

Titulares

Soporte craneofacial

Número 1

¿Qué causa la

craneosinostosis?

**Discusión general,
enfocada en los aspectos genéticos (síndromes)**

Reg Charity Número 1058461

www.headlines.org.uk

Octubre de 2002

¿Qué causa la craneosinostosis? - discusión general enfocada en los aspectos genéticos (síndromes)

Introducción

El término médico utilizado para describir la fusión prematura de las suturas (uniones) que separan los huesos del cráneo es craneosinostosis. No es una enfermedad sino un grupo de enfermedades con diversas causas. Este artículo se redacta haciendo hincapié en las causas genéticas; sin embargo, es importante enfatizar que de entrada *la mayoría de las craneosinostosis no tienen una causa genética simple*. Actualmente, sólo aproximadamente 2 de cada 10 casos (20%) tienen un origen genético demostrable y aunque debería ser objeto de investigación, es improbable que más de 3 de cada 10 casos (30%) tengan una causa genética simple. Las razones en las que se centra este artículo sobre una minoría determinada genéticamente son: (I) en promedio, los individuos afectados tienen problemas más complejos y (II) proporcionar una guía con algún lenguaje técnico sobre genética para aquellos afectados por una determinada enfermedad genética. Este artículo se organiza en los siguientes titulares generales:

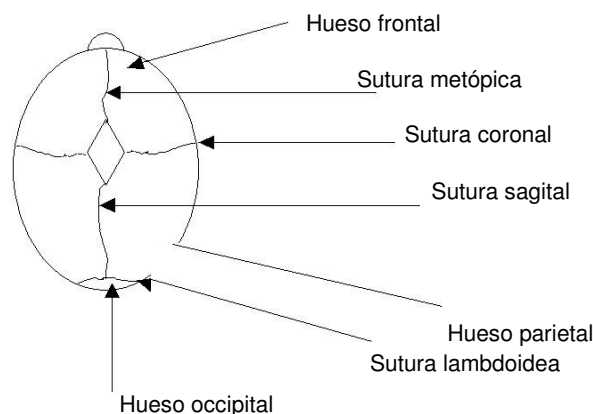
1. Cómo se clasifica la craneosinostosis. La clasificación es importante cuando se piensa en las causas.
2. Causas comunes de la craneosinostosis: tensión mecánica y alteraciones en los genes (mutaciones).
3. Un enfoque en las causas genéticas de la craneosinostosis. Usted verá que la pregunta ¿qué causa la craneosinostosis? puede contestarse a varios niveles diferentes.
4. Información práctica sobre riesgos genéticos y diagnóstico prenatal.

1. Clasificación

Hay dos formas principales de clasificar las craneosinostosis:

- Si la sutura/s son cerrada/s
- Por los rasgos físicos adicionales que pueden permitir reconocer un patrón o un “síndrome”

Como la cabeza del bebé es más grande, el crecimiento ocurre a lo largo de las uniones o suturas de los huesos del cráneo. El diagrama en la página siguiente nombra las suturas y los huesos del cráneo. Las suturas frecuentemente implicadas en las craneosinostosis son las sagitales, las coronales y las metópicas. Si una de ellas se cierra prematuramente, el crecimiento del cráneo a lo largo de la línea de sutura se detiene. Para que el cerebro continúe creciendo, debe desarrollarse en otras direcciones estimulando el crecimiento en las suturas que permanecen abiertas. El resultado es un cráneo con una forma inusual.



La craneosinostosis afecta a 1 de cada 2.500 niños, por lo que no es tan infrecuente. A continuación se encuentra un desglose aproximado del patrón de implicación de las suturas:

Sagital	45%
Coronal (unilateral o bilateral)	20%
Metópica	15%
Lambdaidea	<2%
Suturas múltiples	5%
Malformaciones asociadas (síndromes)	15%

Es evidente que las sinostosis de sutura simple más frecuentes, en orden descendente de frecuencia, son: sagitales, coronales y metópicas. En la mayoría de los casos el aspecto facial es normal y no hay otros problemas asociados, así que la enfermedad se reconoce solamente a partir del consiguiente cambio en la forma de la cabeza. En la sinostosis sagital la cabeza es estrecha de lado a lado y alargada desde la frente hacia atrás, forma denominada *escafocefalia*.

