

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

**Přírodovědecká fakulta**

Speciální chemicko-biologické obory

Molekulární biologie a biochemie organismů



Simona Valterová

**Genetika kraniosynostóz**  
Genetics of Craniosynostosis

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Školitel: MUDr. Anna Křepelová, CSc.

Praha 2013

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 15. 5. 2013

.....

**Poděkování**

Tímto děkuji své školitelce MUDr. Anně Křepelové, CSc. za odborné konzultace, ochotu a trpělivost.

## Obsah:

Seznam použitých zkratk	2
Abstrakt	3
1 Úvod	4
2 Vývoj lebky	5
3 Klasifikace kraniosynostóz podle postiženého švu	6
3.1 Předčasný uzávěr šípového švu	6
3.2 Předčasný uzávěr koronárního švu	7
3.2.1 Jednostranná koronární synostóza	7
3.2.2 Oboustranná koronární synostóza	7
3.2.3 Molekulární příčiny předčasného uzávěru koronárního švu	8
3.3 Předčasný uzávěr metopického švu	9
3.4 Předčasný uzávěr lambdového švu	9
3.5 Předčasný uzávěr dvou a více švů	10
4 Syndromové kraniosynostózy	11
4.1 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu <i>FGFR1</i>	11
4.1.1 Pfeifferův syndrom	12
4.2 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu <i>FGFR2</i>	13
4.2.1 Apertův syndrom	14
4.2.2 Beare-Stevensonův syndrom	15
4.2.3 Crouzonův syndrom	15
4.2.4 Jackson-Weissův syndrom	16
4.2.5 Antley-Bixlerův syndrom	16
4.3 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu <i>FGFR3</i>	16
4.3.1 Muenkeho syndrom	17
4.3.2 Crouzonův syndrom s akantózou nigricans	18
4.4 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu <i>TWIST1</i>	18
4.4.1 Saethre-Chatzenův syndrom	18
4.5 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu <i>EFNB1</i>	19
4.5.1 Kraniofrontonazální dysplazie	19
4.6 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu <i>RECQL4</i>	20
4.6.1 Baller-Geroldův syndrom	20
4.7 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu <i>RAB23</i>	21
4.7.1 Carpenterův syndrom-1	21
4.8 Další syndromová onemocnění	22
5 Závěr	22
6 Seznam použité literatury	24

## Seznam použitých zkratek:

<b>ABS1</b>	Antley-Bixler syndrome 1	Antley-Bixlerův syndrom 1
<b>ABS2</b>	Antley-Bixler syndrome 2	Antley-Bixlerův syndrom 1
<b>CNS</b>		centrální nervová soustava
<b>CT</b>	computer tomography	počítačová tomografie
<b>DNA</b>	deoxyribonucleic acid	deoxyribonukleová kyselina
<b>EFNB1</b>	Ephrin-B1	
<b>EFNA4</b>	Ephrin-A4	
<b>Eph</b>	Ephrin	
<b>FGF</b>	Fibroblast growth factor	Fibroblastový růstový faktor
<b>FGFR1, 2, 3, 4</b>	Fibroblast growth factor receptor 1, 2, 3, 4	Receptor fibroblastového růstového faktoru 1, 2, 3, 4
<b>GTP</b>	Guanosine triphosphate	Guanosintrifosfát
<b>IQ</b>	intelligence quotient	inteligenční kvocient
<b>MEGF8</b>	Multiple epidermal growth factor like domains 8	
<b>MRI</b>	Magnetic rezonance imaging	Magnetická rezonance
<b>MSX2</b>	Msh (muscle segment) homebox 2	
<b>MIM</b>	Mendelian inheritance in man	databáze lidských genů a poruch
<b>POR</b>	Cytochrom P450 oxidoreductase	Cytochrom P450 oxidoreduktáza
<b>RAB23</b>	Ras related protein 23	
<b>RAS protein</b>	Rat sarcoma protein	
<b>RECQ</b>	RECQ helicase	
<b>RECQL4</b>	RECQ protein like 4	
<b>TWIST1 gen</b>	Twist basic helix-loop-helix transcripton factor 1	

## **Abstrakt**

Kraniosynostózy jsou předčasné uzávěry jednoho nebo více lebečních švů. Tato onemocnění postihují všechny lebeční švy a jsou podstatnou součástí mnoha genetických syndromů. Syndromy spojené s kraniosynostózami jsou závažné poruchy, někdy sdružené s anomáliemi kostry, malformacemi končetin, nebo i sníženou inteligencí. Tyto syndromy jsou způsobeny různými mutacemi převážně v genech *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *TWIST1*, *EFNB1*, *RECQL4* a *RAB23*. Cílem této práce bylo shrnout dosavadní známé poznatky o fenotypových projevech a genetické podstatě těchto onemocnění.

**Klíčová slova:** kraniosynostóza, *TWIST1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, synostóza, šev, syndrom

## **Abstract**

Craniosynostoses are premature fusions of one or more cranial sutures. They affect all cranial sutures and are the main symptom of many genetic syndromes. Syndromes connected with craniosynostosis are serious disorders associated with skeleton abnormalities, limb malformations or mental disability. These syndroms are caused by different mutations in *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *TWIST1*, *EFNB1*, *RECQL4*, and *RAB23* genes. The aim of this review was to summarize contemporary knowledge of phenotype and genetic basis of these diseases.

**Key words:** craniosynostoses, *TWIST1*, *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, synostosis, suture, syndrome

# 1 Úvod

Kraniosynostózy jsou poruchy charakterizované předčasným srůstem jednoho nebo více švů (suturae cranii) lebeční klenby, vedoucím k deformitě lebky. Lebeční švy jsou vazivová spojení plochých kostí lebky, která umožňují průchod hlavičky dítěte porodním kanálem při porodu. K jejich srůstům dochází obvykle kolem druhého roku vývoje dítěte. Poruchy spojené se srústem švů se nevyskytují příliš často, jejich prevalence je 3-5 případů na 10 000 narozených dětí (Kimonis et al. 2007). Kraniosynostózy se dají rozdělit do dvou samostatných kategorií, a to na primární a sekundární. Primární kraniosynostózy vznikají srústem jednoho nebo více švů během embryogeneze. Ke srústům dochází kvůli vývojové chybě během embryonálního vývoje. Naproti tomu k sekundárním kraniosynostózám dochází mechanickým poškozením, působením teratogenů nebo metabolickými poruchami. Jako mechanické poškození označujeme defekt, ke kterému dojde vlivem působení vnějšího tlaku, například tlaku pánve matky na lebku plodu, které způsobí předčasný srůst (Nagaraja, Anslow a Winter 2012).

Kraniosynostózy se mohou vyskytovat izolovaně nebo jako součást multisystémových syndromů. Přibližně 85 % kraniosynostóz je nesyndromových. Termínem nesyndromové kraniosynostózy se označují kraniosynostózy izolované, které nejsou sdruženy s dalšími vadami. Klasifikujeme je podle postiženého švu. U syndromových kraniosynostóz jsou kraniosynostózy doprovázeny anomáliemi kostry, defekty obličeje, smyslovými vadami, poruchami nervového systému, vývojovým opožděním, kardiologickými obtížemi. Dalšími komplikacemi mohou být zvýšený nitrolební tlak (Shimoji a Tomiyama 2004) a opoždění rozvoje řeči (Shipster et al. 2003).

Ve většině případů je předčasným uzávěrem postižen pouze jeden šev. Tvar lebky pacientů s kraniosynostózou závisí na tom, který ze švů předčasně fúzuje. Po předčasně fúzi dochází k takzvanému kompenzačnímu růstu a vznikají deformace.

Vznik některých kraniosynostóz může být podmíněn genetickými faktory. Dosud byly identifikovány mutace zodpovědné za vznik kraniosynostózy ve více než deseti genech. Nejčastěji dochází ke srústům švů vlivem genetických mutací genů *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *TWIST1*, *EFNB1*, *RECQL4* a *RAB23*, avšak ne všechny geny, jejichž mutace podmiňují vznik kraniosynostóz, jsou známy a jejich nalezení bude předmětem budoucího výzkumu.

Expresí těchto výše zmíněných genů je často specifická, váže se na konkrétní šev lebeční klenby a může ovlivňovat jeho předčasný srůst.

Významnou roli v diagnostice kraniosynostóz a s nimi spojených poruch hrají zobrazovací metody, konkrétně počítačová tomografie (3D CT), rentgen a magnetická rezonance (MRI). Léčba kraniosynostóz je zejména chirurgická, spočívá v rozrušení předčasně uzavřeného švu a remodelaci lebečních kostí.

## 2 Vývoj lebky

Lebka lidského embrya se začíná vyvíjet mezi 23. a 26. dnem těhotenství. Je členěná na dvě části a to na mozkovnu (neurokranium), která se vyvíjí z okolního mezenchymu, a na obličejovou část (viscerokranium), která je odvozena od prvních tří žaberních (branchiálních) oblouků.

Neurokranium se dále dělí na lebeční bázi a lebeční klenbu. Lebeční báze vzniká enchondrální osifikací z parciálního mezodermu somitů. Lebeční klenba je chrupavčitá část vznikající z notochordu (Ocal, 2007 podle Tubbs, Bosmia a Cohen-Gadol 2012).

U novorozenců jsou ploché kosti lebky odděleny chrupavčitou tkání, která se označuje jako švy. Buňky chrupavčité tkáně jsou odvozeny od buněk neurální lišty (šípový šev) a paraxiálního mezodermu (koronární šev). Oblasti, kde se sbíhají 3 kosti, zůstávají rozšířené a nazývají se fontanely.

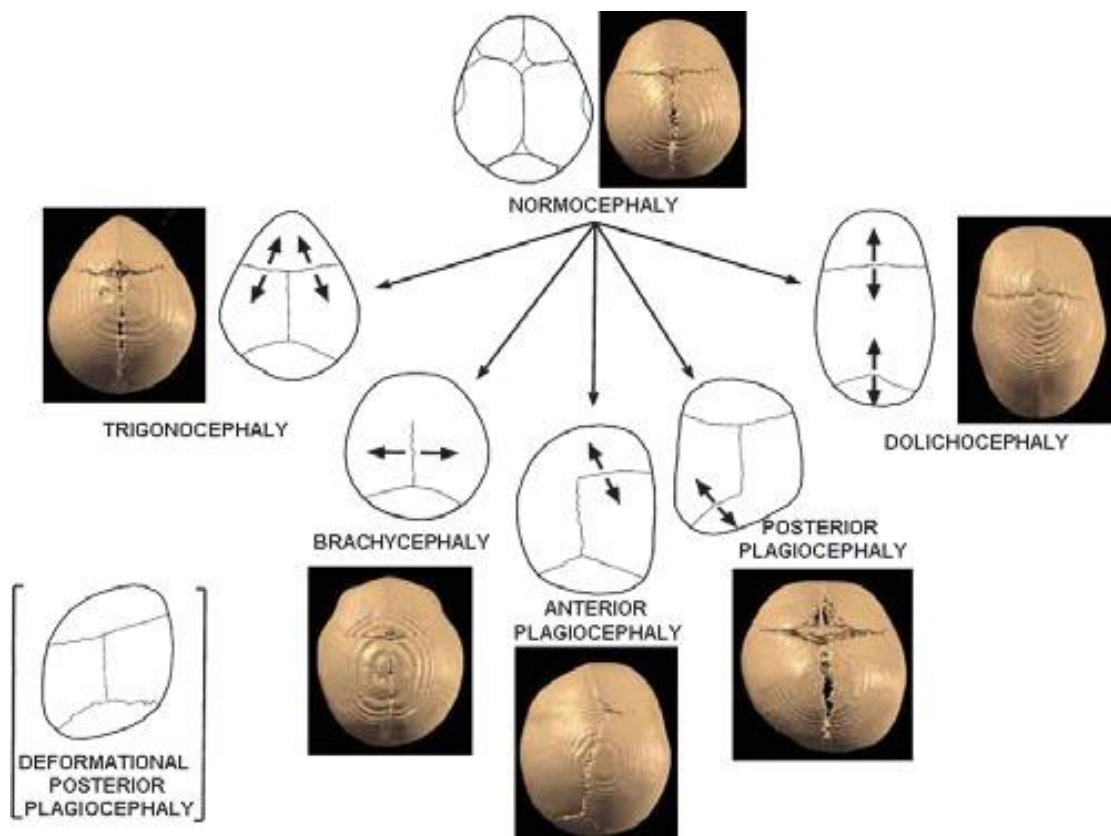
Lebeční švy jsou pásy fibrózní pojivové tkáně bránící proti předčasnému srůstu kostí a umožňují jednotný růst lebky během vývoje mozku (Raam et al. 2010).

