

Titulares

Soporte craneofacial

Número 15

Síndrome de Muenke

Abril de 2002

Reg Charity Número 1058461
www.headlines.org.uk

¿Qué es el síndrome de Muenke?

Max Muenke, médico genetista originario de Alemania que ejerce actualmente en los Estados Unidos fue quien dio nombre al síndrome de Muenke. El Dr. Muenke dirigió el equipo que descubrió esta enfermedad en 1996. Hay gente reacia a ver el nombre de una persona asociado con el descubrimiento que resultó del esfuerzo de un equipo, por lo que se puede encontrar referenciado con otros términos tales como "sinostosis coronal asociada al gen FGFR3", "Pro250Arg" o "mutación P250R".

¿Cómo se identificó el síndrome de Muenke?

Para entender cómo se identificó el síndrome de Muenke, necesita saber cómo los médicos generalmente reconocen y describen las nuevas enfermedades. Lo que generalmente implica identificar un patrón recurrente de signos (características físicas de una persona) y síntomas (de qué se queja), confirmados a menudo por los resultados de las pruebas específicas (por ejemplo, los análisis de sangre y las radiografías). Los síndromes de craneosinostosis tales como aquellos denominados de Apert, de Crouzon, de Pfeiffer y de Saethre-Chotzen fueron reconocidos por médicos hace más de 40 años, basándose en rasgos físicos característicos.

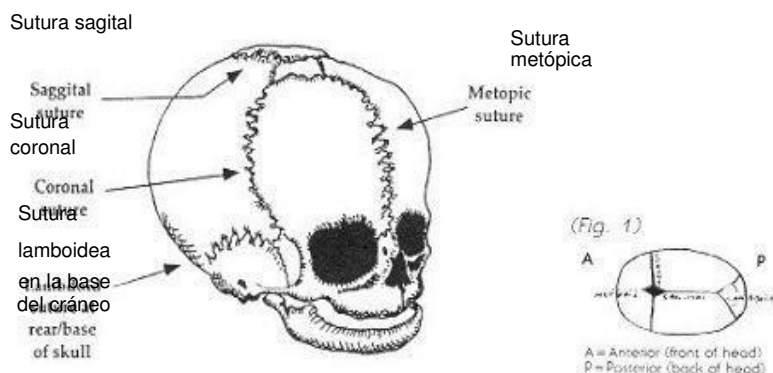
El síndrome de Muenke *no* fue reconocido de este modo porque los rasgos físicos no son muy característicos. En su lugar, se determina según el resultado de un análisis de sangre genético específico. Estas pruebas llegaron a ser posibles solamente a mediados de los años 90, cuando las alteraciones genéticas que causan algunos de los síndromes de craneosinostosis comenzaron a ser descubiertas. El Dr. del grupo de Muenke encontró que un cambio químico específico en una de las instrucciones genéticas (genes) denominada FGFR3 era frecuente en las personas con la craneosinostosis que afectaba a las suturas coronales. (FGFR3 es la abreviatura de "receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos"). El cambio se localiza en la posición 250 de la proteína codificada por el gen.

Se altera la proteína de modo que una sustancia química llamada "arginina" sustituye a otra llamada "prolina" en esa posición específica (de aquí la terminología Pro250Arg o P250R).

El síndrome de Muenke se diferencia de otros síndromes de craneosinostosis en esto, que se define por un resultado positivo en esta prueba genética, más que por los rasgos físicos característicos. De hecho, los individuos que ahora se observan con esta condición tenían previamente una variedad amplia de "etiquetas de diagnóstico" asociadas que ahora se conoce que eran incorrectas. Una lista parcial de tales etiquetas incluye a los síndromes de Crouzon, de Pfeiffer y de Saethre-Chotzen y craneosinostosis no sindrómicas. De hecho, la existencia del síndrome de Muenke todavía no es ampliamente conocida por muchos médicos, así que todavía algunas veces de forma equivocada ponen una de estas otras etiquetas a los niños con el síndrome de Muenke.