La sinostosis metópica crea una cresta bajo la frente y los ojos están más próximos; es más fácil observarlo si observa la cabeza desde arriba, cuando la frente con forma triangular es evidente. Esta forma se denomina *trigonocefalia*. En la sinostosis coronal, ambos lados (bilateral) o solamente uno (unilateral) están afectados. En los casos bilaterales la consecuencia es una cabeza simétricamente ancha que puede ser plana desde la frente hacia atrás (*braquicefalia*) y/o con forma de torre (*turricéfalia*). Por el contrario, si sólo una de las suturas coronales está afectada, la restricción del crecimiento de un lado de la cara genera una asimetría, tirando de la órbita ocular en el lado afectado con crecimiento excesivo compensatorio en el lado que no está afectado. Esto se denomina *plagiocefalia anterior*. Los diversos tipos de craneosinostosis se explican con más detalle en el folleto *Craneosinostosis no sindrómicas*.

Síndromes de craneosinostosis

A diferencia de las craneosinostosis que ocurren solamente en la bóveda del cráneo, en los casos sindrómicos las pequeñas suturas de la base del cráneo también están afectadas, dando lugar a una anomalía más compleja que afecta a la cara así como al desarrollo del cráneo. Esto hace que el tratamiento quirúrgico en estos niños sea más difícil y también significa que tienen problemas adicionales en el desarrollo mental, la visión, la audición, la respiración (porque las fosas nasales son pequeñas) y los dientes (porque la quijada superior es inmadura), con más frecuencia.

De los muchos síndromes identificables que implican craneosinostosis, cinco de ellos se hallan con más frecuencia (aunque, como se indicó anteriormente, juntos sólo comprenden aproximadamente el 15% de todos los casos). Estos son Crouzon, Pfeiffer, Apert, Saethre-Chotzen y los síndromes craneofrontonasales (otro síndrome que no se reconoce tan fácilmente, el síndrome de Muenke, se menciona más adelante en este artículo). Los primeros tres síndromes se asocian con una apariencia facial similar. Los ojos son bastante prominentes porque las órbitas son muy poco profundas, empujando al globo ocular hacia adelante; la parte media de la cara está subdesarrollada porque existe una deficiencia en el crecimiento de los huesos subyacentes; la nariz puede tener forma de pico y la quijada inferior ser prominente. Sin embargo, no podemos distinguir fácilmente los síndromes de Crouzon, de Pfeiffer y de Apert observando el aspecto facial porque es bastante similar; en su lugar, examinamos las manos y los pies. En *el síndrome de Crouzon* las manos y los pies parecen normales (aunque en la radiografía se puede encontrar que algunos huesos pequeños están fusionados juntos). En *el síndrome de Pfeiffer* los dedos gordos y a veces los pulgares son anchos, de vez en cuando con ligera membrana interdigital entre algunos de los otros dedos. En *el síndrome de Apert*, al menos los tres dígitos centrales están fusionados y esto implica al hueso subyacente y a la piel.

Aunque el aspecto facial de estos tres síndromes es similar, existen diferencias en la forma en la cual se comporta la craneosinostosis. La investigación realizada por el grupo París, en la cual se hizo el seguimiento a los niños durante varios años, demostró que en un niño típico con el síndrome de Crouzon, las suturas tienden a cerrarse simultáneamente. Esto significa que las proporciones del cráneo siguen siendo relativamente normales, pero el crecimiento del cerebro puede estar limitado, así que un problema frecuente es la presión intracraneal elevada (PIC). Además, el cerebro puede comenzar a presionar hacia la salida en la base del cráneo, presionando la columna vertebral lo que puede dar lugar a problemas al caminar. Por comparación, en el síndrome de Apert las suturas coronales generalmente se cierran mucho antes que en otros; el cerebro se expande y entonces separa las placas del hueso lejos de la línea media, dejando una hendidura central ancha a través de la cual la frente se abomba. La craneosinostosis asociada con el síndrome de Pfeiffer tiende a ser la más variable, incluyendo ambos patrones mencionados anteriormente así como una forma grave, causada por la fusión temprana de múltiples suturas, llamada cráneo de trébol.

El síndrome de Saethre-Chotzen es bastante más difícil de diagnosticar. Los ojos están ligeramente más espaciados, la cabeza es ancha, la línea de nacimiento del pelo es baja y los párpados pueden estar un poco caídos. La cara tiende a ser plana y las orejas pequeñas, pero los rasgos son todos bastantes sutiles. A veces las extremidades pueden verse afectadas, con membrana interdigital entre el segundo y el tercer dígitos de la mano y un dedo gordo del pie ancho.

