



Síndrome de Apert

Ingrid Alejandra Reséndiz Martínez,* Emilio Nava Uribe‡

Resumen

El síndrome de Apert (SA), también llamado acrocefalo-sindactilia tipo 1, se caracteriza por el cierre precoz de las suturas craneales (craneosinostosis), sindactilia simétrica de pies y manos y alteraciones de la línea media facial; se puede presentar coeficiente intelectual bajo o normal. Se llega a reportar su frecuencia de aparición tan alta como 1 en 2,100 nacimientos hasta 1 en 160,000 nacidos vivos. La craneosinostosis frontolamboidea es la más comúnmente encontrada en los pacientes con síndrome de Apert, lo que produce un acortamiento asimétrico anteroposterior del cráneo y limita el crecimiento y desarrollo cerebral. Es aceptado que el origen del síndrome de Apert es una mutación puntual esporádica en la gran mayoría de los casos, que produce una ganancia en la función del receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR2, por sus siglas en inglés). La mutación del receptor 2 del FGF en el síndrome de Apert induce la activación de múltiples vías de señalización que contribuyen a la función anómala de los osteoblastos. Por el momento, el tratamiento disponible es fundamentalmente quirúrgico paliativo, y consta, básicamente, en separar las sinostosis presentes en el cráneo y las sindactilias en los miembros pélvicos y torácicos.

Palabras clave: Síndrome de Apert, acrocefalosindactilia, receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos, FGFR2.

Summary

Apert syndrome (AS), also called acrocephalosyndactyly type 1, is characterized by the early closure of the cranial sutures (craniosynostosis), symmetric syndactyly of hands and feet and altered facial midline and may present low or normal IQ. The prevalence reaches as high as 1 in 2,100 births to 1 in 160,000 live births. Metopic craniosynostosis is most commonly found in patients with Apert syndrome leading to a shortening of the skull and A-P asymmetric limits growth and brain development. It is accepted that the origin of Apert is due to a sporadic mutation, in most cases, resulting in a gain of function factor receptor 2 of fibroblast growth by its acronym FGFR2. The mutation in FGF receptor 2 Apert induces the activation of multiple signaling pathways that contribute to the abnormal function of osteoblasts. By the time the treatment that is available is preeminently surgical palliation consisting essentially present in separate synostosis syndactily skull and in the pelvic limbs and chest.

Key words: Apert syndrome, acrocephalosyndactyly, receptor 2 of the fibroblast growth factor, FGFR2.

* Pediatra. Hospital "Fernando Quiroz Gutiérrez". Secretaría de Salud del Estado de México.

‡ Gineco-Obstetra. Hospital Materno Infantil "Inguarán" del Distrito Federal.

Correspondencia:

Ingrid Alejandra Reséndiz Martínez
Horacio Nelson 52-A, Colonia Moderna,
Delegación Benito Juárez, 03510.
Correo electrónico: werjani@yahoo.com.mx

Aceptado: 02-08-2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

INTRODUCCIÓN

Han pasado 118 años desde que Wheaton tuvo a bien describir este síndrome y 106 años desde que el médico francés Eugène Apert lo bautizara con su apellido. No fue sino hasta hace unos 20 años que, gracias a las técnicas de marcaje enzimático, se pudo explorar el mecanismo fisiopatológico involucrado. A pesar de los grandes avances en el conocimiento de los elementos que integran este síndrome, aún se tienen grandes abismos por entender.^{1,2} El síndrome de Apert (SA), también llamado acrocefalosindactilia tipo 1, se caracteriza por el cierre precoz de las suturas craneales (craneosinostosis), sindactilia simétrica de pies y manos y alteraciones de la línea

media facial; se puede presentar coeficiente intelectual bajo o normal.³ El 40% de las craneosinostosis forma parte de alguno de los síndromes: Crouzon, Apert (SA), Muenke, Saethre-Chotzen, Greig y algunos otros; pero entre éstos destaca el SA, en primer lugar, con 4.5% de todas las craneosinostosis.^{3,4} Su frecuencia de aparición se reporta desde 1 por cada 50,000 nacimientos hasta 1 en 160,000 nacidos vivos.^{5,6} El SA es una enfermedad caracterizada por la mutación del gen que codifica para el receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR2 por sus siglas en inglés).^{6,7} Este gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 10 y se observa una herencia autosómica dominante; se sospecha su relación con la edad paterna avanzada.⁶ La mutación del dominio extracelular del FGFR2 provoca la activación del receptor al facilitar su dimerización.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

