromes. *Nat Genet*. 1996;14(2):174-6. doi: 10.1038/ng1096-174
28. Kan S, Elanko N, Johnson D, et al. Genomic screening of FGFR2 reveals a wide spectrum of mutations. *Am J Hum Genet*. 2002;70(2):472-86. doi: 10.1086/338758
29. Júnior HM, de Aquino SN, Machado RA, et al. Pfeiffer syndrome: clinical and genetic findings in five Brazilian families. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(1):e52-8. doi: 10.4317/medoral.20032
30. Vogels A, Fryns JP. Pfeiffer syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:19. doi: 10.1186/1750-1172-1-19
31. McCarthy JG, Warren SM, Bernstein J, et al. Parameters of care for craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012;49 Suppl:1S-24S. doi: 10.1597/11-138