Fúze švů, která doprovází normální vývoj lebky, vede k uzavření anteriorní a posteriorní fontanely mezi 3. a 20. měsícem života. Anteriorní fontanela se formuje v čelní oblasti šípového a koronárního švu a posteriorní fontanela leží na spoji šípového a lambdového švu. Za normálních podmínek lebka roste v rovině kolmé na švy. Pokud dojde k předčasné fúzi, dochází k růstu rovnoběžnému (Kimonis et al. 2007).

Na lidské lebce rozlišujeme šest švů. Patří k nim šev šípový (sutura sagittalis) ležící mezi kostmi temenními, šev koronární (sutura coronalis) mezi čelní kostí a kostmi temenními. Dále sem patří šev lambdový (sutura lambdaidea) vyskytující se mezi kostí týlní a temenními kostmi, šev šupinový (sutura squamosa) nacházející se mezi kostí spánkovou a kostí temenní, metopický šev (sutura metopica) nalézající se na základě kosti čelní u novorozenců, propojující základy kosti čelní a intermaxilární šev (sutura intermaxillaris), lebeční šev, který leží mezi kostmi horní čelisti. Předčasný srůst může postihnout každý z lebečních švů jednotlivě nebo více švů najednou.

### 3 Klasifikace kraniosynostóz podle postiženého švu

Jednotlivé švy jsou předčasným srůstem postiženy různě často. Nejčastější je kraniosynostóza šípového švu, vyskytuje se v 40-60 % všech případů. Další švy podílející se na vzniku kraniosynostóz jsou koronární šev ve 20-30 % případů, metopický šev v méně než 10 % případů a lambdový šev v 2-4 % případů (Blaser 2008).



Obr. 1. - Schematické znázornění deformit lebečních švů. Šipky znázorňují směr růstu lebky. Pomocí zobrazovací metody CT (3D) (převzato z Boyadjiev 2007)

#### 3.1 Předčasný uzávěr šípového švu

Šípový šev je šev, který je nejčastěji postižen předčasným srůstem. Tvar lebky s poruchou srůstu šípového švu je skafocefalický, může také být použit termín dolichocefalický. Růst je inhibován v kolmém směru na postižený šev. To má za následek anterioposteriorní protažení, které dává lebce loďkovitý tvar. Skafocefalická lebka se vyznačuje nakloněným vybouleným čelem, širokou vzdáleností mezi vnitřními okraji orbity a týlním vyboulením (Goodrich 2005).

Většina (až 80 %) případů kraniosynostóz šípového švu je izolovaná a nesyndromová. Její výskyt se v různých studiích mírně liší, práce Boyadieva (2007) tento poměr uvádí 3-5 na 10 000 živě narozených dětí. Práce Lajeunie et al. (1996) uvádí výskyt u jednoho



z 5 000 narozených dětí, přičemž muži jsou postiženi častěji než ženy, v poměru 3,5:1. Genetický původ izolovaných kraniosynostóz šípového švu je nejasný (Boyadjiev 2007).

Izolované kraniosynostózy šípového švu, ale také koronárního švu jsou spojovány s TWIST box mutacemi. TWIST box je funkční doména v genu *TWIST1*, vázající a inhibující transaktivační protein RUNX2. Protein RUNX2 je zodpovědný za diferenciaci chondrocytů a osteoblastů, zastavení osteogeneze a vznik kraniosynostóz. (Seto et al. 2007).

Studie Lajeuniové a spolupracovníků (1996) zkoumala vlivy pokročilého věku rodičů na vznik skafocefalie u dětí. Zároveň se zabývala poměrem sporadických a hereditárních forem skafocefalie. Pomocí segreganční analýzy 253 rodin zjistili, že 72 % případů vzniká sporadicky a 38 % případů je dědičných (Lajeunie et al. 1996).

Jiné studie se zabývaly vlivem kouření matky na vznik kraniosynostóz šípového švu. Byla pozorována statisticky významná souvislost mezi mateřským kouřením a izolovanými kraniosynostózami. Kouření v raném stádiu těhotenství má nejsilnější vliv na kraniosynostózy šípových švů, u koronárních švů nebyla souvislost s kouřením prokázána (Källen 1999).

## **3.2 Předčasný uzávěr koronárního švu**

Kraniosynostóza koronárního švu je druhou nejčastější poruchou srůstu švů. Tato synostóza je vzhledově nápadnější než kraniosynostóza šípového a metopického švu. Liší se především zapojením báze lebky a častějším výskytem u žen v poměru ženy:muži 2:1 (Blaser 2008). Odhadovaný výskyt synostóz koronárního švu je 0,8 - 1 na 10 000 živě narozených (Lajeunie et al. 1995). Synostóza koronárního švu se dělí na jednostrannou a oboustrannou, podle toho, zda fúzuje jen jeden nebo oba koronární švy.

### **3.2.1 Jednostranná koronární synostóza**

U jednostranné koronární synostózy se tvar lebky označuje jako anteriorní plagiocefalie. Označuje se tak asi 20-30 % ze všech kraniosynostóz.

### **3.2.2 Oboustranná koronární synostóza**

Oboustranná fúze koronárních švů je často spojována se syndromy. Má za následek vznik brachycefalické nebo oxycefalické (též turicefalické) lebky. V některých těžších případech může docházet k deformaci, kdy má lebka tvar trojlístku.

Oxycefalická lebka se vyznačuje plochým a vysokým čelem, protože dochází k inhibici růstu ve směru kolmém na postižené švy. Lebka je zkrácena v sagitální rovině a rozšířena

v transversální rovině (Kotrikova et al. 2007). Často dochází ke zvýšení nitrolebního tlaku. Studie Hirsch et al. (1982) uvádí asi ve třetině případů zvýšený nitrolební tlak. Poukazuje na souvislost mezi zvýšeným nitrolebním tlakem a sníženou inteligencí pacienta.

Oxycefalie je spojována s abnormalitami centrálního nervového systému (dále jen CNS) a Chiariho malformacemi. Chiariho malformace jsou vrozené defekty mozečku, při kterých dochází k dislokaci části mozečku popřípadě i prodloužené míchy do velkého týlního otvoru. Tato malformace se často vyskytuje u syndromových kraniosynostóz a u kraniosynostóz, při kterých dochází k postižení více švů. U oxycefalií se objevuje v 75 % všech případů (Cinalli, Sainte-Rose, Brunelle 2005).

Brachycefalická lebka vzniká předčasnou synostózou koronárních švů a současně fúzí švu s lebeční bází. To má za následek omezení růstu klínové kosti. Vznikají různé abnormality vývoje obličejové části lebky a mozku. Lebka je krátká, široká a kulatá. U určitých syndromů je tento typ synostózy častý a brachycefalie je považována za syndromovou formu oboustranných koronárních synostóz (Kotrikova et al. 2007).

### 3.2.3 Molekulární příčiny předčasného uzávěru koronárního švu

U pacientů s diagnózou syndromové koronární synostózy, jednostranné i oboustranné, byly identifikovány mutace v genu *FGFR2*, *FGFR3* a *TWIST1*.

Nejvýznamnější a nejčastější mutací u koronární synostózy je mutace Pro250Arg v genu *FGFR3* (Bellus et al. 1996; Muenke et al. 1997; Moloney et al. 1997). Další mutace zodpovědné za jednostrannou koronární synostózu jsou mutace v genu *TWIST1* (Seto et al. 2007).

V nedávné době studie Merrillové a spolupracovníků označila mutaci genu *EFNA4* jako příčinu vzniku nesyndromové synostózy koronárního švu (Merrill et al. 2006). Další studie objevila mutaci Ala315Ser v genu *FGFR2* u pacientky s nesyndromovou jednostrannou koronární synostózou. Po prozkoumání rodinné historie, ve které se vyskytly mírné obličejové asymetrie, autoři vyslovili domněnku, že mutace genu *FGFR2* pouze zvyšuje náchylnost ke vzniku kraniosynostóz. Výskyt *FGFR2* mutace v kombinaci s nitroděložním omezením může mít za následek vznik kraniosynostózy (Johnson et al. 2000).

Existují studie, které poukazují na možnou spojitost vzniku synostóz koronárního švu s pokročilým věkem otců. Průměrný věk otců byl ve studii Lajeuniové vyhodnocen na 32.7 roku (Lajeunie et al. 1995).

### 3.3 Předčasný uzávěr metopického švu

Synostóza metopického švu představuje méně než 10 % kraniosynostóz. Vyskytuje se u jednoho pacienta z 10 000 - 15 000. Asi 64 – 75 % případů je izolovaných, zbytek je spjat se syndromy (Kimonis et al. 2007).

Metopický šev se liší od ostatních švů ve svém původu. Tento šev je osídlený buňkami neurální lišty (Coussens et al. 2007). Uzávěr metopického švu začíná ve třetím trimestru těhotenství a obvykle fúzuje do devátého měsíce. Pokud dojde k uzávěru švů předčasně, před devátým měsícem postnatálního života (Chaoui et al. 2005), má to za následek vznik trojúhelníkového tvaru hlavy, trigonocefalie. Proto je také kraniosynostóza metopického švu úzce spjata s trigonocefalickým vzhledem lebky.

Kraniosynostóza metopického švu se projevuje zúženou přední jámou lebeční a hypoplázií čichové kosti (Goodrich 2005). V závažných případech je uzávěr metopického švu charakterizován očníkovým hypotelorismem, což je anomálie, při které jsou očníce příliš blízko u sebe. Kraniosynostóza metopického švu je často spojena s opožděným vývojem řeči (Dover 2008).

Konkrétní genetické mutace, které přispívají vzniku metopických synostóz, zatím nebyly identifikovány. V jedné práci byla popsána neobvyklá mutace v genu *FGFR1* (Ile300Thr) u dívky s nesyndromovou trigonocefalií (Kress et al. 2001).

Podle studie Jehee et al. (2005) je mikrolece v 9p22-p24 a 11q23-q24 další možnou příčinou vzniku syndromových kraniosynostóz (asi 20 %) spjatých s trigonocefalií. Tato studie také podotýká, že vliv na kraniosynostózu metopického švu mohou mít i geny lokalizované na X chromosomu.

