

# Síndrome de Apert: análisis clínico-epidemiológico de una serie consecutiva de casos en España

I. Arroyo Carrera<sup>1</sup>, M.L. Martínez-Frías<sup>2</sup>, J.J. Marco Pérez<sup>3</sup>, L. Paisán Grisolia<sup>4</sup>, A. Cárdenes Rodríguez<sup>5</sup>, C. Nieto Conde<sup>6</sup>, V. Félix Rodríguez<sup>7</sup>, J.J. Egüés Jimeno<sup>8</sup>, M.C. Morales Fernández<sup>9</sup>, J. Gómez-Ullate Vergara<sup>10</sup>, M. Pardo Romero<sup>11</sup>, A. Peñas Valiente<sup>12</sup>, M.J. Oliván del Cacho<sup>13</sup>, A. Lara Palma<sup>14</sup>

**Resumen. Introducción:** El síndrome de Apert es uno de los cinco síndromes con craneosinostosis causados por mutaciones alélicas del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2). Clínicamente se caracteriza por presentar sindactilia cutánea y ósea simétrica de manos y pies junto con manifestaciones pleiotrópicas en el esqueleto, cerebro, piel y otros órganos internos.

**Material y métodos:** Presentamos las características clínico-epidemiológicas de los 17 casos de síndrome de Apert identificados en la serie consecutiva de 26.956 recién nacidos vivos malformados detectados entre 1.502.639 recién nacidos controlados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) entre abril de 1976 y marzo de 1998.

**Resultados y conclusiones:** La frecuencia del síndrome estimada en España es de 0,11 por 10.000 recién nacidos vivos. Todos los casos son esporádicos y se asocian con una edad paterna elevada. Las manifestaciones clínicas de nuestros pacientes corroboran la variable expresividad clínica del síndrome con las manifestaciones características, acrocefalia secundaria a la craneosinostosis y sindactilia de manos y pies, presentes en todos los casos, junto con anomalías cardiovasculares (23,5%), fisura labio-palatina (23,5%), urinarias (5,9%) y del sistema nervioso central (5,9%).

*An Esp Pediatr 1999; 51:667-672.*

**Palabras clave:** Síndrome de Apert. craneosinostosis. FGFR2; frecuencias.

## APERT SYNDROME: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF A CONSECUTIVE SERIES OF CASES IN SPAIN

**Abstract. Objective:** Apert syndrome is one of the five craniosynostosis syndromes caused by allelic mutations of the fibroblast

growth-factor receptor 2 (FGFR2). It is characterized by symmetrical cutaneous and bony syndactyly of the hands and feet and a variety of pleiotrophic features of the skeleton, central nervous system, skin and internal organs.

**Patients and methods:** We show the clinical and epidemiological characteristics of the 17 cases of Apert syndrome identified in a consecutive series of 26,956 malformed liveborn infants detected among 1,502,639 livebirths surveyed by the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (CEMC) between April 1976 and March 1998.

**Results and conclusions:** The estimated frequency of Apert syndrome in Spain is 0.11 per 10,000 liveborn infants. All of the cases were sporadic and were associated with an increased paternal age. The clinical manifestations of our cases are concordant with the variable expression of the syndrome, with the cardinal features of acrocephaly secondary to craniosynostosis and syndactyly of hands and feet present in all cases, and other anomalies, including cardiovascular (23.5%), cleft palate (23.5%), urinary (5.9%) and central nervous system (5.9%), in some of the patients.

**Key words:** Apert syndrome. Craniosynostosis. FGFR2. Frequencies.

## Introducción

El síndrome de Apert (MIM 101200) debe su epónimo al pediatra francés que describió en 1906 a nueve pacientes con el patrón malformativo<sup>(1)</sup> aunque, como él cita en su publicación, existen referencias previas del cuadro. Representa aproximadamente el 4,5% de los casos con craneosinostosis<sup>(2)</sup> y es uno de sus síndromes más severos. La herencia es autosómica dominante y la gran mayoría de los casos representan nuevas mutaciones<sup>(2)</sup>.