Finalmente, *el síndrome craneofrontonasal* es el más raro de los mencionados. La gran mayoría de los individuos afectados son mujeres. Implica una combinación de craneosinostosis (que afecta el cráneo) y *displasia frontonasal* (que afecta a la parte delantera de la cara y a la nariz). Los ojos se espacian ampliamente y la nariz es ancha con una hendidura bajo la línea media. Otro rasgo característico son las fisuras longitudinales en las uñas. Además, los dígitos pueden tener longitudes desproporcionadas, a veces con membranas interdigitales y/o dígitos adicionales, y los hombros están inclinados.

Se proporciona más información sobre estos síndromes en varios folletos "Titulares".

2. Causas de la craneosinostosis

Existe toda una diversidad de causas de craneosinostosis, muchas de las cuales son raras. Hay dos causas comunes:

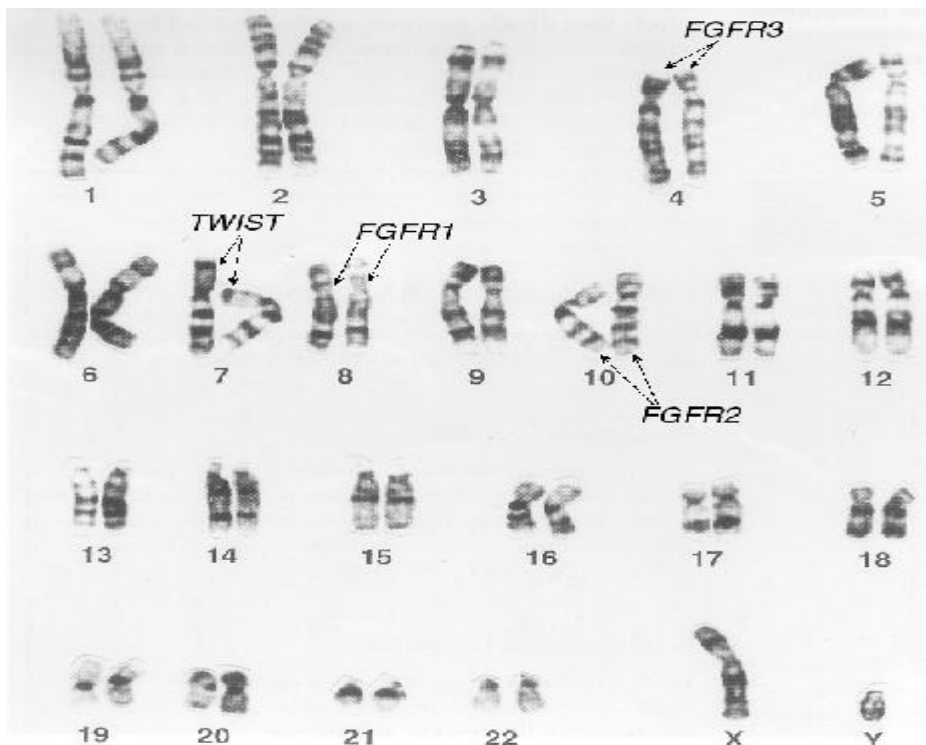
Tensión mecánica

Mi impresión es que ésta es la única causa más frecuente de la craneosinostosis, aunque en el caso individual, la evidencia de su contribución es generalmente en el mejor de los casos circunstancial. En los casos no sindrómicos, es frecuente que la madre diga que durante el embarazo tenía una sensación de malestar bajo la caja torácica, que el bebé estaba en una posición inusual dentro del útero o era uno de los gemelos. En estos casos, la presión anormal sobre el cráneo en desarrollo puede empujar los huesos juntos, originando un puente de hueso sobre una sutura. Una vez que se forma este puente la sutura afectada se fusiona alargando su longitud como un cierre de cremallera.

Si la compresión mecánica es un factor contribuyente, la predisposición genética es generalmente baja y la probabilidad de que la craneosinostosis se repita en otro embarazo es relativamente pequeña (entre 1 de cada 50 y 1 de cada 20 ó 2-5%). Esta es la razón por la cual su médico puede preguntarle sobre el embarazo y el parto para obtener estos detalles. Secundariamente, los padres con frecuencia se preocupan porque la craneosinostosis de su bebé haya sido causada por un parto difícil. De hecho, es más probable que el niño ya tuviera craneosinostosis y la forma inusual de su cabeza obstaculizara el descenso por el canal del parto. Los bebés que nacen extremadamente prematuros también tienen más con frecuencia craneosinostosis porque no pueden levantar la cabeza, tiende a permanecer en la misma posición mucho tiempo causando presión anormal sobre los huesos del cráneo.