Existe variación y poca cantidad de datos estadísticos del SA. La mayoría de la literatura coincide en que el SA ocupa el 4.5% de todos los diagnósticos de craneosinostosis.⁹ El 40% de las craneosinostosis se diagnostica como parte de algún síndrome y de éstos el más común es el SA.^{10,11} Se reportan frecuencias de aparición desde 1 en 160,000 nacidos vivos hasta otra tan alta como 1 en 2,100 nacimientos.¹¹⁻¹³ También se encuentran reportadas en la literatura frecuencias de aparición de 9.9 a 15.5 casos por cada millón de nacimientos.^{13,14}



Figura 1. Paciente de ocho meses de edad con síndrome de Apert, en el cual se aprecia hipoplasia de la mitad inferior de la cara. Al nacimiento, producto masculino de 2,500 gramos, talla de 48 centímetros, Apgar 7/9; requirió maniobras básicas de reanimación.

DESCRIPCIÓN ANATÓMICA

La descripción anatómica detallada en la mayoría de los casos basta para dar una impresión diagnóstica que en raras ocasiones se descarta si se es observador y acucioso. Por lo general se sospecha de SA al nacimiento, aunque un buen ultrasonografista podría sospecharlo *in utero*. Comenzaremos por describir las anomalías dermatológicas habituales, entre las que se citan la hiperhidrosis, uñas dismórficas y sinoniquia, acné moderado a severo; con frecuencia se observan infecciones por *Candida*.¹⁵ Se han llegado a reportar hipopigmentación e hiperqueratosis.¹⁵

A menudo se encuentra reducción en el diámetro anteroposterior del maxilar inferior (hipoplasia de la mitad inferior de la cara), como se ejemplifica en las *figuras 1 a 4*, pertenecientes a un caso clínico de la autora (paciente de 8 meses de edad producto de la cuarta gesta de una madre de 31 años de edad con control prenatal desde el primer trimestre, y que refiere ingesta de vitaminas y ácido fólico desde el inicio de la gestación; se diagnosticó polihidramnios por ultrasonografía y síndrome de Apert). Esta reducción en el diámetro anteroposterior del maxilar inferior causa amontonamiento de los dientes y paladar hendido (23.5% en el SA) o alto con úvula bífida en el 75% de los pacientes, puente nasal deprimido, hipertrofia adenoidea y amigdalina, y atresia coanal, lo que, en suma,



Figura 2. Perfil del paciente con síndrome de Apert (SA). El hipertelorismo y el exoftalmos es marcado en el SA. Al nacimiento presenta dimorfismo facial, braquicefalia, prominencia frontal, pabellones auriculares de implantación baja, cuello corto.



Figura 3. Reconstrucción craneofacial por tomografía. El acortamiento asimétrico anteroposterior del cráneo limita el crecimiento y desarrollo cerebral de la manera que se presenta en esta imagen. Evoluciona el paciente con dificultad respiratoria secundaria a síndrome de adaptación pulmonar, además de sepsis, lo que indica su estancia intrahospitalaria por siete días.



Figura 4. Paciente con síndrome de Apert. El paciente muestra sindactilia simétrica en miembros pélvicos y torácicos. En la figura se muestra sindactilia del segundo, tercer y cuarto dedo de mano derecha.

suele provocar apnea del sueño, problemas de la respiración, alimentación y habla.^{15,16} En la lengua se encuentran tumores que por lo regular son hematomas y otros debido al acúmulo de mucopolisacáridos.¹⁶ Es muy característico hallar alteraciones dentales como dientes impactados, retraso en la erupción, erupción ectópica, dientes supernumerarios, pérdida prematura de piezas, alta prevalencia de caries e hipertrofia gingival.¹⁵⁻¹⁷ Oftalmológicamente, es común la hipoplasia del nervio óptico, hipertelorismo y exoftalmia (Figura 2).^{16,17}