Synostóza metopického švu se častěji vyskytuje u mužů než u žen, poměr muž : žena je 3,3:1 (Lajeunie et al. 1998). Dle studie Lajeunie (1998) se dědičnost synostóz metopického švu vyskytuje asi v 6 %. Věk otce a matky nemá signifikantní vliv na vznik metopických synostóz. Existují přesvědčivé důkazy, že fetální expozice léku na epilepsii - valproátu sodného je spojena s trigonocefalií (Lajeunie et al. 2001).

Výskyt této anomálie v Evropě roste, avšak příčina není dosud objasněna (Dover 2008).

### 3.4 Předčasný uzávěr lambdového švu

Kraniosynostóza lambdového švu se vyskytuje nejméně často. Představuje asi 3 % nesyndromových kraniosynostóz (Huang et al. 1996).

Stejně jako kraniosynostóza koronárního švu může být jednostranná nebo oboustranná. Většina případů je jednostranná a vede k asymetrické plagiocefalii. Oboustranná synostóza je vzácnější a při jejím výskytu dochází ke zploštění a rozšíření týlní kosti. Trojrozměrné rekonstrukce jsou velmi užitečné při dokumentování abnormalit lebky a při rozlišení asymetrické polohové plagiocefalie (Goodrich a Argamaso 1996).

Studie Shahinian et al. (1998) dokládá, že existuje souvislost mezi nitroděložním omezením a rozvojem synostóz lambdového švu. Také předčasný porod a mužské pohlaví novorozence mohou být, dle této studie, spojeny se synostózami lambdových švů.

Genetický základ kraniosynostóz lambdových švů není znám. Byly popsány pouze dva případy, ve kterých existuje podezření na dědičné kraniosynostózy lambdových švů (Fryburg, Hwang a Lin 1995).

### **3.5 Předčasný uzávěr dvou a více švů**

K předčasnému srůstu více švů dochází přibližně v 5 % (Kimonis et al. 2007). Čím dříve k uzavření švů dojde, tím je onemocnění závažnější. Fúze více švů bývá obvykle spojována se syndromovými onemocněními (Dover 2008).

Toto postižení se dá rozdělit do dvou kategorií. Do první kategorie se řadí onemocnění dvou švů včetně oboustranných synostóz. Druhá kategorie jsou komplexní kraniosynostózy, patří sem onemocnění, při kterých mají pacienti postiženy více jak 2 švy (Chumas et al. 1997). Pokud dojde k postižení srůstu u všech lebečních švů, označuje se tato porucha jako pansynostóza (Dover 2008).

U první kategorie nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi pacienty s postižením jednoho a dvou švů. Jediný rozdíl je v míře operací. U pacientů druhé zmíněné kategorie se vyskytuje snížený inteligenční kvocient, vývojové opoždění, vysoký nitrolební tlak (Chumas et al. 1997).

Nejčastěji dochází ke kombinaci poškození obou koronárních švů a vzniku oboustranné synostózy koronárního švu, dále bývají často poškozeny oba lambdové švy v kombinaci s oběma koronárními švy nebo oba koronární švy v kombinaci se šípovým švem. Poslední zmíněné kombinace vedou ke vzniku oxycefalie neboli turicefalie, vzhledově připomínající věžovitou lebku. Ve vážných případech pansynostóz vzniká lebka, která má tvar trojlístku. Tato deformita je doprovodným jevem mnoha syndromů. Vzniká kombinací synostóz obou koronárních švů a šípového švu (Blaser 2008; Nagaraja, Anslow a Winter 2012).

Jedna studie uvádí výskyt zvýšeného nitrolebního tlaku u dvou třetin pacientů a Chiariho malformace u tří čtvrtin pacientů s vícečetnou synostózou (Renier et al. 1997).

Pro úspěšnou diagnózu pansynostóz je nutné používat nejen CT ale i MRI (Dover 2008).

## 4 Syndromové kraniosynostózy

Kraniosynostózy jsou součástí více než 180 různých syndromů. Končetinové vady jsou společné všem syndromovým kraniosynostózám a jejich výskyt na radiologických záznamech napomáhá usnadňovat rozpoznávání konkrétních syndromů (Cunningham et al. 2007).

V poslední dekádě minulého století došlo k výraznému pokroku v porozumění v oblasti molekulární genetiky některých syndromových kraniosynostóz. Nejčastěji se vyskytují mutace v genech pro receptory fibroblastových růstových faktorů. Do rodiny fibroblastových růstových faktorů patří asi 22 signálních molekul, které řídí buněčné dělení, diferenciaci a migraci a udržují homeostázu. Tyto funkce jsou zprostředkovány čtyřmi receptory FGFR1-4. FGF receptory patří do skupiny tyrosin kinázových receptorů (Wilkie et al. 2002).

Proteiny FGFR se skládají z extracelulární domény se dvěma až třemi imunoglobulinovými doménami, transmembránové domény a tyrosin-kinázové domény (Keegan et al. 1991).

Dalším genem, jehož mutace často vedou ke vzniku kraniosynostóz je *TWIST1*. Diskutuje se, že může existovat úzký vztah mezi *TWIST1* a fibroblastovými růstovými receptory. *TWIST1* může fungovat jako regulátor funkce FGFR (Lee et al. 2002).

Fenotypový projev syndromů je různý, ale může se překrývat. Studie Cai et al. (2003) vysvětluje podobnost tím, že všechny tyto syndromy mají původ v téže signální dráze.

V současné době je snaha klasifikovat skeletální dysplázie a tímto usnadnit diagnostiku jednotlivých případů. Tato práce bude řadit jednotlivé poruchy podle této doporučené klasifikace (Warman et al. 2011).

### 4.1 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu *FGFR1*

Gen pro receptor fibroblastového růstového faktoru-1 je lokalizován na chromozomu 8p11.23-p11.22. Protein, který je tímto genem kódován, patří do rodiny receptorů fibroblastových růstových faktorů s vysoce konzervovanou sekvencí aminokyselin. Extracelulární část proteinu interaguje s fibroblastovými růstovými faktory a spouští signální kaskádu, která vede k buněčnému dělení.

Mutace tohoto genu jsou spojeny s Pfeifferovým syndromem, Jackson-Weissovým syndromem, Antley-Bixlerovým syndromem a dalšími. Jedna studie se zabývala vlivem FGFR1 na vznik Cortiho orgánu a došla k závěru, že FGFR1 je pro jeho vznik nezbytný (Pirvola et al. 2002).

#### **4.1.1 Pfeifferův syndrom (Obr. 2. D)**

Pfeifferův syndrom (MIM 101600) se řadí mezi poruchy s autozomálně dominantní dědičností. Tento syndrom dostal jméno po R. A. Pfeifferovi, který jej poprvé popsal v roce 1964.

U pacientů s Pfeifferovým syndromem byly prokázány mutace dvou genů, a to vzácnější mutace genu *FGFR1* a častější mutaci genu *FGFR2*. Gen *FGFR1* je lokalizován na chromosomu 8. Gen *FGFR2* je lokalizován na chromozomu 10 a dochází u něj k mutaci Trp290Cys. Pfeifferův syndrom postihuje asi 1 člověka ze 100 000 osob (Vogels a Fryns 2006).

Mezi charakteristické rysy tohoto syndromu patří kromě kraniosynostóz i anomálie dolních končetin. Palce dolních končetin bývají široké, krátké a velké. Také může docházet k variabilním syndaktyliím kostí končetin (Pfeiffer 1964) . Vyskytovat se mohou i oční anomálie, jako proptóza, strabismus a stlačení očního nervu díky zvýšenému nitrolebnímu tlaku (Cohen 1993 podle Barry et al. 2010).

Pfeifferův syndrom se často dále dělí do tří typů podle závažnosti. První typ je nejčastější a má dobrou prognózu a pouze lehké projevy. Téměř nedochází ke snížení intelektu a u tohoto typu se ani nevyskytují žádné těžší malformace, může docházet ke vzniku brachydaktylií, malformacím prstů, kostním syndaktyliím a kraniosynostózám. Druhý typ je vážnější, má horší prognózu. Prezentuje se typickou kraniosynostózou, při které vzniká lebka tvaru trojlístku, lehkou oční proptózou, loketní ankylózou a velkými palci. Palce na nohou bývají odkloněny mediálně od původní osy těla. Mohou být zahrnuty i další vady, různé srůsty a neurologické komplikace. Třetí typ je velmi podobný druhému typu, ale nevyskytuje se u něj lebka tvaru trojlístku. Naopak se projevuje závažnou oční proptózou a zkrácenou lební bazí. U druhého i třetího typu často dochází k mentálnímu opoždění a je u nich zvýšené riziko předčasného úmrtí. Může docházet k překrývání všech typů (Vogels a Fryns 2006; Kimonis et al. 2007).

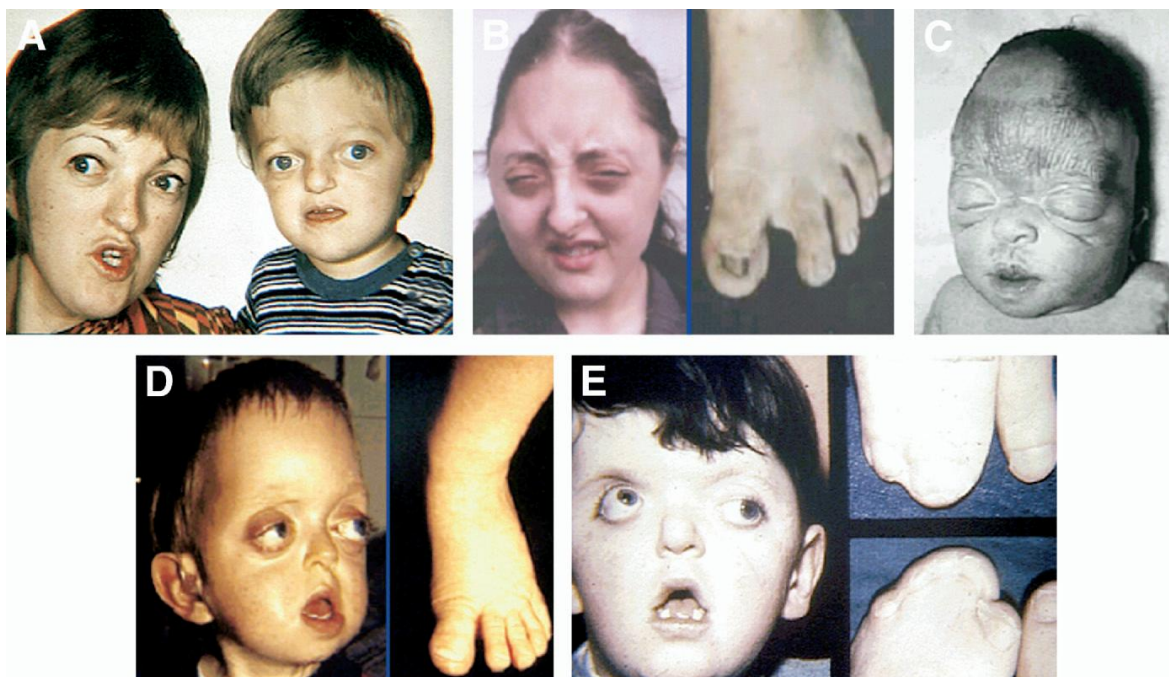
Diagnostika tohoto syndromu může být provedena prenatálně. Ve studii Gonzales et al. (2005) je popisována prenatální diagnóza tří plodů s Pfeifferovým syndromem a mutací ve *FGFR2* genu.