Genética

Las personas le tienen bastante miedo a los genes, ¡pero les aseguro que realmente es muy simple! Básicamente, los genes son las instrucciones químicas (código) para fabricar las proteínas (bloques estructurales) de nuestros organismos. Cada célula del organismo tiene la misma combinación de genes que se empaquetan en cromosomas. Si observa al microscopio puede en efecto ver los cromosomas. Todos tenemos veintidós pares de cromosomas más los cromosomas sexuales (XX en una niña o XY en un niño). La imagen muestra los cromosomas de un niño, numerados en pares del 1 al 22, con un solo X e Y. En la célula están todos mezclados, pero para facilitar la visualización se han alineado de lado a lado con sus parejas. Observe que cada cromosoma está presente como un par, a excepción de los desaparejados X e Y. En los óvulos y el esperma, solamente está presente un cromosoma de cada par, así que cuando un óvulo y el esperma se juntan durante la fertilización, vuelve a tener un par.



Los cromosomas son como una secuencia de información química. Aunque puede ver los cromosomas, los pedazos individuales de información son demasiado pequeños para ser observados bajo un microscopio. Hay

seis billones de pedazos de información química en cada juego completo de cromosomas apareados, presentes en cada célula del organismo. Si cada uno fuera una pelota de tenis, serían suficientes para trazar una línea hasta la luna.

En el caso de la craneosinostosis, si observa los cromosomas bajo el microscopio generalmente parecen normales. No obstante de vez en cuando hay un cambio, donde un pedazo de material se ha intercambiado a partir de un cromosoma para "aterrizar" en otro (lo que se conoce como traslocación). No existe razón para este cambio en un caso clásico de síndrome de Crouzon, de Pfeiffer o de Apert pero puede ser muy importante en la investigación del síndrome de Saethre-Chotzen. Esto es porque de vez en cuando las traslocaciones o eliminaciones del cromosoma 7 pueden afectar *al gen TWIST*, el gen que se altera en el síndrome de Saethre-Chotzen (véase debajo). Cada gen tiene una "dirección" específica en la conformación del cromosoma; las posiciones de los genes más importantes en la craneosinostosis se muestran en la figura.

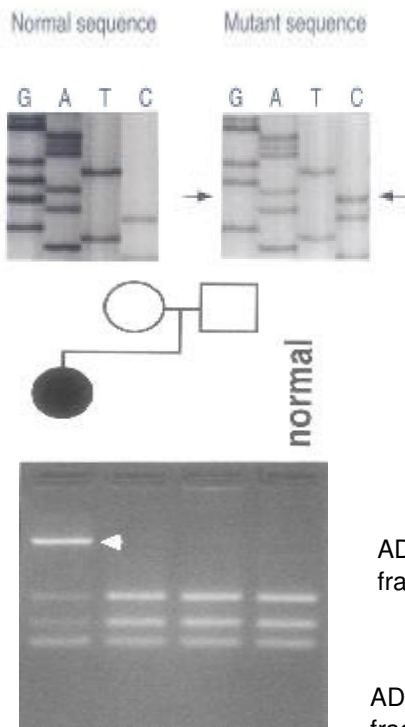
3. Centrarse en genética

¿Qué es un gen?

Un gen es una instrucción para la fabricación de una proteína específica. Las proteínas tienen diferentes funciones - algunas proporcionan bloques estructurales, otras sirven como señales químicas y otras son componentes de fábricas químicas. Se ha estimado que existen aproximadamente 35.000 genes en total, pero en la actualidad solamente se conoce que cuatro de ellos son significativos en la craneosinostosis (el gen implicado en el síndrome craneofrontonasal todavía no se ha identificado). Tres genes pertenecen a la misma familia: los receptores del factor de crecimiento del fibroblasto y que son: *FGFR1*, *FGFR2* y *FGFR3*. El cuarto gen no tiene relación con los otros y se llama *TWIST*. *El gen TWIST* se identificó originalmente en la mosca de fruta y se llama así porque el embrión en desarrollo tiene un aspecto retorcido si este gen no está funcionando correctamente. Sorprendentemente, nuestros genes son notablemente similares a los de moscas, así que se puede identificar en el ser humano el equivalente exacto de muchos genes de la mosca. Las moscas por supuesto que no tienen cráneos, así que en los seres humanos *el gen TWIST* ha sido adoptado para tener una función adicional en el desarrollo del cráneo.