La craneosinostosis frontolamboidea es la más comúnmente encontrada en los pacientes con SA, lo que produce un acortamiento asimétrico anteroposterior del cráneo y limita el crecimiento y desarrollo cerebral (Figura 3).^{16,17} Más del 45% de los pacientes cursa con hipertensión intracraneana, lo que condiciona una morbimortalidad elevada.^{15,18} No es infrecuente encontrar malformaciones intracraneales como agenesia o hipoplasia del *septum pellucidum*, hipoplasia o displasia del hipocampo, displasia de la corteza cerebral, megaencéfalo, o ventriculomegalia, todo lo anterior acompañado de retraso mental en los más de los casos.^{15,19,20}

En las extremidades se detecta sindactilia simétrica en miembros pélvicos y torácicos (Figura 4).^{15,20} Se han llegado a describir malformaciones en tejidos blandos, por ejemplo, en músculos intrínsecos, inserciones tendinosas extrínsecas y en paquetes neuromusculares, además de algunas alteraciones viscerales.²¹

ETIOLOGÍA

Es aceptado que el origen del SA es una mutación puntual esporádica en la gran mayoría de los casos, que produce una ganancia en la función del receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos.²² Esta mutación se encuentra en el cromosoma 10q26 y consiste en la sustitución en dos codones adyacentes, en las posiciones 755TCG que codifica para serina y 758CCT que codifica para prolina en el FGFR2; de modo que se sustituye una C por una G y se expresa de la siguiente manera: TCG→TGG y CCT→CGT, codificando las siguientes proteínas: Ser252Trp y Pro253Arg.^{22, 23} Hasta el momento se han descrito múltiples factores relacionados con el origen de esta mutación. El SA ha sido quizá el modelo más estudiado de la fuerte relación con la edad paterna observada en una gran variedad de padecimientos de origen paterno.²³ La descripción pormenorizada de cada una de estas determinantes escapa al objetivo de este trabajo. No obstante, no se dejarán de precisar los puntos más importantes, como el efecto de la edad paterna en la incidencia de esta enfermedad. El nacimiento de un producto con SA no es sino el alineamiento de varios factores que en otras circunstancias serían normales y esperables en cualquier hombre, de tal manera que la mutación ya descrita es necesaria pero no suficiente para el desarrollo del SA.²³ La mutación 755C→G y 758C→G se puede determinar posterior a la pubertad en cualquier hombre sano no portador de la mutación en células somáticas y sin descendencia afectada. La frecuencia de aparición se encuentra en el rango de 3.6 por millón de espermatozoides en esta población. La elevada

frecuencia parece ser debida a que 755TCG y 758CCT son *hot spots*: zonas sumamente propensas a mutaciones.²⁴ La alta presentación de mutaciones se ve aumentada con la edad paterna. Estudios posteriores identificaron que el índice de mutación por millón de espermatozoides de los padres de hijos con SA se encontraba alrededor de 11;²⁴ causa de esto parece ser la adquisición de la mutación ya avanzada la meiosis, y una replicación asimétrica que es reparada por los mecanismos normales de regulación.^{24,25} Se piensa que el efecto de la edad paterna sobre la espermatogonia produce esta mutación en la célula madre, la cual ya ha acumulado a lo largo de los años esta misma mutación no resuelta satisfactoriamente por los recursos provistos –que, a estas alturas, no funcionan en forma ideal. Esta célula madre obtiene una autorregulación positiva, la célula premeiótica se favorece a sí misma y se divide en forma simétrica, con un comportamiento similar al de un tumor.²⁵ Las proteínas codificadas por esta mutación (Ser252Trp y Pro253Arg) confieren ventaja selectiva a las células madre mutadas, lo que provoca un conteo alto de la mutación en semen.²⁶

Por supuesto, hay que considerar que la información antes descrita es sólo un esbozo de la gran cantidad de datos obtenidos y el resultado de varios modelos estadísticos por los cuales se han logrado inferir la mayoría de las situaciones que hasta el momento se encuentran descritas como teorías.^{27,28}