Pokročilý otcovský věk se podílí na vzniku Pfeifferova syndromu, stejně tak jako u pacientů s Crouzonovým syndromem (Glaser et al. 2000).

#### 4.2 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu *FGFR2*

Gen pro receptor fibroblastového růstového faktoru-2, *FGFR2* je lokalizován na chromozomu 10q26.13 (Preston et al. 1994, Jabs et al. 1994).

Mutace v genu *FGFR2* je spojena s Apertovým syndromem, Crouzonovým syndromem, Pfeifferovým syndromem, Jackson-Weissovim syndromem, Beare-Stevensonovým cutis gyrata syndromem a dalšími.



Obr. 2. - Pacienti se syndromovými kraniosynostózami s *FGFR2* mutací A) Pacienti s Crouzonovým syndromem B) Pacientka s Jackson-Weissovim syndromem C) Kojenec s Beare-Stevensonovým syndromem a akantózou nigricans D) Pacient s Pfeifferovým syndromem E) Chlapec s Apertovým syndromem – na obrázku jsou patrné závažné syndaktylie končetin (převzato z Kimonis et al. 2007)

### 4.2.1 Apertův syndrom (Obr. 2. E)

Apertův syndrom (MIM 101200) nebo také Akrocefalosyndaktylie typu II je onemocnění s autozomálně dominantní dědičností. Tento syndrom je pojmenovaný podle M. E. Aperta, který ho jako první charakterizoval. Definoval jej jako poruchu spojenou s kraniosynostózou, obličejovou hypoplazií a symetrickou syndaktylií kostí končetin (Apert 1906 podle Ferreira et al. 1999).

Apertův syndrom vzniká mutací genu, který kóduje receptor pro fibroblastový růstový faktor-2, *FGFR2*. Většina případů vzniká sporadicky, Apertův syndrom je často způsoben de novo mutací. Byly odhaleny 2 missense mutace v genu *FGFR2* vyskytující se prakticky u všech pacientů trpících Apertovým syndromem (Ferreira et al. 1999). Jde o specifické missense mutace Ser252Trp a Pro253Arg vyskytující se v oblasti mezi druhou a třetí extracelulární imunoglobulinovou doménou *FGFR2* genu (Wilkie et al. 1995).

Apertův syndrom se vyskytuje asi v 4,5 % ze všech případů kraniosynostóz. Prevalence narození s touto poruchou je odhadnuta na 15,5 na milion porodů (Cohen et al. 1992). K fenotypovému projevu tohoto syndromu patří turicefalie, charakteristický zlom v obočí a oční hypertelorismus, projevující se nadměrnou vzdáleností očí. Obvykle dochází i k mentální retardaci (Yacubian-Fernandes et al. 2005). Vyskytovat se mohou kosterní anomálie jako je fúze krčních obratlů (Kreiborg, Barr a Cohen 1992), loketní ztuhlost a kostní syndaktylie rukou, udávající dlaním vzhled „palčákovitých rukavic“ (Kimonis et al. 2007).

Dále se Apertův syndrom může projevovat srdečními vadami (10 % případů) a vadami močopohlavní soustavy (9,6 % případů) (Cohen a Kreiborg 1993). Apertův syndrom je charakteristický i sníženým inteligenčním kvociem (Cohen a Kreiborg 1990). Je známo, že hodnota IQ koreluje nepřímo úměrně se zvýšeným nitrolebním tlakem. Velkou roli na sníženém IQ měl i věk pacientů v době operace lebky a kvalita rodinného života (Renier et al. 1996).

U tohoto syndromu bylo prokázáno, že na mutace de novo v genu *FGFR2* má signifikantní vliv věk otce (Blank 1959). Byl vysloven předpoklad, že gen *FGFR2* udává spermii výhodu, protože dráha FGFR má vliv na zahájení a udržení spermatogeneze (Van Dissel-Emiliani, De Boer-Brouwer a De Rooij 1996 podle Kimonis et al. 2007).



#### 4.2.2 Beare-Stevensonův syndrom (Obr. 2. C)

Beare-Stevensonův syndrom nebo také Beare-Stevenson cutis gyrata syndrom (MIM 123790) byl poprvé nezávisle popsán Bearem (Beare, Dodge a Nevin 1969) a Stevensonem (Stevenson 1978 podle Barge-Schaapveld et al. 2011).

Tento syndrom patří mezi autozomálně dominantní poruchy s mutací v genu *FGFR2*. Byly objeveny dvě mutace Tyr375Cys a Ser372Cys ve *FGFR2*, které tento syndrom způsobují (Przylepa et al. 1996 podle Kimonis et al. 2007; Křepelová et al. 1998).

Roscioli et al. (2001) popisuje případ pacienta s mírnými klinickými příznaky Beare-Stevensonova syndromu, u kterého se nevyskytovala charakteristická mutace v genu *FGFR2*. Molekulární analýza odhalila missense mutaci Pro250Arg v genu *FGFR3*.

Beare-Stevensonův syndrom se fenotypově projevuje mnoha anomáliemi. Patří k nim kraniosynostózy (zejména lebka tvaru trojlístku), ušní vady, pupeční pahýl, anogenitální anomálie a další. Mezi nejvýraznější fenotypové znaky Beare-Stevensonova syndromu patří kožní projevy jako cutis gyrata, akantóza nigricans (Hall et al. 1992). Jako cutis gyrata se označuje vlnitě rýhovaná kůže. Cutis gyrata postihuje části těla variabilně, může ovlivňovat krk, čelo, temeno, týl, ale i hrud' a končetiny, a to především chodidla a dlaně.

Další fenotypové projevy jsou hypertelorismus, ptóza a proptóza bulbů (Fonseca et al. 2008).

#### 4.2.3 Crouzonův syndrom (Obr. 2. A)

Crouzonův syndrom (MIM 123500) spolu s Apertovým syndromem patří mezi autozomálně dominantní poruchy s mutacemi v genu *FGFR2*. U Crouzonova syndromu dochází k mnoha různým mutacím, například Trp290Arg, Tyr340Ser, Leu357Ser (Carinci et al. 2005; Lajeunie et al. 2006).

Pro fenotypový projev tohoto syndromu jsou typické obličejové dysmorfie, exoftalmus, který se projevuje vystouplýma očima, hypertelorismus, brachycefalie, krátký horní ret a charakteristicky zakřivený nos. Lebeční i obličejové projevy mají značnou variabilitu (Crouzon 1912 podle Coll et al. 2012). Crouzonův syndrom se také obvykle projevuje zkrácením prstů, a to metakarpů a článků prstů (Murdoch-Kinch a Ward 1997). Studie Coll et al. (2012) pomocí měření došla k faktu, že oblast velkého týlního otvoru (foramen magnum), konkrétně sagitální poloměr, je statisticky menší u pacientů s Crouzonovým syndromem.

Některé studie popisují a potvrzují souvislost mezi pokročilým věkem otců a výskytem Crouzonova syndromu (Jones et al. 1975; Glaser et al. 2000).

#### 4.2.4 Jackson-Weissův syndrom (Obr. 2. B)

Jackson-Weissův syndrom (MIM 123150) je autozomálně dominantní onemocnění, způsobené mutací genu *FGFR2* (Jabs et al. 1994). Konkrétně byla objevena mutace Ala344Gly. Ojedinělý je případ pacienta s fenotypem Jackson-Weissova syndromu a missense mutací Pro252Arg ve *FGFR1* genu (Roscioli et al. 2000).

Jackson-Weissův syndrom se projevuje kraniosynostózou lebečních švů a tarsálními a metatarsálními srůsty. U dolních končetin dochází k mediálnímu vychýlení palce. Ruce nebývají postiženy. Poprvé bylo toto onemocnění popsáno u Amišské rodiny (Jackson et al. 1976).

#### 4.2.5 Antley-Bixlerův syndrom

Antley-Bixlerův syndrom (ABS1 - MIM 201750; ABS2- MIM 207410) je vzácné onemocnění s autozomálně recesivní dědičností. ABS1 je způsoben mutací genu *POR*, genu pro cytochrom P450 reduktázu na chromozomu 7q11.2 (Flück et al. 2004). ABS2 je způsoben mutací v genu *FGFR2* (McGlaughlin et al. 2010).

Tento syndrom je charakterizován kraniosynostózou lebečních švů, srůstem vřetenní kosti a kosti pažní, hypoplazií obličeje, choanální stenózou a je u něj zvýšená novorozenecká úmrtnost (80%). U pacientů s mutací genu pro P450 oxidoreduktázu se vyskytují anomálie pohlavních orgánů (McGlaughlin et al. 2010).

### 4.3 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu *FGFR3*

Gen pro receptor fibroblastového růstového faktoru-3, *FGFR3* byl zmapován na chromozomu 4 v lokusu 4p16.3. *FGFR3* je vysoko-afinitní transmembránový receptor, který zaujímá klíčovou roli v enchondrálním růstu kosti. Funguje jako negativní regulátor enchondrálního růstu kostí. Je potvrzeno, že ztráta *FGFR3* receptoru je spjata se zvýšeným výskytem proliferace chondrocytů a s prodlužováním sloupců chondrocytů v epifýzách dlouhých kostí (Deng et al. 1996).

Mutace v genu *FGFR3* jsou zodpovědné za vznik kraniosynostóz, konkrétně Muenkeho syndrom a Crouzonův syndrom s akantózou nigricans. Jiné mutace v genu *FGFR3* vedou ke vzniku osteochondrodysplázií (achondroplázie, hypochondroplázie, thanatoforická dysplázie, SADDAN), kterými se v této práci nebudeme zabývat.

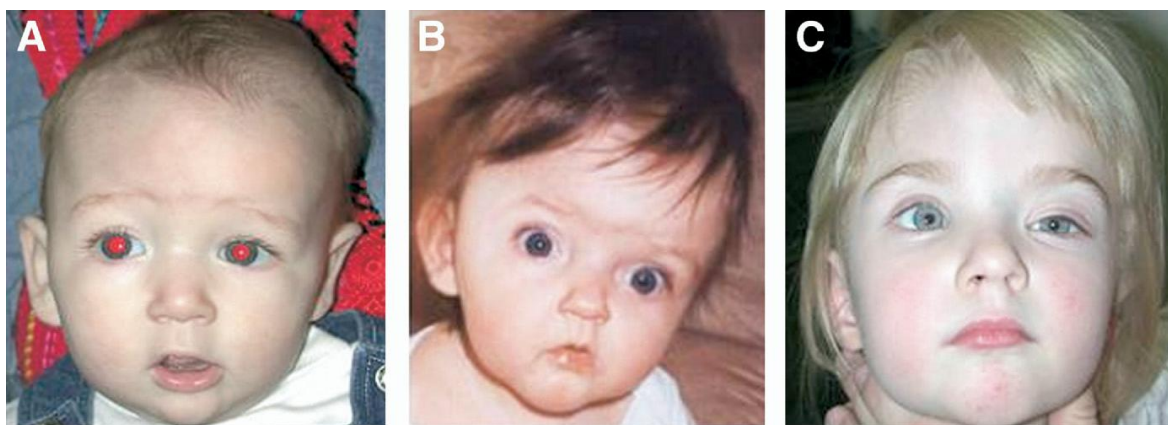
### 4.3.1 Muenkeho syndrom (obr. 3. B)

Muenkeho syndrom (MIM 602849) patří k onemocněním s autozomálně dominantní dědičností. U všech nemocných je způsoben stejnou aminokyselinovou substitucí Pro250Arg v genu *FGFR3* (Bellus 1996; Muenke et al. 1997). Výskyt této mutace vedoucí ke vzniku Muenkeho syndromu se uvádí 7,6 na 1 000 000 osob (Wilkie 1997).