Las manifestaciones clínicas incluyen un fenotipo craneofacial típico (Fig. 1) con acrocefalia secundaria a la fusión prematura de suturas, hipertelorismo, proptosis, raíz nasal deprimida e hipoplasia mediofacial<sup>(2-3)</sup>; y sindactilia cutánea y ósea simétrica de las cuatro extremidades que afecta por lo menos al 2º-3º y 4º dedos<sup>(4-6)</sup>. Muchas otras anomalías están descritas en el síndrome incluyendo afectación esquelética<sup>(4,7)</sup> en los hombros, húmero, codos, caderas, rodillas, caja torácica y columna sobre todo cervical<sup>(8)</sup>, sistema nervioso central<sup>(9)</sup>, viscerales<sup>(10)</sup> sobre todo cardiovasculares y genitourinarias, y cutáneas<sup>(11)</sup>, hiperhidrosis y acné principalmente.

<sup>1</sup>Sección de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. <sup>2</sup>Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) y Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida. <sup>4</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil Nuestra Señora de Aranzazu. San Sebastián. <sup>5</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid. <sup>6</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General de Segovia. Segovia. <sup>7</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. <sup>8</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. <sup>9</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. <sup>10</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. <sup>11</sup>Servicio de Pediatría. Hospital "Del Río Hortega". Valladolid. <sup>12</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Castillo. Yecla (Murcia). <sup>13</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General San Jorge. Huesca. <sup>14</sup>Servicio de Pediatría. Hospital San Juan de la Cruz. Ubeda (Jaén).

*Correspondencia:* Ignacio Arroyo Carrera. Sección de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Avda. Millán Astray s/n. 10003 Cáceres.

*Recibido:* Septiembre 1999  
*Aceptado:* Noviembre 1999

Un elevado porcentaje de pacientes presentan retraso mental<sup>(2)</sup> en relación principalmente con la presencia de malformaciones asociadas del sistema nervioso central<sup>(9,12)</sup> y no con la cirugía craneofacial precoz cuya realización no parece alterar el desarrollo neurológico posterior aunque sí tiene su indicación estética y de prevención de otras complicaciones.

En 1995, Wilkie y cols.<sup>(13)</sup> describieron dos mutaciones adyacentes (Ser252Trp, Pro253Arg) en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) en 40 pacientes con síndrome de Apert. Trabajos posteriores han confirmado la enorme especificidad del mecanismo molecular causante del síndrome; más del 98% de los casos son debidos a una de estas dos mutaciones<sup>(14-15)</sup>.

Presentamos los casos con síndrome de Apert identificados sobre un total de 26.956 recién nacidos vivos malformados consecutivos pertenecientes a la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

## Material y métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC que es un programa de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos en España<sup>(16-17)</sup>. El ECEMC está basado en un sistema de registro de recién nacidos, de base hospitalaria y recogida de información en tipo caso-control. Todos los niños nacidos en los hospitales colaboradores, más de 100 desde el comienzo del programa, y distribuidos por todas las Comunidades Autónomas, son explorados por pediatras/neonatólogos que, interesados por el problema de los defectos congénitos, recogen la información en unos protocolos específicos, comunes para todos, que registran datos sobre aproximadamente 300 variables y siguiendo una estricta metodología. Se seleccionan como casos aquellos recién nacidos que en los tres primeros días de vida presentan algún defecto congénito mayor o menor detectado durante dicho periodo, mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración. Para cada caso se selecciona un control definido como el siguiente recién nacido del mismo sexo en el mismo hospital que no presente defectos congénitos; para los controles se recogen los mismos datos que para los casos. La información se complementa con fotografías, radiología, cariotipo, anatomía patológica y otros estudios complementarios, así como con el cómputo mensual de los nacimientos de cada hospital distribuidos por sexo<sup>(16-17)</sup>.

Los datos sobre los que se realiza este trabajo corresponden al periodo entre abril de 1976 y marzo de 1998. En este tiempo el ECEMC controló un total de 1.502.639 recién nacidos vivos consecutivos, de los que 26.956 fueron malformados. Entre éstos, se diagnosticó el síndrome de Apert en 17.

Las comparaciones se efectuaron con la *t* de Student para variables cuantitativas y la *c*<sup>2</sup> para porcentajes considerando como estadísticamente significativos los valores de *p* < 0,05.

## Resultados

La frecuencia del síndrome de Apert en nuestro medio es de 0,11 por 10.000 recién nacidos vivos. 10 de los casos son va-



**Figura 1.** Fenotipo craneofacial típico del síndrome de Apert correspondiente a uno de nuestros casos; también puede observarse la sindactilia de las manos.

rones y 7 mujeres (1,43:1; *c*<sup>2</sup>=0,37; *p*=0,54). Todos los casos son esporádicos.