FISIOPATOLOGÍA

La osteogénesis es un proceso complejo que involucra la diferenciación de las células mesenquimatosas multipotenciales a preosteoblastos y a osteoblastos (osificación

intramembranosa) que preceden a la síntesis y acumulación de proteínas de la matriz ósea.²⁹ La diferenciación osteoblástica depende, en parte, de la adhesión de las células a las proteínas de la matriz ósea, como el colágeno tipo I y la fibronectina. Este proceso de proliferación y diferenciación se lleva a cabo en los márgenes óseos, mientras que el crecimiento se realiza en forma radial desde el centro de la calota.^{29,30} La adhesión de estas moléculas a la matriz está mediada por las integrinas $\alpha 3$, $\alpha 5$, αV y subunidad $\beta 1$.^{31,32} La adhesión mediada por integrinas protege a los osteoblastos de entrar en apoptosis; la disfunción de este paso provoca apoptosis masiva en los osteoblastos.^{29,33} Los receptores de las integrinas se unen a los receptores de los factores de crecimiento, lo que regula múltiples funciones biológicas.^{29,34-36} El mantenimiento de la sutura craneal depende del reclutamiento, proliferación, diferenciación y supervivencia de las células mesenquimales, que se encuentran estrictamente reguladas por la activación de varias vías de señalización celular, entre los que destacan el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).^{29,35-37} La señalización anormal en las células mesenquimales de las suturas da como resultado la osificación prematura de éstas.^{29,38} La mutación del receptor 2 del FGF en el síndrome de Apert induce la activación de múltiples vías de señalización que contribuyen a la función anómala de los osteoblastos. El complejo FGF-FGFR2 persiste por una falla en su degradación en el compartimento lisosomal.^{39,40} La mutación del Apert promueve la apoptosis de los osteoblastos humanos mediante la activación de la proteincinasa C, la sobreexpresión de interleucina 1 y Fas por los osteoblastos, y la activación de la caspasa 8, entre otros.^{30,35,41,42} El mecanismo mediante el cual el FGF controla la osificación

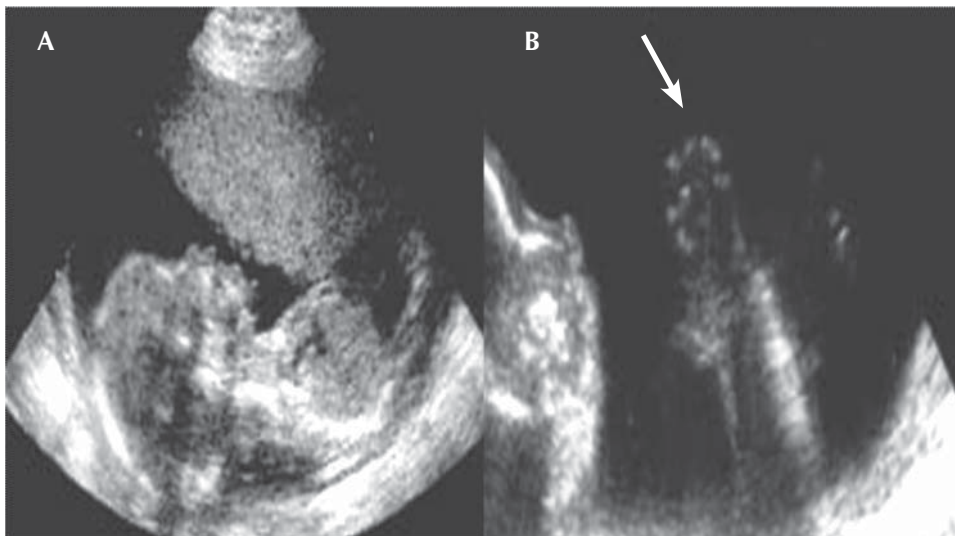


Figura 5.

Imágenes ultrasonográficas de producto con síndrome de Apert (SA). En estas imágenes, tomadas de la referencia número 44, es posible observar en corte sagital el perfil turribrachicéfalo clásico del SA (A). La imagen B muestra segundo y quinto dedos en sindactilia en un producto de 20 semanas de gestación.