¿Cuáles son los rasgos físicos del síndrome de Muenke?

El diagnóstico del síndrome de Muenke al principio se hace generalmente porque la craneosinostosis afecta a las suturas coronales (las suturas que cruzan la cabeza de oreja a oreja). Esto puede afectar a solamente un lado (sinostosis unicoronal) o a ambos lados (sinostosis bicoronal). Aparte de la distorsión resultante en la figura del cráneo, la apariencia es esencialmente normal.



No hay otros rasgos físicos que sean característicos del diagnóstico aunque los dedos pueden a veces ser cortos, ligeramente torcidos o palmeados, pero esto no afecta a su función. Se ha estimado que aproximadamente 1 de 20 personas con sinostosis unicoronal y hasta 3 de 10 personas con sinostosis bicoronal, tienen síndrome de Muenke. Parece

que las suturas coronales están específicamente involucradas, por lo que si su hijo

presenta sinostosis aislada de las suturas de la línea media (metópica o sagital), es improbable que tenga síndrome de Muenke. Sin embargo, algunas personas (aproximadamente un cuarto en los estudios publicados) con síndrome de Muenke no tienen craneosinostosis - algunas solamente tienen un tamaño grande de la cabeza y otras tienen cráneos esencialmente normales.

El trabajo del grupo de París ha sugerido que el síndrome de Muenke es más grave, en promedio, en niñas que en niños. El 70% de las niñas con la mutación tenían sinostosis bicoronal y solamente el 10% no tenían craneosinostosis significativa, mientras que las cifras correspondientes a los niños fueron el 35% y el 30%, respectivamente. Sin embargo, en el caso individual hay un solapamiento considerable entre sexos.

También se ha demostrado que el resultado de la cirugía es algo menos favorable, con una mayor probabilidad de tener que repetir una operación en el síndrome de Muenke que en otros casos del sinostosis coronal "no sindrómica" - por lo que es tan importante no faltar a las citas con el especialista craneofacial.

¿Hay otras implicaciones del síndrome de Muenke?

Aparte de la craneosinostosis, se ha sugerido que la pérdida de audición y las dificultades de aprendizaje son más frecuentes en el síndrome de Muenke. Es importante que a los individuos afectados se les realicen pruebas de audición para comprobar la posibilidad de un problema. La probabilidad de tener problemas de aprendizaje se ha estimado entre el 10% y el 30%; la cifra más precisa está probablemente en el extremo inferior de este intervalo, aunque es más probable que los niños afectados más gravemente acudan a la atención médica. La siguiente tabla resume la frecuencia de los principales rasgos del síndrome de Muenke. Observe que el crecimiento en esta enfermedad está casi siempre dentro de la normalidad.

Rasgos físicos del síndrome de Muenke, basados en estudios publicados			
			Frecuencia (%)
CRÁNEO:	Craneosinostosis:	Bicoronal	50
		Unicoronal	20
	Macrocefalia (cabeza grande)		5
	Sin problema significativo en el cráneo		25
MIEMBROS:	Problemas menores en los dedos	(ligeramente cortos, torcidos o palmeados)	50
AUDICIÓN:	Pérdida de audición significativa		30
MENTAL:	Dificultades de aprendizaje leves-moderadas		20
CRECIMIENTO:	Baja estatura		Menos de 5

¿Cómo se hereda el síndrome de Muenke?

Nuestros genes se encuentran en pares y en el síndrome de Muenke un gen FGFR3 (mutado) se altera y el otro es normal. Una persona con el síndrome de Muenke pasará solamente uno u otro gen a cada niño, así que el riesgo para que cada niño herede la enfermedad es de 1 en 2 o 50%. En el caso de que los padres, al parecer sanos, tengan un niño con el síndrome de Muenke, es importante que se realicen las pruebas en caso de que uno de ellos sea portador. Si la prueba es positiva en uno de los padres, el riesgo para los próximos niños es otra vez del 50%, pero si es negativo, el riesgo es probable que sea mucho más bajo, por debajo de 1 en 100, ya que la enfermedad del niño se ha presentado como una "nueva mutación". Es imprescindible analizar los resultados y la interpretación de la prueba genética con un genetista clínico.