La edad gestacional es menor en los casos que en los controles (37,43 ± 1,50 semanas vs 39,42 ± 1,80 semanas; *t*=4,14; *p*<0,001). No hay diferencias con respecto al peso al nacimiento (3.192 ± 483,84 g vs 3.306,25 ± 478,93 g; *t*=0,92; *p*=no significativa) a pesar de la menor edad gestacional de los casos. En la figura 2 se pueden ver los pacientes en los que disponemos de ambos datos (13 casos) según nuestras curvas de percentiles de peso al nacimiento y edad gestacional<sup>(18)</sup>. La edad paterna está elevada en los casos (33,67 ± 6,05 años vs 30,51 ± 5,73 años; *t*=2,14; *p*<0,05); no lo está la edad materna (28,69 ± 4,75 años vs 27,66 ± 5,33 años; *t*=0,77; *p*=no significativa). La diferencia de edad entre el padre y la madre es de 4,20 ± 3,39 años en los casos vs 2,82 ± 3,49 años en los controles aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa (*t*=1,53; *p*=no significativa). La cantidad de líquido amniótico fue normal en todos los casos con el dato especificado. Se realizó cariotipo en cinco pacientes con resultado normal.

En la tabla I se reflejan las manifestaciones clínicas de nuestros casos con las anomalías características craneales y sindac-

Tabla I Manifestaciones clínicas de nuestros casos

Manifestación clínica	Porcentaje
Acrocefalia	100%
Sindactilia de los cuatro miembros	100%
Fisura labiopalatina	23,5%
Cardiopatía congénita	23,5%
Displasia auricular	11,8%
Agnesia de cuerpo calloso	5,9%
Válvulas de uretra posterior	5,9%
Asimetría facial	5,9%
Apéndice cutáneo preauricular	5,9%
Hiperlaxitud articular	5,9%
Hipertrofia de clítoris	5,9%

tilia simétrica de miembros presentes en el 100% de los pacientes. Las cardiopatías presentes en nuestros cuatro casos corresponden a dos hipoplasias de corazón izquierdo, una comunicación interauricular aislada y una coartación de aorta. La anomalía cerebral es una agnesia de cuerpo calloso y la manifestación urinaria una hidronefrosis bilateral masiva secundaria a válvulas de la uretra posterior.

### Discusión

Nuestra frecuencia del síndrome, 0,11 por 10.000 recién nacidos vivos, es similar a la descrita en la literatura, que oscila entre 0,10 y 0,16 por 10.000 recién nacidos en las series de registros poblacionales con adecuada metodología en el diagnóstico de los casos<sup>(19-21)</sup>. Uno de estos estudios<sup>(21)</sup> incluye siete áreas geográficas de Estados Unidos y Europa, entre ellas España, con datos del ECEMC (710.815 recién nacidos vivos entre 1976 y 1988); la cifra allí reflejada, 0,13 por 10.000 recién nacidos vivos, es muy similar a la actual con datos que corresponden ahora a un mayor periodo de tiempo. Los estudios previos<sup>(22-24)</sup> con frecuencias más bajas probablemente no incluyan una recogida completa de los casos. Las tasas calculadas de mutación son entre  $4,6 \times 10^{-5}$  por gen por generación<sup>(19)</sup> y  $7,8 \times 10^{-6}$  por gen por generación<sup>(21)</sup>.

No hay diferencia por sexos en nuestra serie, hecho ampliamente descrito previamente<sup>(10,20,22,25)</sup>.

Aunque no hay diferencia de peso al nacimiento entre los casos y los controles, los pacientes con síndrome de Apert tienen una edad gestacional media al nacimiento dos semanas menor que los controles por lo que en relación con su edad gestacional pesan más, con un 69 % de nuestros casos por encima del percentil 50 (Fig. 2). Este hallazgo está en relación con la malformación craneal que incluye una verdadera megaencefalia con aumento del peso de la cabeza<sup>(26)</sup>, y un cráneo desproporcionadamente alto que condiciona valores elevados de talla y perímetro cefálico al nacimiento, datos no disponibles en nuestros pacientes. Sin embargo, posteriormente existe un patrón de crecimiento bifásico con una desaceleración del crecimiento du-