Cada gen tiene una posición específica en un cromosoma específico. El *gen FGFR2*, implicado en los síndromes de Crouzon, Pfeiffer y Apert, está en el cromosoma 10; los genes relacionados con *FGFR1* y *FGFR3* están en los cromosomas 8 y 4, respectivamente; *el TWIST*, tal y como ya se mencionó, está en el cromosoma 7. Puesto que los cromosomas se encuentran en pares, igual que los genes; una copia de cada par de genes es heredada de la madre, la otra del padre (véase el cuadro de los cromosomas en la página anterior).

Los genes se componen de una serie de sustancias químicas, llamada ADN, que forman un código. Podemos descifrar este código y ahora estamos cerca de ser capaces de leer toda la secuencia de ADN del cuerpo humano. El DNA se compone de cuatro sustancias químicas diferentes llamadas A, C, G, y T. Imagínese que son cuatro granos coloreados diferentes que se pueden enhebrar en un hilo. La secuencia de colores (sustancias químicas) en cualquier punto en particular en el gen se presenta en un orden muy específico. Esta secuencia es crítica para que el organismo descifre el código y fabrique la proteína correcta. La mayor parte de los cambios genéticos (llamados *mutaciones*) que causan los síndromes de Crouzon, Pfeiffer, Apert y Saethre-Chotzen son cambios en la identidad de un solo producto químico en uno de estos genes, que hacen que se fabrique una proteína alterada. Literalmente se trata de un solo cambio en los seis billones de pedazos de ADN presentes en cada célula.



Para una mayor comprensión sobre cómo detectamos estos cambios minúsculos, las figuras muestran ejemplos ilustrativos de las mutaciones de los genes *FGFR2* en niños con los síndromes de Crouzon y de Pfeiffer. La figura (arriba) muestra la secuencia de ADN, que se puede leer uno a uno como un código de barras de la parte inferior a la superior; para mayor claridad, se han separado las secuencias de las copias normales y mutadas del gen. Observe que las secuencias coinciden exactamente, excepto en la única posición donde una G en la secuencia normal es sustituida por una C en la secuencia mutada (flechas). El cambio de G a C en el ADN hace que la proteína que codifica para *FGFR2* sustituya un componente llamado "cisteína" por la habitual "serina" en una posición particular. Desafortunadamente, la cisteína es perjudicial para la proteína, haciendo que las proteínas componentes individuales se peguen de forma anormal.

El ejemplo, a la izquierda, muestra el análisis de un segmento corto de ADN del gen *FGFR2*, usando una corriente eléctrica para separar fragmentos en un soporte que se asemeja a la gelatina (gel). El ADN empieza en la parte superior del gel y los fragmentos grandes se mueven más lentamente que los pequeños. Los fragmentos se han mezclado con una enzima especial que corta el ADN (como un par de tijeras) solamente cuando la secuencia G-A-T-C está presente. En el trozo de *FGFR2* examinado, normalmente, están presentes dos secuencias de GATC así que el fragmento se corta en tres trozos más pequeños, según lo indicado en el diagrama.

Estos tres fragmentos son perceptibles como tres bandas paralelas en el gel. Sin embargo, en una niña afectada con el síndrome de Pfeiffer (círculo relleno) ha ocurrido una mutación en *FGFR2* de modo que uno de sus genes tiene la secuencia T-A-T-C, que ya no es cortada por la enzima. La posición de la mutación se muestra como una estrella en el diagrama. Esto genera un fragmento más grande que se mueve más lentamente sobre el gel (punta de flecha blanca). Podemos utilizar este método para comparar el ADN del niño y sus padres (quiénes se muestran como un círculo y un cuadrado sin relleno). En el ejemplo mostrado, los genes *FGFR2* de los padres se cortan normalmente en este punto: esto significa que ha habido una *nueva mutación en el gen del niño*. En la sección posterior se analiza por qué ocurren estas mutaciones, "¿por qué nosotros?"

Herencia

La mayoría de los síndromes de craneosinostosis muestran herencia *dominante*. Esto ocurre cuando solamente es necesaria la alteración de uno de los pares de genes que causan la enfermedad. Cuando alguien afectado por la enfermedad tiene niños, el esperma o cada óvulo contienen solamente uno de los dos genes. Por lo tanto, la probabilidad de que cada descendiente esté afectado o no por la enfermedad es del 50%. Si el niño está afectado, están entonces en la misma situación que los padres - tienen una probabilidad del 50% de traspasarla a su hijo. Si el niño ha heredado la copia normal del gen, entonces no solamente no está afectado, sino que no puede transmitir la enfermedad a sus hijos.