U Muenkeho syndromu je nejčastěji postižen koronární šev, a to buď jednostranně, nebo oboustranně. Expresivita je variabilní, pacienti mohou mít od nedetekovatelných mírných projevů až po velmi komplexní nálezy. Může docházet ke vzniku jak mírnější plagiocefalie přes brachycefalii až po nejvážnější deformitu lebky, připomínající tvar trojlístku. Záleží na počtu švů, které se zapojí (Kimonis et al. 2007). Muenkeho syndrom býval dříve spolu s dalšími syndromy zaměňován s Pfeifferovým syndromem.

Obvykle se projevuje, kromě jednostranného nebo oboustranného předčasného srůstu švů, také karpální a tarsální fúzí, brachydaktilií, poklesem očního víčka, vysoce klenutým čelem, dále se tento syndrom manifestuje hypoplazií střední části obličeje. Vznik hypoplazie je vysvětlován tak, že mutace vyvolávající Muenkeho syndrom vede k poruše enchondrální a perichondriální osifikace lebeční báze (Laurita et al. 2011). Byly popsány i případy výskytu menších obličejových dysmorfismů a makrocefalie (Gripp et al. 1998). Makrocefalie se vyskytla asi v 3 % případů (Doherty et al. 2007). Poruchy sluchu (od nedoslýchavosti po úplnou ztrátu sluchu) se vyskytují u většiny (95 %) pacientů trpících tímto syndromem (Doherty et al. 2007). Také se může ve výjimečných případech vyskytovat vývojové opoždění (Muenke et al. 1997).

U pacientů s Muenkeho syndromem byly vzácně pozorovány i další anomálie: oboustranná temporální dysgeneze, kdy dochází k porušení vývoje spánkové kosti (Grosso et al. 2003) a Klippel-Feilova anomálie, která se projevuje srůstem krčních obratlů a dalšími deformitami páteře, jako je skolióza a „spina bifida“ (Lowry et al. 2001). Muenkeho syndrom se vyskytuje častěji u žen než u mužů a u žen má většinou závažnější projev (Lajeunie et al. 1999).



Obr. 3. - Obrázky pacientů s Muenkeho a Saethre-Chotzenovým syndromem – A) nesyndromová pravostranná kraniosynostóza; B) kraniosynostóza způsobená Muenkeho syndromem; C) kraniosynostóza způsobená Saethre-Chotzenovým syndromem (převzato z Kimonis et al. 2007)

#### 4.3.2 Crouzonův syndrom s akantózou nigricans

Přibližně v 5 % ze všech případů je Crouzonův syndrom spojený s akantózou nigricans, také se používá výraz Crouzodermoskeletální syndrom (MIM 612247). Tento syndrom je způsoben specifickou missense mutací v Ala391Glu v genu *FGFR3* (Wilkes et al. 1996).

Typický projev tohoto syndromu je kombinace kožních vad, kosterních anomálií a kraniosynostózy. Nejvýraznější znak je akantóza nigricans. Projevuje se změnami pigmentace především v podpaží a tříslech, zdrsněním kůže a kožními výrůstky (Schweitzer et al. 2001).

#### 4.4 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu *TWIST1*

Gen *TWIST1* kóduje protein TWIST1, transkripční faktor, obsahující základní „helix-loop-helix“ doménu důležitou ke správnému rozvoji končetin a hlavy (Pena, Slavotinek a Oberoi 2010). Pomocí izotopové in situ hybridizace byl mapován na chromozomu 7p21 (Brueton et al. 1992; Bourgeois et al. 1996). Protein TWIST1 se účastní determinace a diferenciaci buněk.

Pokusy na *Drosophila melanogaster* dokazují, že TWIST1 může regulovat fibroblastové růstové receptory (Howard et al. 1997). Mutace genu *TWIST1* má za následek vznik Saethre-Chotzenova syndromu.

##### 4.4.1 Saethre-Chotzenův syndrom (Obr. 3. C)

Saethre-Chotzenův syndrom (MIM 101400) je autozomálně dominantní porucha. Tento syndrom byl poprvé popsán nezávisle Saethrem v roce 1931 a Chotzenem v roce 1932

(Zackai a Stolle 1998). Řadí se mezi akrocefalosyndaktylie, vrozené vývojové vady, při kterých se vyskytuje jak akrocefalie, projevující se věžovitým tvarem hlavy, tak syndaktylie (Pena, Slavotinek a Oberoi 2010).

U pacientů se Saethre-Chotzenovým syndromem byly prokázány mutace genu *TWIST1* (El Ghouzzi et al. 2000). Mutační analýza odhalila nukleotidové substituce (nonsense, missense), duplikace, inzerční a deleční mutace u pacientů se Saethre-Chotzenovým syndromem (Howard et al. 1997).

Saethre-Chotzenův syndrom se projevuje defekty končetin a abnormalitami lebky a obličeje. Typický fenotyp pacienta se Saethre-Chotzenovým syndromem se skládá z jednostranné nebo oboustranné synostózy, brachycefalie, obličejové asymetrie, výrazné brady, ptózy a hypertelorismu. Typický je i vzhled a poloha uší. Uši jsou drobné a nízko posazené. Obvyklý projev tohoto onemocnění je také částečná kožní syndaktylie prstů horní končetiny. Může být přítomen mírný mentální deficit, sluchové a zrakové poruchy, rozštěp patra a srdeční vady (Lee et al. 2002; DeHeer et al. 2004; Kimonis et al. 2007). Fenotypový projev může být velmi variabilní.

Bylo prokázáno zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu u žen trpících Saethre-Chotzenovým syndromem. Tatáž studie dále navrhuje, že se gen *TWIST1* podílí na vzniku a vývoji rakoviny prsu (Sahlin et al. 2007).

Pro identifikaci pacientů trpících tímto syndromem se využívají následující znaky: výskyt obličejové asymetrie, ptózy a nízké čelní vlasové hranice. Často, ale nikoli vždy, se syndrom rozpozná podle částečné syndaktylie prstů horní končetiny.

## **4.5 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu *EFNB1***

Gen *EFNB1* (Ephrin B1) je lokalizován v pericentromerické oblasti na chromosomu X v lokusu Xq12 (Wieland et al. 2002). Jeho mutace má za důsledek vznik kraniofrontonazální dysplazie.

### **4.5.1 Kraniofrontonazální dysplazie (Obr. 4.)**

Kraniofrontonazální syndrom (MIM 304110) je popisován jako X-vázaná dominantní porucha, vyskytující se častěji u žen (Saavedra et al. 1996). Tento syndrom byl poprvé popsán Cohenem jako syndrom, který kombinuje kraniosynostózu koronárního švu a frontonasální dysplazii (Cohen 1979 podle Orr et al. 1997).

Příčinou vzniku kraniofrontonazálního syndromu je mutace v genu *EFNB1*. *EFNB1* kóduje ephrin-B1 ligand pro receptory Eph (Wieland et al. 2002).

Kraniofrontonazální syndrom se projevuje kraniosynostózou koronárního švu, vypouklým čelem, hypertelorismem, rýhovanými nehty, silnými, kudrnatými vlasy (49 %), širokým nosem, vystupujícím patrem, asymetrickým zkrácením dolních končetin a jednostrannou hypoplázií prsu (Morris et al. 1987; Saavedra et al. 1996; Twigg et al. 2004).

Fenotypové projevy jsou závažnější u žen, muži mívají projev tohoto syndromu mírnější. Studie Kere et al. dochází k závěru, že exprese genu závisí na pohlaví pacienta (Kere et al. 1990).

## **4.6 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu *RECQL4***

Gen *RECQL4* je lokalizován na chromozomu 8 v lokusu 8q24.3 (Van Maldergem et al. 2006). Protein kódovaný genem *RECQL4* je členem RECQ DNA helikázové rodiny. Mutace genu *RECQL4* podmiňuje vznik Baller-Geroldova syndromu.

### **4.6.1 Baller-Geroldův syndrom**

Baller-Geroldův syndrom (MIM 218600) je vzácné autozomálně recesivní onemocnění, které bylo poprvé popsáno Ballerem (1950) a Geroldem (1959) (Seto et al. 2001). Příčinou tohoto syndromu jsou mutace v genu pro helikázu *RECQL4*. Onemocnění je alelické s Rothmund-Thomsonovým syndromem (MIM 268400) a RAPADILINO syndromem (MIM 266280) do jejichž klinického obrazu kraniosynostóza nepatří.

U některých pacientů s klinickým obrazem Baller-Geroldova syndromu byly objeveny mutace v genu *TWIST*. Diskutuje se o tom, že u Baller-Geroldova syndromu dochází k překryvu s jinými syndromy, především se Seathre-Chatzenovým syndromem (Gripp et al. 1999; Seto et al. 2001).

Hlavní příznaky doprovázející Baller-Geroldův syndrom jsou kraniosynostóza a radiální aplázie nebo hypoplázie (Galea a Tolmie 1990). Jako radiální aplázie se značí situace, kdy dojde k nedostatečnému vývoji a absenci základu vřetenní kosti.

Nejčastěji u Baller-Geroldova syndromu dochází k předčasnému uzávěru koronárního švu a vzniku oxycefalie nebo turicefalie. K dalším projevům onemocnění patří zkrácení a zakřivení ulny, mohou chybět palce, zápěstní a záprstní kůstky. Často jsou k syndromu přidruženy vady CNS, srdeční vady a malformace močopohlavní soustavy. Vyskytovat se

může také oční hypertelorismus, a může docházet i ke snížení intelektu (Anyane-Yebova, Gunnong a Bloom 1980 podle Kimonis et al. 2007).

Byl studován vliv valproátu sodného na vznik Baller-Geroldova syndromu (Oliveira et al. 2005). Studie Özdemira a spolupracovníků došla k závěru, že vznik Baller-Geroldova syndromu může být podmíněn expozicí valproátu sodného. Popisuje případ, kdy matka v těhotenství toto antiepileptikum užívala, což vyvolalo vznik fenotypu Baller-Geroldova syndromu, trigonocefalie a přidružených vad srdce a ledvin u jejích dvou dětí (Özdemir et al. 2009).

## **4.7 Syndromové kraniosynostózy s mutací v genu RAB23**

Gen *RAB23* je lokalizován na chromozomu 6 v oblasti 6p11.2. RAB proteiny jsou malé GTPázy patřící do rodiny Ras proteinů, regulujících „Hedgehog“ signalizační dráhu a účastnícího se transportu váčků (Jenkins et al. 2007). Mutace genu *RAB23* způsobují Carpenterův syndrom-1.