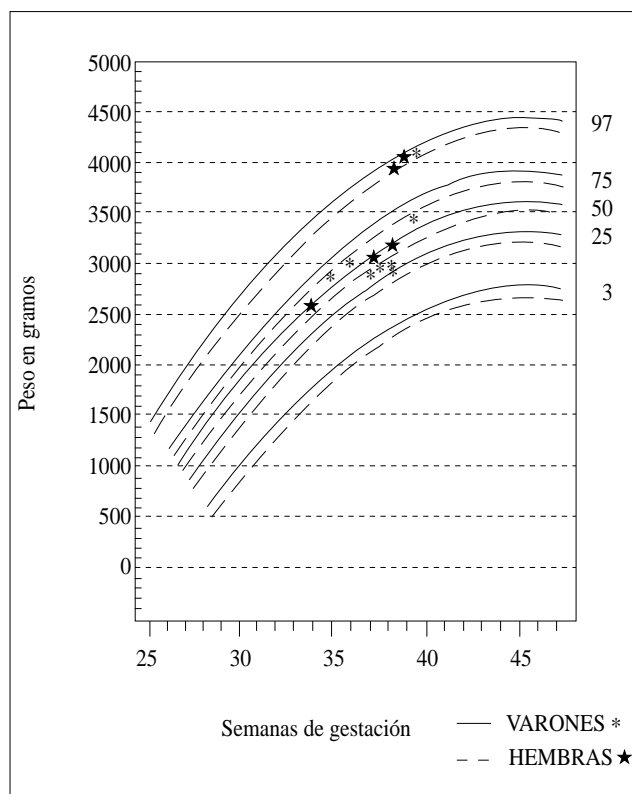


Figura 2. Nuestros pacientes según las curvas de percentiles de peso al nacimiento y edad gestacional.

rante la infancia con caída de los valores entre el percentil 5 y el percentil 50, y otra desaceleración más pronunciada desde la adolescencia hasta la edad adulta a expensas fundamentalmente del acortamiento rizomiélico de los miembros inferiores. La historia natural sin cirugía del crecimiento cefálico consiste en una desaceleración gradual del perímetro cefálico hasta -2 desviaciones estándar en la edad adulta<sup>(26)</sup>.

En estudios previos<sup>(20,22,25)</sup> se ha asociado la edad paterna elevada con los casos esporádicos de síndrome de Apert, también encontrado en nuestros casos. Está demostrado el origen paterno de estas mutaciones<sup>(27)</sup>, identificándose la base biológica del efecto de la edad paterna para estas mutaciones *de novo*.

Las manifestaciones clínicas de nuestros casos corroboran la variable expresividad clínica del síndrome de Apert con hallazgos cardinales para el diagnóstico<sup>(21)</sup>: craneosinostosis (Fig. 3), hipoplasia medifacial y sindactilia simétrica de manos y pies que afecta por lo menos a los 2º-3º y 4º dedos, junto con anomalías menos frecuentes, cardiovasculares, y fisura labiopalatina en el 23,5% de nuestros casos, urinarias y del sistema nervioso central en el 5,9%. El bajo porcentaje de anomalías del sistema nervioso central en nuestros casos con respecto a la literatura<sup>(2,9)</sup> es atribuible a un posible infradiagnóstico puesto que la mayoría de las anomalías descritas (cuerpo calloso y/o estructuras límbicas, la más frecuente, anomalías de las circunvoluciones, hipoplasia de la sustancia blanca y heterotopias) re-



**Figura 3.** Radiografía del cráneo donde se observa la craneosinostosis.

quieran exploraciones complementarias no realizadas en todos nuestros casos puesto que algunos corresponden a hace más de veinte años. Está indicada la realización de una resonancia magnética cerebral a todo recién nacido con síndrome de Apert para descartar posibles anomalías asociadas del sistema nervioso central, además de su valor para la cirugía posterior.

Otras manifestaciones no descritas en nuestros casos, sobre todo la afectación esquelética<sup>(2,4,7-8)</sup>, presente en la gran mayoría de los pacientes (fusiones vertebrales cervicales, limitaciones articulares y acortamiento de huesos largos entre otras manifestaciones) se presenta de forma evolutiva con muy pocos hallazgos al nacimiento; lo mismo ocurre con las manifestaciones cutáneas<sup>(11)</sup>.