¿Con qué frecuencia se presenta el síndrome de Muenke?

El síndrome de Muenke es probablemente el más frecuente de los síndromes de craneosinostosis actualmente reconocidos. Aunque no se ha publicado ninguna medida exacta de prevalencia al nacimiento, 1 en 30.000 sería una estimación razonable. Esto sería aproximadamente dos veces más frecuente que los síndromes de Apert, de Crouzon y de Saethre-Chatzen y aproximadamente tres veces más frecuente que el síndrome de Pfeiffer.

¿Por qué es importante el diagnóstico del síndrome de Muenke?

El diagnóstico es importante por dos razones. Primero, las implicaciones en la salud del niño son diferentes. En general, el síndrome de Muenke tiene consecuencias más leves comparado con otros síndromes de craneosinostosis pero algo más graves que en una simple craneosinostosis "no sindrómica". En segundo lugar, un diagnóstico del síndrome de Muenke tiene implicaciones genéticas. Esto significa que existe probabilidad de que otros miembros de la familia se puedan ver afectados. El riesgo puede ser cuantificado exactamente y la prueba específica es posible.

Bibliografía

Se enumeran a continuación algunos de los artículos más importantes sobre el síndrome de Muenke.

Bellus GA, et al. (1996). Identical mutations in three different fibroblast growth factor receptor genes in autosomal dominant craniosynostosis syndromes. [Mutaciones idénticas en tres genes diferentes del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos en síndromes de craneosinostosis dominantes autosómicos]. *Nature Genetics* 14:174-176.

The first identification of the Pro250Arg mutation in FGFR3. [Primera identificación de la mutación Pro250Arg en FGFR3].

Cohen, MM Jr. FGFR3-associated coronal synostosis syndrome (Muenke craniosynostosis). [Síndrome de sinostosis coronal asociado a FGFR3 (Craneosinostosis Muenke)]. En: Cohen, MM Jr and MacLean RE (2000).

Craniosynostosis. Diagnosis, evaluation and management, Chapter 23. [Craneosinostosis: Diagnóstico, evaluación y tratamiento, Capítulo 23]. Oxford, Oxford University Press. A useful general overview. [Una descripción general útil].

Lajeunie E, et al. (1999). Sex related expressivity of the phenotype in coronal craniosynostosis caused by the recurrent P250R FGFR3 mutation. [Expresividad del fenotipo en craneosinostosis coronal causado por la mutación recurrente de P250R FGFR3 relacionada con el sexo]. *Journal of Medical Genetics* 36:9-13.

Contains data suggesting that girls tend to be more severely affected than boys, on average. [Contiene los datos que sugieren que en promedio, las niñas tienden a estar afectadas de forma más grave que los niños].

Moloney DM, et al. (1997). Prevalence of Pro250Arg mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in coronal craniosynostosis. [Prevalencia de la mutación del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos en la craneosinostosis coronal]. *Lancet* 349:1059-1062.

This survey highlighted the high frequency of Muenke syndrome. [Este examen destacó la alta frecuencia del síndrome de Muenke].

Muenke M, et al (1997) A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. [Un único punto de mutación en el gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3) define un nuevo síndrome de craneosinostosis].

American Journal of Human Genetics 60:555-564

Documents the physical features of Muenke syndrome with photographs and X-rays. [Documenta los rasgos físicos del síndrome de Muenke con fotografías y radiografías].

This note was written by Andrew Wilkie DM FRCP

Wellcome Trust Senior Research Fellow in Clinical Science
Professor of Genetics
Weatherall Institute of Molecular Medicine
The John Radcliffe, Oxford

**Other leaflets are available from
Headlines-Craniofacial Support
Please contact Group Administrator
Gil Ruff on 01454 850557
for details on how to obtain copies**