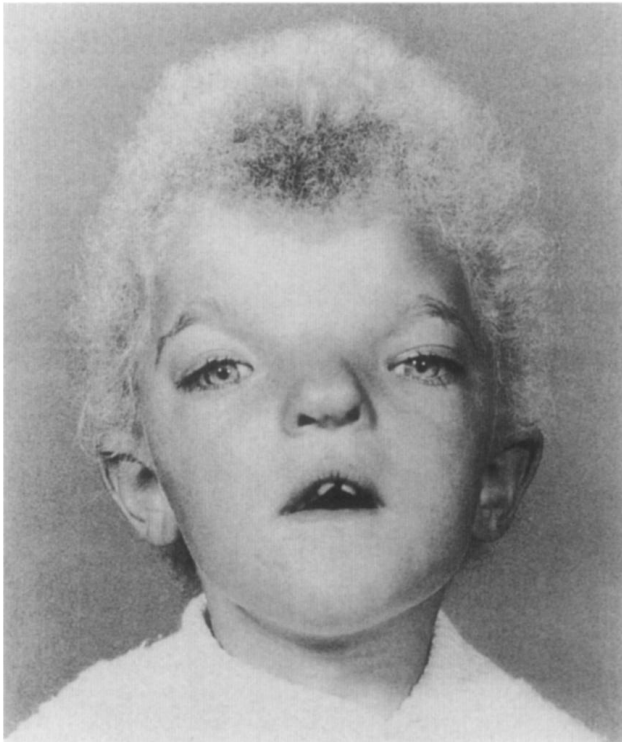
### **4.7.1 Carpenterův syndrom-1 (Obr. 5.)**

Carpenterův syndrom-1 (MIM 201000) je vzácné autozomálně recesivní onemocnění, popsané Carpentarem v roce 1909. Příčinou onemocnění jsou mutace genu *RAB23* (Jenkins et al. 2007). Podobný syndrom, označovaný jako Carpenterův syndrom-2 (MIM 614976), je způsoben mutacemi genu *MEGF8* na chromozomu 19q13.

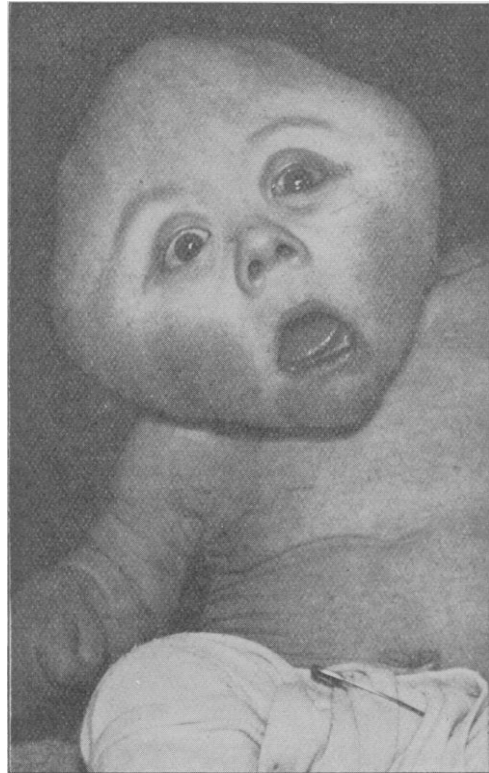
Carpenterův syndrom-1 se projevuje polydaktylií prstů horních i dolních končetin, syndaktyliemi měkkých tkání, brachydaktylií, akrocefalií, obezitou a často se vyskytuje i mentální retardace. Vyskytovat se mohou i srdeční vady, pupeční kýla a další (Temptamy 1966).

Kraniosynostóza u Carpenterova syndromu-1 vzniká po předčasné fúzi sagitálního a metopického švu a v závažných případech to má za důsledek vznik trojlístkovité lebky (Jenkins et al. 2007).

Carpenterův syndrom-2 způsobený mutací v genu *MEGF8* se projevuje vícečetnou kraniosynostózou, polysyndaktylií končetin, obezitou, pupeční kýlou a vrozenými srdečními vadami. Může se vyskytovat situs inversus (Twiggg et al. 2012).



Obr. 4.- Pacient s Kraniofrontonasální dysplazií (převzato z Orret al 1997)



Obr.5. - Pacient s Carpenterovým syndromem (převzato z Carpenter 1909)

#### 4.8 Další syndromová onemocnění

V roce 1993 byla popsána rodina s kraniosynostózou Bostonského typu, neboli kraniosynostózou typu 2 (MIM 604757), s mutací v genu *MSX2*. Později byly mutace genu *MSX2* nalezeny u nemocných se zvětšenými temenními (parietálními) otvory, další případ kraniosynostózy Bostonského typu popsán nebyl (Jabs et al. 1993).

### 5 Závěr

Kraniosynostózy, poruchy vývoje lebky způsobené předčasným uzávěrem lebečních švů, patří mezi méně časté vrozené vady. Vyskytují se buď izolovaně, nebo jako součást syndromových onemocnění, kde jsou asociovány s různě závažnými vadami skeletu, smyslů, nervového systému a dalšími. Projevy kraniosynostóz mohou být různě závažné, od mírných po neslučitelné se životem. V posledních desetiletích se stále zlepšují chirurgické metody a operační zákroky u pacientů trpících kraniosynostózami jsou dnes již běžnou záležitostí. Včasná diagnostika a následná operace pozitivně působí nejen na vzhled pacienta, na jeho inteligenci, na stabilizaci nitrolebního tlaku, ale i na snadnější začlenění postiženého jedince



do společnosti, jelikož odlišný vzhled je s mezilidskými vztahy zajisté spojen. Klinická diagnostika syndromů s kraniosynostózami je někdy ztížená variabilitou projevů a překryvem fenotypu jednotlivých syndromů. V posledních dvou desetiletích bylo identifikováno mnoho genů, m.j. *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *TWIST1*, *EFNB1*, *EFNA4*, *MSX2*, *RAB23*, *RECQL4*, *POR*, jejichž mutace vedou k syndromům s kraniosynostózami. K přesné diagnostice jednotlivých syndromů spojených s kraniosynostózami je dnes využívána mutační analýza těchto genů. Cílem této práce bylo shrnout současné znalosti o klasifikaci, fenotypových projevech a genetické podstatě syndromů spojených s kraniosynostózami. Přesnou molekulární podstatu kraniosynostózy se dnes daří určit jen u části nemocných, u části je příčina neznámá. Další výzkumy by měly vést k podrobnějšímu poznání možné genetické podstaty těchto syndromů a odhalení dosud neznámých mutací v drahách vyvolávajících kraniosynostózy.

## 6 Seznam použité literatury

- \*Anyane-Yeboah, K., Gunnong L., and Bloom A. D. (1980): Baller-Gerold syndrome craniosynostosis-radial aplasia syndrome. *Clin Genet* 17: 161–166
- \*Apert, M. E. (1906): De l'acrocephalosyndactylie. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 23: 1310–30
- Barge-Schaapveld, D.Q. C. M., Brooks, A. S., Lequin M. H., Von Spaendonk, R., Vermeulen, R. J., and Cobben, J. M. (2011): Beare-Stevenson syndrome: Two dutch patients with cerebral abnormalities. *Pediatr Neurol* 44(4): 303–307
- Barry, G., Ny, B. M. P., Zackai, E. H., Grunwald, L. and Forbes, B. J. (2010): A case report of a patient with Pfeiffer syndrome, an FGRF 2 mutation ( Trp290Cys ) and unique ocular anterior segment findings. *Ophthalmic Genetics* 31(4): 193–195
- Beare, J. M., Dodge, J. A. and Nevin, N. C. (1969): Cutis gyratum, acanthosis nigricans and other congenital anomalies. *Br J Derm* 81: 241–248
- Bellus, G. A., Gaudenz, K., Zackai, E. H., Clarke, L. A., Szabo, J., Francomano, C. A. and Muenke, M. (1996): Identical mutations in three different fibroblast growth factor receptor genes in autosomal dominant craniosynostosis syndromes. *Nat Genet* 14(2): 174–176
- Blank, C. E. (1959): Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly)—observations on a British series of thirty-nine cases. *Annals of Human Genetics* 24(2): 151–164
- Blaser, S. I. (2008): Abnormal skull shape. *Pediatr Radiol* 38: 488–496
- Bourgeois, P., Stoetzel, C., BolcatoBellemin, A. L., Mattei, M. G., and PerrinSchmitt, F.. (1996): The human H-twist gene is located at 7p21 and encodes a B-HLH protein that is 96% similar to its murine M-twist counterpart. *Mamm genome* 7(12): 915-917
- Boyadjiev, S. A. (2007): Genetic analysis of non-syndromic craniosynostosis. *Orthod & Craniofacial Res* 10: 129–137
- Brueton, L. A., Van Herwerden L., Chotai, K. A., and Winter, R. M. (1992): The mapping of a gene for craniosynostosis: evidence for linkage of the Saethre-Chotzen syndrome to distal chromosome 7p. *J Med Genet* 29: 681–685
- Cai, J., Goodman, B. K., Patel, A. S., Mulliken, J. B., Van Maldergem, L., Hoganson, G. E., Paznekas, W. A., Ruth, Z. B., Sheffer, M., Daentl, D. L., Wang E., and Goodman, B. K. (2003): Increased risk for developmental delay in Saethre-Chotzen syndrome is associated with TWIST deletions: an improved strategy for TWIST mutation screening. *Hum Genet* (114): 68–76
- Carinci, F., Pezzetti, F., Locci, P., Becchetti, E., Carls, F., Avantiaggiato, A., Becchetti, A., Carinci, P., Baroni, T. and Bodo, M. (2005): Apert and Crouzon syndromes: Clinical findings, genes and extracellular matrix. *J Craniofac Surg* 16(3): 361–368
- Carpenter, G. (1909): Case of acrocephaly, with other congenital malformations. *Proc Roy Soc Med* 2: 45–53
- Cinalli, G., Sainte-Rose, Ch., and Brunelle, F. (2005): Chiari malformation in craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 21: 889–901

- \*Cohen, M. M. (1979): Craniofrontonasal dysplasia. *Birth Defects* 15: 85-9
- \*Cohen, M. M. (1993): Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet* 45: 300–307
- Cohen, M. M. and Kreiborg, S. (1990): The central nervous system in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 35(1): 36–45
- Cohen, M. M. and Kreiborg, S. (1993): Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 45(6): 758–760
- Cohen, M M., Kreiborg, S., Lammer, E. J., Cordero, J. F., Mastroiacovo, P., Erickson, J. D., Roeper, P. and Martínez-Frías, M. L. (1992): Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 42(5): 655–659
- Coll, G., Arnaud, E., Selek, L., Brunelle, F., Sainte-Rose, Ch., Collet, C. and Di Rocco, F. (2012): The growth of the foramen magnum in Crouzon syndrome. *Childs Nerv Syst* 28(5): 1525–1535
- Coussens, A. K., Wilkinson, C. R., Hughes, I. P., Morris, P., Van Daal, A., Anderson, P. J. and Powell, B. C. (2007): Unravelling the molecular control of calvarial suture fusion in children with craniosynostosis. *BMC Genomics* 25: 1–25
- \*Crouzon, O. (1912): Dysostose craio-faciale hereditaire. *Paris Bull Soc Med Hope* 545-555
- Cunningham, M. L., Seto, M. L., Ratisoontorn, C., Heike C. L. and Hing, A. V. (2007): Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. *Orthod & Craniofacial Res* 10(2): 67–81
- DeHeer, I. M., Hoogeboom, J., Vermeij-Keers, C., DeKlein, A. and Vaandrager, J. M. (2004): Postnatal onset of craniosynostosis in a case of Saethre-Chotzen syndrome. *J Craniofac Surg* 15(6): 1048–1052
- Deng, C., Wynshaw-Boris, A., Zhou, F., Kuo, A. and Leder, P. (1996): Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth. *Cell* 84: 911–921
- \*Van Dissel-Emiliani, E. M., De Boer-Brouwer, M. and De Rooij, D. G. (1996): Effect of fibroblast growth factor-2 on Sertoli cells and gonocytes in coculture during the perinatal period. *Endokrinology* 137: 647–654
- Doherty, E., Lachawan, S. F., Hadley, D. W., Brewer, C., Zalewski, C., Kim, H. J., Solomon, B., Rosenbaum K., Domingo, D. L., Hart, T. C., Brooks, B. P., Immken, L., Lowry, R. B., Kimonis, V., Shanske, A. L., Jehee, F.S., Rita, M., Bueno, P., Knightly, C., McDonald-McGinn, D., Zackai, E. H. and Muenke, M. (2007): Muenke syndrome ( FGFR3-related craniosynostosis ): Expansion of the phenotype and review of the literature. *Am J Med Genet A* 143A: 3204–3215
- Dover, M. S. (2008): Abnormal skull shape : clinical management. *Pediatr Radiol* 38: 484–487
- Ferreira, J. C., Carter, S. M., Bernstein, P. S., Jabs, E. W., Glickstein, J. S., Marion, R. W., Baergen, R. N. and Gross, S. J. (1999): Second-trimester molecular prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome following suspicious ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14: 426–430