Clínicamente la afectación de las manos se clasifica según su severidad en tres tipos<sup>(4-6)</sup>: el tipo 1 presenta sindactilia del 2º-3º y 4º dedos con el 1º y 5º separados; en el tipo 2 la fusión afecta al 2º-3º-4º y 5º dedos con el 1º separado dando a la palma de la mano una forma de cuchara; en el tipo 3 la sindactilia es completa, afectando a los 5 dedos (Fig. 4), la palma tiene una profunda concavidad con forma de copa. El tipo más frecuente de mano en el síndrome de Apert es el 1 con cifras que oscilan entre el 41<sup>(4)</sup> y el 65%<sup>(6)</sup>; al tipo 2 corresponden entre el 22<sup>(6)</sup> y



**Figura 4.** Radiografía de manos tipos 3 donde se observan las fusiones óseas complejas.

el 39%<sup>(5)</sup> y el tipo 3 es el menos frecuente en todas las series, entre el 13<sup>(6)</sup> y el 24%<sup>(4)</sup>. La clasificación de la sindactilia de los pies (Fig. 5) es análoga a los tipos observados en las manos<sup>(5)</sup> aunque, al contrario de lo que ocurre en las manos, las uñas de los pies están al menos parcialmente segmentadas y la fusión de las falanges distales que se observa en las manos no ocurre en los pies. El tipo 3 es el más frecuente, 54% de los casos<sup>(5)</sup>, seguido del tipo 1 (Fig. 6), 27%, y el tipo 2, 19%.

Recientemente se ha demostrado en embriones humanos la expresión del gen responsable del síndrome de Apert (FGFR2)<sup>(28)</sup> en diferentes tejidos como cartílago y hueso en formación, sistema nervioso central, germen dentario, piel y glándulas salivales; estos datos son coincidentes con las manifestaciones clínicas pleiotrópicas del síndrome.

El síndrome de Apert es uno de los cinco síndromes con craneosinostosis causados por mutaciones alélicas del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2)<sup>(13-15)</sup>, junto con los síndromes de Crouzon, Pfeiffer, Jackson-Weiss y Beare-Stevenson. Los FGFR son receptores tirosin quinasa involucrados en vías de señalización intercelular al interactuar con los factores de crecimiento de fibroblastos. Los receptores se estructuran en tres dominios inmunoglobulina-like extracelulares (IgI, IgII e IgIII), un dominio transmembranoso y un dominio tirosin quinasa intracelular<sup>(13,15,29)</sup>. Todas las mutaciones del FGFR2 identificadas hasta la fecha se heredan de forma dominante actuando por varios mecanismos. Las mutaciones cau-



**Figura 5.** Pies de un paciente donde se observa la sindactilia simétrica.

santes del síndrome de Apert son muy específicas, más del 98% de los casos están producidas por dos mutaciones en aminoácidos adyacentes (Ser252Trp, Pro253Arg)<sup>(13-15)</sup> situadas en la región de unión entre los dominios IgII e IgIII, esta región de 16 aminoácidos está conservada en los cuatro FGFR humanos. Se postula que estas mutaciones originan cambios en la orientación de los dos dominios y acentuarían su unión a los ligandos<sup>(30)</sup> con efecto más marcado para Ser252Trp que para Pro253Arg. Se ha demostrado que la expresión ectópica en líneas de fibroblastos de una de las isoformas del FGFR2 se correlaciona con la severidad de las anomalías de miembros, evidencia genética de que el origen de la sindactilia en el síndrome de Apert tiene lugar a través de esta vía de señalización intercelular<sup>(15)</sup>.

Existe una correlación genotipo-fenotipo, la sindactilia de todos los miembros es más severa con la mutación Pro253Arg mientras que la fisura labiopalatina es más frecuente en la Ser252Trp<sup>(31)</sup> con menor severidad de la sindactilia hasta tal punto que un paciente con esta mutación fue diagnosticado inicialmente de síndrome de Pfeiffer<sup>(14)</sup>.

Otro mecanismo patogénico postulado es que los osteoblastos mutados en el síndrome de Apert originan la craneosinostosis alterando el balance mitosis-apoptosis produciendo una in-



**Figura 6.** Radiografía de pies tipo 1 donde se observa la afectación ósea con los cinco metatarsianos presentes, la posición anómala de la primera falange del primer dedo y la ausencia de las terceras falanges.

hibición de la apoptosis<sup>(32)</sup>.