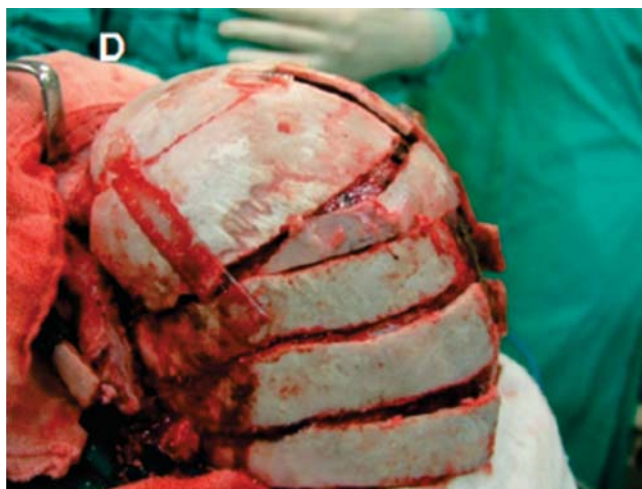


Figura 6. Tratamiento quirúrgico de la craneosinostosis. Esta imagen, tomada de la referencia número 47, ejemplifica el tipo de tratamiento quirúrgico de las craneosinostosis dependiendo de la severidad.

de las suturas craneales permanece poco claro.^{30,36,42} La mutación en el FGFR2 no sólo activa señalizaciones no fisiológicas, sino que también le hace perder especificidad en su dominio (IIIc), lo que lo lleva a activar otras vías diferentes siguiendo su acostumbrada hiperfunción.^{31,34,40,43} La familia de los FGF comprende 18 ligandos (específicamente en Apert, FGF7 y FGF10), activados por cuatro receptores tirosinasa transmembrana; la mutación Apert tiene la cualidad de poder activar una mayor gama de FGF, dando así su espectro clínico.^{31-34,36,37,39,40-43} Es de notarse la intervención de FGFR2 en el desarrollo normal del cerebro y algunas vísceras como los pulmones, el timo y otros órganos.^{34-37,42,43} Así pues, se ha entendido que la expresión clínica de la sindactilia y el cierre de la sutura sagital muy probablemente se deben a la señalización paralela del FGFR2IIIc al FGF10.³⁶⁻⁴³

DETECCIÓN

Dadas la fuerte correlación clínica y la característica ósea distintiva, el método natural de detección es el ultrasonido. Las alteraciones anatómicas se detectan tan temprano como a las 17 semanas de gestación, lo que da oportunidad a una determinación mediante microensayo en sangre periférica e incluso se ha reportado interrupción del embarazo antes de la semana 20 de gestación.^{44,45} Las determinantes ultrasonográficas que llevan a la sospecha son la forma anormal de la cabeza en turrabraquicéfalo (diámetro anteroposterior corto), nariz corta, y segundo y quinto dedos de manos y pies en sindactilia (Figura 5).^{44,46}

El siguiente paso lógico es la determinación de la mutación en FGFR2 en DNA en sangre periférica.^{45,46}

TRATAMIENTO

Por el momento, el tratamiento que se encuentra disponible es sobre todo quirúrgico-paliativo, y consta básicamente en separar las sinostosis presentes en el cráneo y las sindactilias en los miembros pélvicos y torácicos (Figura 6).⁴⁷ Estos procedimientos no son curativos, no están libres de complicaciones, en general se tienen pobres resultados y son del dominio del neurocirujano.^{47,48} No obstante, existen líneas de investigación interesantes sobre opciones de tratamiento médico.⁴⁹ Una de estas opciones es la proteína Noggin, investigada primeramente en un hidrozoo hidroides de la familia *Hydridae* llamado *Hydra magnipapillata*;⁵⁰ dicha proteína antagoniza a la proteína ósea morfogenética tipo 4 (BMP4 por sus siglas en inglés),⁵¹ la cual modula la expresión de las células mesenquimales.⁵² La proteína Noggin previene el cierre de las suturas craneales y su regulación se encuentra a la baja en el SA.^{51,52} También se tiene la línea del calphostin C, que es un inhibidor de la proteincinasa C, elemento crucial en la señalización anómala en el SA.⁵³ El calphostin actúa mediante la modificación covalente del dominio regulatorio de la unión lipídica de la proteincinasa C, inhibiendo el cierre prematuro en la suturas craneales en modelos animales.⁵⁴