- Flück, C. E, Tajima, T., Pandey, A. V., Arlt, W., Okuhara, K., Verge, C. F., Jabs, E.W., Mendonça, B. B., Fujieda, K. and Miller, W.L. (2004): Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nature Genet* 36: 228–230
- Fonseca, R., Costa-Lima, M. A., Cosentino, V. and Orioli, I. M. (2008): Second case of Beare–Stevenson syndrome with an FGFR2 Ser372Cys mutation. *Am J Med Genet A* 146A: 658–660
- Fryburg, J., Hwang, V. and Lin, K. (1995): Recurrent lambdoid synostosis within two families. *Am J Med Genet* 58: 262–266
- Galea, P. and Tolmie, J. L. (1990): Normal growth and development in a child with Baller-Gerold syndrome (craniosynostosis and radial aplasia). *J Med Genet* 27: 784–787
- El Ghouzzi, V., Legeai-Mallet, L., Aresta, S., Benoist, C., Munnich, A., de Gunzburg, J. and Bonaventure, J (2000): Saethre-Chotzen mutations cause TWIST protein degradation or impaired nuclear location. *Hum Mol Genet* 9: 813-819
- Glaser, R. L., Jiang, W., Boyadjiev, S. A., Tran, A. K., Zachary, A. A., Van Maldergem, L., Johnson, D., Walsh, S., Oldridge, M., Wall, S. A., Wilkie, A. O. M. and Jabs, E. W. (2000): Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet* 66: 768–777
- Gonzales, M., Heuertz, S., Martinovic, J., Delahaye, S., Bazin, A., Loget, P., Pasquier, L., Le Merrer, M. and Bonaventure, J. (2005): Vertebral anomalies and cartilaginous tracheal sleeve in three patients with Pfeiffer syndrome carrying the S351C FGFR2 mutation. *Clin Genet* 68: 179–181
- Goodrich, J. T., and Argamaso, R. (1996): Lambdoid stenosis (posterior plagiocephaly) and craniofacial asymmetry: long-term outcomes. *Childs Nerv Syst* 12: 720–726
- Goodrich, J. T. (2005): Skull base growth in craniosynostosis. *Childs Nerv Syst* 21: 871–879
- Gripp, K. W., McDonald-McGinn, D. M., Gaudenz, K., Whitaker, L. A., Bartlett, S. P., Glat, P. M., Cassileth, L. B., Mayro, R., Zackai, E. H. and Muenke, M. (1998): Identification of a genetic cause for isolated unilateral coronal synostosis: A unique mutation in the fibroblast growth factor receptor 3. *J Pediatr* 132: 714–716
- Gripp, K. W., Stolle, C. A., Celle, L., McDonald-McGinn, D. M., Whitaker, L. A. and Zackai, E. H. (1999): TWIST gene mutation in a patient with radial aplasia and craniosynostosis: further evidence for heterogeneity of Baller-Gerold syndrome. *Am J Med Genet* 82: 170–176
- Grosso, S., Farnetani, M. A., Berardi, R., Bartalini, G., Carpentieri, M., Galluzzi, P., Mostardini, R., Morgese, G. and Balestri, P. (2003): Medial temporal lobe dysgenesis in Muenke syndrome and Hypochondroplasia. *Am J Med Genet A* 120: 88–91
- Hall, B. D., Cadle, R. G., Golabi, M., Morris, C. A. and Cohen, M. M. (1992) Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome. *Am J Med Genet* 44(1): 82–89
- Hirsch, J. F., Renier, D. and Sainte-Rose, C. (1982): Intracranial pressure in craniostenosis. *J Neurosurg* 15: 114–118.

- Howard, T. D., Paznekas, W. A., Green, E. D., Chiang, L. C., Ma, N., DeLuna, R., Delgado, C. G., GonzalesRamos, M., Kline, A. D. and Jabs, E. W. (1997): Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet* 15(1): 36–41
- Huang, M. H. S., Gruss, J. S., Clarren, S. K., Mouradian, W. E., Cunningham, M. L., Roberts, T. S., Loeser, J. D. and Cornell, C. J. (1996): The Differential Diagnosis of Posterior Plagiocephaly: True lambdoid synostosis versus positional molding. *Plast Reconstr Surg* 98: 765–774
- Chaoui, R., Levailant, J. M., Benoit, B., Faro, C. and Wegrzyn, P. (2005): Three-dimensional sonographic description of abnormal metopic suture in second- and third-trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26: 761–764
- Chumas, P. D., Cinalli, G., Arnaud, E., Marchac, D. and Renier D. (1997): Classification of previously unclassified cases of craniosynostosis. *J Neurosurg* 86(2): 177–181
- Jabs, E. W., Li, X., Scott, A. F., Meyers, G., Chen, W., Eccles, M., Mao, J., Charnas, L. R., Jackson, Ch. E. and Jaye, M. (1994): Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nat Genet* 8: 275–279
- Jabs, E. W., Müller, U., Li, X., Ma, L., Luo, W., Haworth, I. S., Klisak, I., Sparkes, R., Warman, M. L., Mulliken, J. B., Snead, M. L. and Maxson R. (1993): A Mutation in the Homeodomain of the Human IwSX2 Gene in a Family Affected with Autosomal Dominant Craniosynostosis. *Cell* 75: 443–450
- Jackson, Ch. E., Weiss, L., Reynolds, W. A., Forman, T. F. and Peterson, J. A. (1976): Craniosynostosis, midfacial hypoplasia, and foot abnormalities: An autosomal dominant phenotype in a large Amish kindred. *J Pediatr* 88(6): 963–968
- Jehee, F. S., Johnson, D., Alonso, L. G., Cavalcanti, D. P., de Sa Moreira, E., Alberto, F. L., Kok, F., Kim, C., Wall, S. A., Jabs, E. W., Boyadjiev, S. A., Wilkie, A. O. M. and Passos-Bueno M. R.. (2005): Molecular screening for microdeletions at 9p22-p24 and 11q23-q24 in a large cohort of patients with trigonocephaly. *Clin Genet* 67: 503–510
- Jenkins, D., Seelow, D., Jehee, F. S., Perlyn, Ch. A., Alonso, G., Bueno, D.F., Donnai, D., Josifiova, D., Mathijssen, I. M. J., Morton, J. E. V., Ørstavik, K. H., Sweeney, E., Wall, S. A., Marsh, J. L., Nürnberg, P., Passos-Bueno M.R. and Wilkie, A. O. M. (2007): RAB23 Mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity. *Am J Hum Genet* 80(June): 1162–1170
- Johnson, D., Wall, S. A., Mann, S. and Wilkie, A. O. M. (2000): A novel mutation , Ala315Ser , in FGFR2 : a gene – environment interaction leading to craniosynostosis? *Eur J Hum Genet* 8(8): 571–577
- Jones, K. L., Smith, D. W., Sedgwick Harvey, M. A., Hall, B. D. and Quan, L. (1975): Older paternal age and fresh gene mutation: Data on additional disorders. *J Pediatr* 86(1): 84–88
- Källén, K. (1999): Maternal Smoking and Craniosynostosis. *Teratology* 60: 146–150
- Keegan, K., Johnson, D. E., Williams, L. T., Hayman, M. J. (1991): Isolation of an additional member of the fibroblast growth factor receptor family, FGFR-3. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 1095-1099

- Kere, J., Ritvanen, A., Marttinen, E. and Kaitila, I. (1990): Craniofrontonasal dysostosis: variable expression in a three-generation family. *Clin Genet* 38(6): 441–446
- Kimonis, V., Gold, J. A., Hoffman, T. L., Panchal, J. and Boyadjiev, S. A. (2007): Genetics of Craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol* 14: 150–161
- Kotrikova, B., Krempien, R., Freier, K. and Mühling J. (2007): Diagnostic imaging in the management of craniosynostoses. *Eur Radiol* 17: 1968–1978
- Kreiborg, S., Barr, M. and Cohen, M. M. (1992): Cervical spine in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 43(4): 704–708
- Kress, W., Petersen, B., Collmann, H. and Grimm, T. (2001): An unusual FGFR1 mutation ( fibroblast growth factor receptor 1 mutation ) in a girl with non-syndromic trigonocephaly. *Cytogenet Cell Genet* 91: 138–140
- Křepelová, A., Baxová, A., Calda, P., Plavka, R. and Kapras, J. (1999): FGFR2 gene mutation (Tyr375Cys) in a new case of Beare-Stevenson syndrome. *Am J Med Genet* 76: 362-364
- Lajeunie, E., Barcik, U., Thorne, E., Ghouzzi, V. E., Bourgeois, M. and Renier, D. (2001): Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. *J Neurosurg* 95: 778–782
- Lajeunie, E., Heuertz, S., El Ghouzzi, V., Martinovic, J., Renier, D., Le Merrer, M. and Bonaventure J. (2006): Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome. *Eur J Hum Genet* 14: 289-298
- Lajeunie, E., Le Merrer, M., Amaud, E., Marchac, D. and Renier, D. (1998): Trigonocephaly: isolated, associated and syndromic forms. Genetic study in a series of 278 patients. *Arch Pediatr* 5: 873–879
- Lajeunie, E., El Ghouzzi, V., Le Merrer, M., Munnich, A., Bonaventure, J. and Renier, D. (1999): Sex related expressivity of the phenotype in coronal craniosynostosis caused by the recurrent P250R FGFR3 mutation. *J Med Genet* 36: 9–13
- Lajeunie, E., Le Merrer, M., Bonayti-Pellie, C., Marchac, D. and Renier, D. (1995): Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet* 55(4): 500–504
- Lajeunie, E., Le Merrer, M., Bonayti-Pellie, C., Marchac, D. and Renier, D. (1996): Genetic study of scaphocephaly. *Am J Med Genet* 62: 282–285
- Lajeunie, E., Le Merrer, M., Marchac, D. and Renier, D. (1998): Syndromal and nonsyndromal primary trigonocephaly : analysis of a series of 237 Patients. *Am J Med Genet* 75: 211–215
- Laurita, J., Koyama, E., Chin, B., Taylor, J. A., Lakin, G. E., Hankenson, K. D., Bartlett, S. P. and Nah H. (2011): The Muenke Syndrome mutation ( FgfR3 P244R ) causes cranial base shortening associated with growth plate dysfunction and premature perichondrial ossification in murine basicranial synchondroses. *Developmental Dynamics* 240(11): 2584–2596
- Lee, S., Seto, M., Sie, K. and Cunningham, M. (2002): A child with Saethre-Chotzen syndrome, sensorineural hearing loss , and a TWIST mutation. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 39(1): 110–114