#### Bibliografía

- 1 Apert E. De l'acrocephalosyndactylie. *Bull Mem Soc Med Hôp Paris* 1906; **23**:167010-1330.
- 2 Cohen MM Jr, Kreiborg S. An updated pediatric perspective on the Apert syndrome. *Am J Dis Child* 1993; **147**:989-993.
- 3 Cohen MM Jr, Kreiborg S. A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; **25**:45-53.
- 4 Upton J. Classification and pathologic anatomy of limb anomalies. *Clin Plast Surg* 1991; **18**:321-355.
- 5 Cohen MM Jr, Kreiborg S. Hands and feet in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1995; **57**:82-96.
- 6 Holten IWR, Smith AW, Bourne AJ, David DJ. The Apert syndrome hand: Pathologic anatomy and clinical manifestations. *Plast Reconstr Surg* 1997; **99**:1681-1687.
- 7 Cohen MM Jr, Kreiborg S. Skeletal abnormalities in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993; **47**:624-632.
- 8 Kreiborg S, Barr M Jr, Cohen MM Jr. Cervical spine in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992; **43**:704-708.
- 9 Cohen MM Jr, Kreiborg S. The central nervous system in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1990; **35**:36-45.
- 10 Cohen MM Jr, Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993; **45**:758-760.
- 11 Cohen MM Jr, Kreiborg S. Cutaneous manifestations of Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1995; **58**:94-96.
- 12 Patton MA, Goodship J, Hayward R, Lansdown R. Intellectual development in Apert's syndrome: a long term follow up of 29 patients. *J Med Genet* 1988; **25**:164-167.
- 13 Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M y cols. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1995; **9**:165-172.
- 14 Passos-Bueno MR, Richieri-Costa A, Sertié AL, Kneppers A. Presence of the Apert canonical S252W FGFR2 mutation in a patient without severe syndactyly. *J Med Genet* 1998; **35**:677-679.
- 15 Oldridge M, Zackai EH, McDonald-McGinn DM y cols. De novo Alu-element insertions in FGFR2 identify a distinct pathological basis

- for Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; **64**:446-461.
- 16 Martínez-Frías ML. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995; **56**:374-381.
  - 17 Arroyo Carrera I, Martínez-Frías ML, Egües Jimeno J, García Martínez MJ, Cimadevilla Sánchez CE, Bermejo Sánchez E. Síndrome de Wiedemann-Beckwith: análisis clínico-epidemiológico de una serie consecutiva de casos en España. *An Esp Pediatr* 1999; **50**:161-165.
  - 18 Martínez-Frías ML, Prieto Valiente L, Bermejo Sánchez E, Gaya Moreno F. Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. I. Curvas de percentiles del peso por edad gestacional. *An Esp Pediatr* 1990; **33**:12-15.
  - 19 Czeizel AE, Elek C, Susánszky. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993; **45**:392.
  - 20 Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K. Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1997; **72**:394-398.
  - 21 Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ y cols. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992; **42**:655-659.
  - 22 Blank CE. Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly)-observations on a British series of thirty-nine cases. *Ann Hum Genet* 1960; **24**:151-164.
  - 23 Pillay VK. Acrocephalosyndactyly in Singapore. A study of five Chinese males. *J Bone Joint Surg* 1964; **46B**:94-101.
  - 24 Tünte W, Lenz W. Zür häufigkeit und mutationsrate des Apert-syndroms. *Humangenetik* 1967; **4**:104-111.
  - 25 Cohen MM Jr, Kreiborg S. Genetic and family study of the Apert syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991; **11**:7-17.
  - 26 Cohen MM Jr, Kreiborg S. Growth pattern in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993; **47**:617-623.
  - 27 Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M y cols. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nat Genet* 1996; **13**:48-53.
  - 28 Chan C-TS, Thorogood P. Pleiotropic features of syndromic craniosynostoses correlate with differential expression of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 during human craniofacial development. *Pediatr Res* 1999; **45**:46-53.
  - 29 Park W-J, Bellus GA, Wang Jabs E. Mutations in fibroblast growth factor receptors: phenotypic consequences during eukaryotic development. *Am J Hum Genet* 1995; **57**:748-754.
  - 30 Anderson J, Burns HD, Enríquez-Harris P, Wilkie AOM, Heath JK. Apert syndrome mutations in fibroblast growth factor receptor 2 exhibit increased affinity for FGF ligand. *Hum Mol Genet* 1998; **7**:1475-1483.
  - 31 Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA y cols. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1996; **58**:923-932.
  - 32 Yasinskaya YI, Dry GM, Williams JK y cols. Inhibition of apoptosis: the pathogenesis of syndromic craniosynostosis? *Teratology* 1999; **59**:389.