En cambio, el otro tipo de herencia es recesiva, en la que la enfermedad ocurre solamente cuando ambas copias de los genes no funcionan adecuadamente. Las personas que tienen una copia del gen que funciona y la otra que no funciona están perfectamente sanos y se denominan "portadores". Cuando las dos personas con la misma alteración tienen niños, 1 de cada 4 de sus hijos heredará el gen mutado de ambos padres. Estos individuos no tienen ninguna copia normal del gen y padecerán la enfermedad. Sin embargo, la herencia recesiva parece ser bastante inusual en el contexto de la craneosinostosis.

Mutaciones específicas que ocurren en la craneosinostosis

Los tres genes FGFR están estrechamente relacionados entre ellos y las mutaciones muy específicas en estos genes dan lugar a síndromes muy específicos. Por ejemplo, 99 de cada 100 niños con el síndrome de Apert tienen uno u otro de dos cambios particulares en el gen *FGFR2*. El síndrome de Crouzon y de Pfeiffer tienden a tener una gama ligeramente más amplia de posibilidades, pero las mutaciones todavía se concentran sobre todo en una sola región del gen *FGFR2*.

Existe también un cambio específico (llamado P250R) en el gen *FGFR3*. Se reconoció en 1996 y se asocia a una enfermedad que ahora se denomina síndrome de Muenke. Este síndrome no puede ser reconocido con confianza observando los rasgos faciales, pero ahora sabemos a partir de la prueba genética que es una causa bastante frecuente de sinostosis coronal.

La situación para el gen *TWIST* es diferente porque en vez de generar una proteína alterada como los FGFR, las mutaciones del *TWIST* detienen el trabajo de la proteína por completo. Por tanto una diversidad mucho mayor de cambios en este gen causan síndrome de Saethre-Chotzen que para el caso de las enfermedades causadas por mutaciones de FGFR.

Para darle una idea de la frecuencia relativa de las diferentes mutaciones, en un período de cuatro años en la Unidad Craneofacial de Oxford, 32 pacientes tenían una base genética clara para su enfermedad. Las mutaciones en *FGFR2* eran las más frecuentes (35%), seguido por mutaciones en *FGFR3* (28%) y *TWIST* (22%). Las menos frecuentes fueron el síndrome craneofrontonasal (9%) y las anomalías cromosómicas misceláneas (6%), mientras que no se identificó ninguna mutación en *FGFR1* en este grupo.

Cuándo importa el diagnóstico molecular

Hablando en general no necesita una prueba genética para diagnosticar (por ejemplo) el síndrome de Crouzon o de Apert - un médico con experiencia puede hacerlo en general simplemente examinando con cuidado al niño. Pero hay tres situaciones donde resulta muy útil tener una prueba genética.

El descubrimiento de la mutación P250R en el gen *FGFR3*, descrito por el Dr. Muenke y sus colegas en 1996, identificó un nuevo síndrome definido por el cambio específico del gen más que basado en un patrón de características clínicas reconocibles (véase la sección anterior). Si su niño tiene sinostosis coronal no sindrómica es muy importante para él/ella que se le realice una prueba para esta mutación, porque aproximadamente 3 de cada 10 niños dan positivo. Sin embargo, esta prueba no es necesaria en los casos de sinostosis sagital o metópica aislada. El síndrome de Muenke se describe en el Folleto Titulares número 15.

Ha surgido otra observación importante de la prueba del gen *TWIST*. O puede haber un cambio muy específico dentro del propio gen o el gen entero se elimina con otros genes. Estos últimos casos del síndrome de Saethre-Chotzen de eliminación es más probable que estén asociados a dificultades en el aprendizaje, debido a la ausencia adicional de genes.

Finalmente, el diagnóstico molecular es importante si desea tener más niños y quiere tener una evaluación precisa de los riesgos de la recurrencia de la enfermedad.

Los FGFR - ¿qué son y qué hacen?

El receptor del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR) es una proteína que une a un factor de crecimiento del fibroblasto (FGF) otra proteína que específicamente "entre" en la estructura del receptor. Esta unión envía una señal química a la célula. Las dos mutaciones frecuentes en el síndrome de Apert ocurren en el nexo entre las dos regiones de unión del FGF del receptor. Cuando la proteína de FGF se une al mutante de Apert *FGFR2*, se pega más fuerte y envía señales a la célula por un período más largo. Por lo que la proteína *FGFR2* en el síndrome de Apert es "extremadamente activa".