REFERENCIAS

1. Premalata K et al. Apert síndrome. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2010; 28: 322-325.
2. Ciasca S, Araujo A, De Paula Simão A, Capellini S, Chiaratti P, Camargo E, De Oliveira A, Sá E. Neuropsychological and Phonological Evaluation in the Apert's Syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59: 342-346.
3. Jong T, Maliepaard M, Bannink N, Raat H, Mathijssen I. Health-related problems and quality of life in patients with syndromic and complex craniosynostosis. *Childs Nerv Syst*. 2012; 28: 879-882.
4. Hurst JA, Jenkins D, Vasudevan PC, Kirchoff M, Skovby F, Rieubland C et al. Metopic and sagittal synostosis in Greig cephalopolysyndactyly syndrome: five cases with intragenic mutations or complete deletions of GLI3. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19: 757-762.
5. Verma Sh, Draznin M. Apert syndrome. *Dermatology Online Journal*. 2011; 1: 15.
6. Yaghoobi R, Bagherani N, Tajalli M, Paziari N. Apert syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76: 724.
7. Campanati A, Marconi B, Penna L, Paolinelli M, Offidani A. Pronounced and early acne in Apert's syndrome: a case successfully treated with oral isotretinoin. *Eur J Dermatol*. 2002; 12: 496-498.
8. Ibrahim O, Eliseenkova A, Plotnikov A, Yu K, Ornitz D, Mohammadi M. Structural basis for fibroblast growth factor receptor 2 activation in Apert syndrome. *PNAS*, 2001; 98: 7182-7187.
9. Fanganiello R, Sertié A, Reis E, Yeh E, Oliveira N, Bueno D et al. Apert p.Ser252Trp mutation in FGFR2 alters osteogenic potential and gene expression of cranial periosteal cells. *Mol Med*. 2007; 13: 422-442.

10. Carneiro G, Farias J, Santos F, Lamberti P. Apert syndrome: Review and report a case. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008; 74: 640.
11. Kan Sh, Elanko N, Johnson D, Cornejo-Roldan L, Cook J, Reich E et al. Genomic screening of fibroblast growth-factor receptor 2 reveals a wide spectrum of mutations in patients with syndromic craniosynostosis. *Am J Hum Genet.* 2002; 70: 472-486.
12. Rajenderkumar D, Bamiou D, Sirimanna T. Audiological profile in Apert syndrome. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 592-593.
13. Şoancă A, Dudea D, Gocan H, Roman A, Culic B. Oral manifestations in Apert syndrome: case presentation and a brief review of the literature. *Rom J Morphol Embryol.* 2010; 51: 581-584.
14. Aziza A, Kandasamy R, Shazia S. Pattern of craniofacial anomalies seen in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2011; 31: 488-493.
15. Tiwari A, Agrawal A, Pratap A, Lakshmi R, Narad R. Apert syndrome with *septum pellucidum* agenesis. *Singapore Med J.* 2007; 48: 62.
16. Hohoff A, Joos U, Meyer U, Ehmer U, Stamm T. The spectrum of Apert syndrome: phenotype, particularities in orthodontic treatment, and characteristics of orthognathic surgery. *Head & Face Medicine.* 2007; 3: 10.
17. Múfalo P, Kaizer R, Dalben G, Almeida A. Comparison of Periodontal Parameters in Individuals with Syndromic Craniosynostosis. *J Appl Oral Sci.* 2009; 17: 13-20.
18. Basar H, Buyukkocak U, Kaymak C, Akpınar S, Sert O, Vargel I. An intraoperative unexpected respiratory problem in a patient with Apert syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 2007; 73: 603-606.
19. Fowler C, D'Silva N. Clinical-Pathological Conference: Case 5. *Head and Neck Pathol.* 2010; 4: 234-237.
20. Yacubian-Fernandes A, Palhares A, Giglio A, Gabarra R, Zanini S, Portela L et al. Apert syndrome. Factors involved in the cognitive development. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005; 63: 963-968.
21. Jong T, Rijken B, Lequin M, Van Veelen M, Mathijssen M. Brain and ventricular volume in patients with syndromic and complex craniosynostosis. *Childs Nerv Syst.* 2012; 28: 137-140.
22. Wyrobe A, Eskenazi B, Young S, Arnheim N, Tiemann-Boege I, Jabs E et al. Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations and aneuploidies in sperm. *PNAS.* 2006; 103: 9601-9606.
23. Goriely A, Wilkie AO. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet.* 2012; 90: 175-200.
24. Glaser R, Broman K, Schulman R, Eskenazi B, Wyrobek A, Jabs E. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 939-947.
25. Yoon S, Qin J, Glaser R, Jabs E, Wexler N, Sokol R, Arnheim N, Calabrese P. The ups and downs of mutation frequencies during aging can account for the Apert syndrome paternal age effect. *PLoS Genetics.* 2009; 5: 1-9.
26. Goriely A, McVean G, van Pelt A, O'Rourke A, Wall S, Rooij D, Wilkie A. Gain-of-function amino acid substitutions drive positive selection of FGFR2 mutations in human spermatogonia. *PNAS.* 2005; 102: 6051-6056.
27. Crow J. Age and sex effects on human mutation rates: an old problem with new complexities. *J Radiat Res.* 2006; 47: 75-82.
28. Qin J, Calabrese P, Tiemann-Boege I, Shinde D, Yoon S, Gelfand D et al. The molecular anatomy of spontaneous germline mutations in human testes. *PLoS Biology.* 2007; 5: 1912-1922.
29. Coussens A, Wilkinson C, Hughes I, Morris C, van Daal A, Anderson P et al. Unravelling the molecular control of calvarial suture fusion in children with craniosynostosis. *BMC Genomics.* 2007; 8: 458-483.
30. Lemonnier J, Haÿ E, Delannoy P, Fromigüé O, Lomri A, Modrowski D, Marie PJ. Increased osteoblast apoptosis in apert craniosynostosis: role of protein kinase C and interleukin-1. *Am J Pathol.* 2001; 158: 1833-42.
31. Wheldon L, Khodabukus N, Patey S, Smith T, Heath J, Hajhosseini M. Identification and characterization of an inhibitory fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) molecules, up-regulated in an Apert syndrome mouse model. *Biochem J.* 2011; 436: 71-81.
32. Pollock P, Gartside M, Dejeza L, Powell M, Mallon M, Davies H et al. Frequent activating FGFR2 mutations in endometrial carcinomas parallel germline mutations associated with craniosynostosis and skeletal dysplasia syndromes. *Oncogene.* 2007; 26: 7158-7162.
33. Melnik BC, Schmitz G, Zouboulis CC. Anti-acne agents attenuate FGFR2 signal transduction in acne. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 1868-77.
34. Wang Y, Xiao R, Yang F, Karim B, Iacovelli A, Cai J, Lerner Ch, Richtsmeier J, Leszl J, Hill Ch, Yu K, Ornitz D, Elisseeff J, Huso D, Jabs E. Abnormalities in cartilage and bone development in the Apert syndrome FGFR2+/S252W mouse. *Development.* 2005; 132: 3537-3548.
35. Mirouhi H, Oudina K, Petite H, Tanimoto Y, Moriyama K, Marie P. Fibroblast growth factor receptor 2 promotes osteogenic differentiation in mesenchymal cells via ERK1/2 and protein kinase C signaling. *J Biol Chem.* 2009; 284: 4897-904.
36. Ibrahim OA, Zhang F, Eliseenkova AV, Itoh N, Linhardt RJ, Mohammadi M. Biochemical analysis of pathogenic ligand dependent FGFR2 mutations suggests distinct pathophysiological mechanisms for craniofacial and limb abnormalities. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: 2313-24.
37. Fenwick A, Bowdin S, Klatt R, Wilkie A. A deletion of FGFR2 creating a chimeric IIIb/IIIc exon in a child with Apert syndrome. *BMC Medical Genetics.* 2011; 12: 122-126.
38. Yu K, Ornitz D. Uncoupling fibroblast growth factor receptor 2 ligand binding specificity leads to Apert syndrome-like phenotypes. *PNAS.* 2001; 98: 3641-3643.
39. Bochukova E, Soneji Sh, Wall S, Wilkie A. Scalp fibroblasts have a shared expression profile in monogenic craniosynostosis. *J Med Genet.* 2010; 47: 803-808.
40. Tanimoto Y, Yokozeki M, Hiura K, Matsumoto K, Nakanishi H, Matsumoto T, Marie P, Moriyama K. A soluble form of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) with S252W mutation acts as an efficient inhibitor for the enhanced osteoblastic differentiation caused by FGFR2 activation in Apert syndrome. *J Biol Chem.* 2004; 279: 45926-45934.
41. McDowell L, Frazier B, Studelska D, Giljum K, Chen J, Liu J, Yu K, Ornitz D, Zhang L. Inhibition or activation of Apert syndrome FGFR2 (S252W) signaling by specific glycosaminoglycans. *J Biol Chem.* 2006; 281: 6924-6930.
42. Mirouhi H, Ringe J, Häupl T, Marie P. Increased EFG- and PDGFa-receptor signaling by mutant FGF-receptor 2 contributes to osteoblast dysfunction in Apert craniosynostosis. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 1678-1689.
43. Kaabeche K, Guenou H, Bouvard D, Didelot N, Listrat A, Marie P. Cbl-mediated ubiquitination of $\alpha 5$ integrin subunit mediates fibronectin-dependent osteoblast detachment and apoptosis induced by FGFR2 activation. *Journal of Cell Science.* 2005; 118: 1223-1232.
44. Ferreira J, Carter S, Bernstein P, Jabs E, Glickstein J, Marion R, Baergen R, Gross S. Second trimester molecular prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome following suspicious ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 14: 426-430.
45. Stenirri S, Restagno G, Battista G, Alaimo G, Sbaiz L, Mari C, Genitori L, Maurizio F, Cremonesi L. Integrated strategy for fast and automated molecular characterization of genes involved in craniosynostosis. *Clinical Chemistry.* 2007; 53: 1767-1774.
46. Faro C, Chaoui R, Wegrzyn P, Levaillant JM, Benoit B, Nicolaidis KH. Metopic suture in fetuses with Apert syndrome at 22-27 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 28-33.
47. Esparza J, Hinojosa J, García-Recuero I, Romance A, Pascual B, Martínez de Aragón A. Surgical treatment of isolated and syndromic

- craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases. *Neurocirugía*. 2008; 19: 509-529.
48. Paradisi A, Ghitti F, Capizzi R, Fossati B, Amerio P, Guerriero C. Acne treatment with isotretinoin in a patient with Apert syndrome. *EJD*. 2011; 21: 611-612.
49. Shen K, Krakora S, Cunningham M, Singh M, Wang X, Hu F, and Post J, Ehrlich G. Medical treatment of craniosynostosis: Recombinant Noggin inhibits coronal suture closure in the rat craniosynostosis model. *Orthod Craniofac Res*. 2009; 12: 254-262.
50. Chandramore K, Ghaskadbi S. Evo-devo: Hydra raises its Noggin. *J Biosci*. 2011; 36: 517-529.
51. Hopkins D, Keles S, Greenspan D. The bone morphogenetic protein 1/tolloid-like metalloproteinases. *Matrix Biol*. 2007; 26: 508-523.
52. Pregizer S, Mortlock D. Control of BMP gene expression by long-range regulatory elements. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009; 20: 509-515.
53. Karunakaran D, Kockx M, Owen D, Burnett J, Jessup W, Kritharides L. Protein kinase C controls vesicular transport and secretion of apolipoprotein E from primary human macrophages. *JBC*. 2013; 1: 1-24.
54. Rocha A, Mans D, Regner A, Schwartsmann G. Targeting protein kinase C: New therapeutic opportunities against high-grade malignant gliomas? *The Oncologist*. 2002; 7:17-33.