Otra manera de plantear la pregunta "¿qué causa la craneosinostosis?" es preguntar qué sucede en las suturas craneales. No podemos investigarlo en seres humanos porque la craneosinostosis se presenta en el feto durante el embarazo. Para hallar la respuesta, tenemos que estudiar el proceso en animales. La investigación en embriones de ratón demuestra que los FGFR son muy importantes dentro de la propia sutura y que actúan en una etapa previa a la formación del hueso. En el caso de *FGFR2*, el receptor parece ser importante para mantener las células en un estado de crecimiento. Si la proteína es extremadamente activa debido a una mutación, las células paran de multiplicarse y en su lugar comienzan a formar hueso. Esto es lo que le ocurre en la craneosinostosis.

¿Por qué nosotros?

El último nivel de la pregunta planteada en el título es ¿qué causa estas mutaciones para que ocurran en primer lugar? Anteriormente ilustré el caso de un niño con el síndrome de Pfeiffer que tiene la mutación y los padres de forma evidente, no - comenzó en el niño. Sabemos que la formación de cada óvulo y el espermatozoide implica copiar tres billones de pedazos de información química (que se combinan para producir el ADN en la célula). Cada vez que emprendemos un proceso de copia complejo, funciona mal. Imagínese sentado con una gran enciclopedia, copiando cada entrada, línea por línea y volumen a volumen desde la letra A hasta la Z. Inevitablemente, algunas estarán mal copiadas por mucho cuidado que tenga. Lo mismo es cierto para el óvulo y particularmente (en este contexto) para el espermatozoide. De hecho, cada vez que tenemos un niño, se ha estimado que tiene cerca de 100 copias imperfectas que no estaban presentes en los padres. Es decir el proceso de copiado imperfecto (mutación) es una parte totalmente normal e inevitable al tener niños. Generalmente, estas copias imperfectas no tienen ninguna consecuencia, por tanto no podemos decir que hayan ocurrido en nuestros hijos. De vez en cuando, aparece una copia imperfecta en una posición crítica en un gen crítico y el bebé nace con una alteración genética específica.

¿Cuándo suceden las mutaciones?

La explicación de la sección anterior mostró la situación en la que la mutación surgió en la concepción, pero no es la única etapa en la que habría podido ocurrir. Preguntar *cuándo* sucedió la mutación es importante porque se determinará si la enfermedad podría repetirse en otro niño o si probablemente se trataba de una excepción.

El copiado de la información genética completa ocurre cada vez que una célula se divide. Si la mutación estaba presente en el momento de la concepción, será traspasada a cada célula de la persona en edad de crecimiento. Alternativamente, el embrión puede comenzar siendo genéticamente normal y la mutación se presentará más adelante durante el desarrollo embrionario. Esto tendría diversas consecuencias. Por ejemplo, si la mutación ocurriera en una célula destinada a producir óvulos y espermatozoides, el cambio estaría presente en múltiples óvulos o en el espermatozoide pero no aparecería en el resto del organismo (incluida la sangre). Cuando crecieran, la persona sería físicamente normal y la prueba genética de sangre también sería normal (porque la mutación solamente estaba presente en el óvulo o el espermatozoide); con todo podrían portar los múltiples óvulos o el espermatozoide con la misma mutación y por lo tanto, podría tener otro niño con la misma enfermedad. Este proceso se denomina *mosaicismo germinal*.

Por otra parte, imagine que la mutación ocurrió en una etapa posterior cuando la persona ya era adulta y en el proceso final de producción de un óvulo o espermatozoide, entonces esa mutación solamente estará presente en ese óvulo o espermatozoide. En ese caso, las probabilidades de que otro óvulo o espermatozoide se vean afectados serían extremadamente bajas, así que sería muy improbable que otro niño tuviera la enfermedad.

El factor paternal

Tal y como se ha explicado antes, para proporcionar a los padres los riesgos exactos de tener otro niño afectado, tenemos que resolver cuando se presentan las mutaciones. Una cosa que hemos aprendido sobre las mutaciones de FGFR es que si observa las edades de los padres de niños con los síndromes de Crouzon, de Pfeiffer y de Apert, tienden a ser algo mayores que el promedio. Muchos niños con estas enfermedades tienen padres relativamente jóvenes, porque la mayoría de ellos tienen niños cuando tienen 20 ó 30 años. Sin embargo, si se tiene en cuenta la distribución de la edad de la población de los padres, puede demostrarse que entre las edades de 20 a 50, el riesgo de engendrar a un niño con los síndromes de Crouzon, de Pfeiffer o de Apert es hasta veinte veces mayor. Es posible ampliar este análisis un poco más allá y descubrir qué progenitor originó la mutación de *FGFR2*. En el caso del síndrome de Apert, de las 55 familias estudiadas, en todas ellas la mutación provenía del padre. Se llegó a una conclusión similar en los síndromes de Crouzon y de Pfeiffer, basándose en números algo menores.

Dado que la mutación probablemente procedía del padre y que el riesgo aumenta con la edad, esto sugiere que no es algo que ocurrió cuando el padre era un embrión. Más bien, parece que la copia imperfecta esté relacionada con el proceso de envejecimiento. Por tanto, para una pareja sana que ha tenido un niño con craneosinostosis debido a una mutación en FGFR, las probabilidades de tener otro niño afectado son muy pequeñas, por debajo de 1 de cada 100 (1%).

4. Algunas consideraciones prácticas

Evaluación de riesgo

Esta sección resume los riesgos de tener otro niño con craneosinostosis. Primero consideramos la situación donde se ha identificado en la familia una mutación causante.

Tenemos que separar esos casos donde un progenitor está afectado y porta la mutación de aquellos donde ambos progenitores no están afectados y han dado negativo a la mutación. En el caso donde un progenitor está afectado, el riesgo de transmitir la enfermedad a cada niño es de 1 de cada 2 (50%). En el caso donde ambos progenitores no están afectados y se identifica la mutación en uno de los genes *FGFR*, entonces, según lo explicado en la sección anterior, el riesgo de tener otro niño con la misma enfermedad es bajo, menos de 1 de cada 100 (1%). Si la mutación está en el gen *TWIST*, sin embargo, de momento no conocemos la frecuencia del mosaicismo germinal, así que el riesgo puede ser mayor (algunos tantos por ciento).

Si la enfermedad es una sinostosis sagital o metópica no sindrómica, un factor causante importante puede ser la compresión cerebral durante el embarazo y no es frecuente (pero no insólito) tener otro niño afectado. Los riesgos son un poco más elevados en sinostosis coronal - aproximadamente 1 de cada 20 (5%) y si se ha excluido la enfermedad específica del síndrome de Muenke.

Prueba prenatal - sus aplicaciones y limitaciones

Finalmente, algunas palabras sobre el diagnóstico prenatal (diagnóstico de la craneosinostosis en el feto). Se pueden llevar a cabo dos estrategias:

1. *Estudio ultrasónico*. La ventaja es que es no invasiva (es decir, no expone al bebé a ningún riesgo adicional de aborto). La desventaja es que las suturas craneales solamente se desarrollan en el bebé a las 16 semanas de embarazo, así que cualquier exploración realizada antes para observar craneosinostosis será inevitablemente normal. Las exploraciones rutinarias se hacen generalmente a las 16-20 semanas, cuando ha pasado poco tiempo para que pueda ocurrir cualquier deformación en la forma del cráneo, como resultado de la craneosinostosis. El estudio ultrasónico rutinario del cráneo no es por lo tanto fiable, aunque se pueden detectar algunos casos muy graves. Lo que se puede detectar en esta etapa es la sindactilia ósea de la mano en el síndrome de Apert - pero tiene que estar investigándose de forma específica y requiere un buen equipo, un director con experiencia y mucha paciencia obtener buena visión de las minúsculas extremidades fetales.
2. *Prueba genética*. Solamente es posible hacer la prueba genética prenatal para la craneosinostosis si ya se ha identificado una mutación específica en la familia. Si se ha detectado una mutación, la prueba del embarazo es relativamente simple a nivel técnico. La pregunta sobre cómo obtener de la mejor forma material genético del bebé en desarrollo y si el riesgo asociado con el procedimiento (en términos de causa de aborto de un bebé potencialmente sano) merece la pena. Es una decisión muy personal de la madre o de la pareja. El muestreo de vellosidad coriónica (MVC) se puede hacer en una etapa temprana del embarazo, a las 11 semanas, pero conlleva una probabilidad mayor de causar aborto 1-2 en cada 100 (1-2%). A las 15 semanas, la amniocentesis conlleva un riesgo más bajo, cerca de 1 de cada 200 (0,5%).

Finalmente debo mencionar que *toda la información se detalla **solamente para orientarse***. Si tiene alguna pregunta referente al diagnóstico o las implicaciones genéticas con respecto a su niño, le recomendaría encarecidamente que busque asesoramiento experto de un especialista en genética clínica. Su médico de cabecera o el equipo craneofacial que cuida a su niño puede concertárselo.