- Lowry, R B., Jabs, E. W., Graham, G. E., Gerritsen, J. and Fleming, J. (2001): Syndrome of coronal craniosynostosis , Klippel-Feil anomaly , and Sprengel shoulder with and without Pro250Arg mutation in the FGFR3 gene. *Am J Med Genet* 104: 112–119
- Van Maldergem, L., Siitonen, H. A., Jalkh, N., Chouery, E., De Roy, M., Delague, V. and Gillerot, Y. (2006): Revisiting the craniosynostosis-radial ray hypoplasia association: Baller-Gerold syndrome caused by mutations in the RECQL4 gene. *J Med Genet* 43: 148–152
- McGlaughlin, K. L., Witherow, H., Dunaway, D. J., David, D. J. and Anderson, P. J. (2010): Spectrum of Antley-Bixler Syndrome. *J Craniofac Surg* 21(5): 1560-1564
- Merrill, A. E., Bochukova, E. G., Brugger, S. M., Ishii, M., Pilz, D. T., Wall, S. A., Lyons, K. M., Wilkie, A. O. M. and Maxson, R. E. (2006): Cell mixing at a neural crest-mesoderm boundary and deficient ephrin-Eph signaling in the pathogenesis of craniosynostosis. *Hum Mol Genet* 15(8): 1319–1328
- Moloney, D. M., Wall, S. A., Ashworth, G. J., Oldridge, I. A., Glass, M., Francomano, C. A., Muenke, M. and Wilkie, A. O. M. (1997): Prevalence of Pro250Arg mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in coronal craniosynostosis. *Lancet* 349: 1059–62
- Morris, C. A., Palumbos, J. C., Carey, J. C., Opitz, J. M. and Reynolds, J. F. (1987): Delineation of the male phenotype in craniofrontonasal syndrome. *Am J Med Genet* 27(3): 623–631
- Muenke, M., Gripp, K. W., Gaudenz, K., Whitaker, L. A., Bartlett, S. P., Markowitz, R., Robin, N. H., Nwokoro, N., Mulvihill, J. J., Losken, H. W., Mulliken, J. B., Guttmacher, A. E., Wilroy, R. S., Clarke, L. A., Hollway, G., Ades, L. C., Haan, E. A., Mulley, J. C., Cohen, M. M., Bellus, G. A., Francomano, C. A., Moloney, D. M., Wall, S. A., Wilkie, A. O. M. and Zackai E. H. (1997): A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene ( FGFR3 ) defines a new craniosynostosis syndrome. *Am J Hum Genet* 60: 555–564
- Murdoch-Kinch, C. A. and Ward, R. E. (1997): Metacarpophalangeal analysis in Crouzon syndrome : Additional evidence for phenotypic convergence with the acrocephalosyndactyly syndromes. *Am J Med Genet* 73(2): 61–66
- Nagaraja, S., Anslow, P. and Winter, B. (2012): Craniosynostosis. *Clin Radiol*: 1–9
- De Oliveira, S., Lajeunie, E., Arnaud, E., Greensmith, A., and Renier, D. (2005): Baller – Gerold syndrome after fetal exposure to sodium valproate. *Am J Med Genet* 134A: 133
- Orr, D. J. A., Slaney, S., Ashworth, G. J. and Poole, M. D. (1997): Craniofrontonasal dysplasia. *Brit J Plast Surg* 50: 153–161
- \*Öcal, E., Sun, P. P. and Persing, J. A. (2007): Craniosynostosis. In: Albright AL, Adelson PD, Pollack IF (eds) Principles and practice of pediatric neurosurgery, 2nd edn. Thieme, New York, pp 265–288
- Özdemir, Ö. M. A., Kılıç, I., Özsarı, T., Kılıç, B. A., Faivre, L., Aral, B., Gürses, D. and Semerci, C. N. (2009): Fetal sodium valproate exposure causes Baller-Gerold syndrome phenotype: both phenotypes in the same family. *Türk J Pediatr* 51: 631–636
- Pena, W. A., Slavotinek, A., and Oberoi S. (2010): Saethre-Chotzen syndrome: A case report. *Cleft Palat-Craniofac J* 47: 318–321

- Pfeiffer, R A. (1964): Dominant erbliche Akrocephalosyndaktylic. *Z Kinderheik* 90: 301–320
- Pirvola, U. Ylikoski, J., Trokovic, R., Hébert, J. M., McConnell, S. K., Partanen, J. (2002): FGFR1 is required for the development of the auditory sensory epithelium. *Neuron* 35: 671–680
- Preston, R. A., Post, J. C., Keats, B. J. B., Aston, C. E., Ferrell, R. E., Priest, J., Nouri, N., Losken, H. W., Morris, C. A., Hurtt, M. R., Mulvihill, J. J. and Ehrlich, G. D. (1994): A gene for Crouzon craniofacial dysostosis maps to the long arm of chromosome 10. *Nature Genet.* 7: 149-153
- \*Przylepa, K., Paznekas, W., Zhang, M., et al. (1996): Fibroblast growth factor receptor 2 mutations in Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome. *Nature Genet* 13: 492-494
- Raam, M. S, Solomon, B. D., Shalev, S. A. and Muenke, M. (2010): Holoprosencephaly and craniosynostosis : A report of two siblings and review of the literature. *Am J Med Genet C* 154C: 176–182
- Renier, D., Arnaud, E., Cinalli, G., Sebag, G., Zerah, M. and Marchac D. (1996): Prognosis for mental function in Apert’s syndrome. *J Neurosurg* 85: 66–72
- Renier, D., Cinalli, G., Lajeunie, E., Arnaud, E. and Marchac D. (1997): Oxycephaly, a severe craniosynostosis. Analysis of 129 cases. *Arch Pediatr* 4(8): 722–729
- Roscioli, T., Flanagan, S., Kumar, P., Masel, J., Gattas, M., Hyland, V. J. and Glass, I. A. (2000): Clinical findings in a patient with FGFR1 P252R mutation and comparison with the literature. *Am J Med Genet* 93: 22–28
- Roscioli, T., Flanagan, S., Mortimore, R. J., Kumar, P., Weedon, D., Masel, J., Lewandowski, R., Hyland, V. and Glass, I. A. (2001): Premature calvarial synostosis and epidermal hyperplasia (Beare-Stevenson syndrome-like anomalies) resulting from a P250R missense mutation in the gene encoding fibroblast growth factor receptor 3. *Am J Med Genet* 101(187-194)
- Saavedra, D., Richieri-Costa, A., Guion-Almeida, M. L. and Cohen, M. M. (1996): Craniofrontonasal syndrome : Study of 41 patients. *Am J Med Genet* 61: 147–151
- Sahlin, P., Windh, P., Lauritzen, C., Emanuelsson, M., Grönberg, H. and Stenman, G. (2007): Women with Saethre-Chotzen syndrome are at increased risk of breast cancer. *Genes Chromosomes & Cancer* 46: 656–660
- Seto, M. L., Hing, A. V., Chang, J., Hu, M., Kapp-Simon, K. A., Patel, P. K., Burton, B. K., Kane, A. A., Smyth, M. D., Hopper, R, Ellenbogen, R. G., Stevenson, K., Speltz, M. L. and Cunningham, M. L. (2007): Isolated sagittal and coronal craniosynostosis associated with TWIST box mutations. *Am J Med Genet A* 143A: 678–686
- Seto, M. L., Lee, S. J., Sze, R. W. and Cunningham, M. L. (2001): Another TWIST on Baller-Gerold syndrome. *Am J Med Genet* 104(May): 323–330
- Shahnian, I. I., Jackle, R. and Suh, R. I. I. (1998): Obstetrical factors governing the etiopathogenesis of lambdoid synostosis. *Am J Perinatol* 15: 281–286
- Shimoji, T., and Tomiyama, N. (2004): Mild trigonocephaly and intracranial pressure : report of 56 patients. *Childs Nerv Syst* 20: 749–756



- Shipster, C., Hearst, D., Somerville, A., Stackhouse, J., Hayward, R. and Wade, A. (2003): Speech, language, and cognitive development in children with isolated sagittal synostosis. *Dev Med Child Neurol* 45: 34–43
- Schweitzer, D. N., Graham, J. M., Lachman, R., S., Jabs, E. W., Okajima, K., Przylepa, K. A., Shanske, A., Chen, K., Neidich, J. A. and Wilcox, W. R. (2001): Subtle radiographic findings of achondroplasia in patients with Crouzon syndrome with acanthosis nigricans due to an Ala391Glu substitution in FGFR3. *Am J Med Genet* 98: 75–91
- \*Stevenson, R. E., Ferlauto, G. J. and Taylor, H.A. (1978): Cutis gyrate and acanthosis nigricans associated with other anomalies: A distinctive syndrome. *J Pediatr* 92: 950-2.
- Temtamy, S. A. (1966): Carpenter's syndrome: Acrocephalopolysyndactyly. An autosomal recessive syndrome. *J Pediatr* 69(1): 111–120
- Tubbs, R. S., Bosmia, A. N. and Cohen-Gadol A. A. (2012): The human calvaria: a review of embryology, anatomy, pathology, and molecular development. *Childs Nerv Syst* 28: 23–31
- Twigg, S. R. F., Kan, R., Babbs, Ch., Bochukova, E. G., Robertson, S. P., Wall, S. A., Morriss-Kay, G. M. and Wilkie, A. O. M. (2004): Mutations of ephrin-B1 (EFNB1), a marker of tissue boundary formation, cause craniofrontonasal syndrome. *Proc Nat Acad Sci* 101: 8652–8657
- Twigg, S. R. F., Lloyd, D., Jenkins, D., Elcioglu, N. E., Gillessen-Kaesbach, G., Cooper, Ch. D. O., Al-Sanna, N., Annagur, A., Knight, S. J. L., Goodship, J. A., Keavney, B. D., Beales, P. L., Gileadi, O., McGowan, S. J. and Wilkie, A. O. M. (2012): Mutations in multidomain protein MEGF8 identify a Carpenter syndrome subtype associated with defective lateralization. *Am J Hum Genet* 91: 897–905
- Vogels, A., and Fryns, J. P. (2006): Pfeiffer syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 1:19: 3–5
- Warman, M. L., Cormier-Daire, V., Hall, C., Krakow, D., Lachman, R., LeMerrer, M., Mortier, G., Mundlos, S., Nishimura, G., Rimoin, D. L., Robertson, S., Savarirayan, R., Silience, D., Spranger, J., Unger, S., Zabel, B., Superti-Furga, A. (2011): Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet Part A* 155: 943–968
- Wieland, I., Jakubiczka, S., Muschke, P., Wolf, A., Gerlach, L., Krawczak, M. and Weacker, P. (2002): Mapping of a further locus for X-linked craniofrontonasal syndrome. *Cytogenet Genome Res* 99: 285–288
- Wilkes, D., Rutland P., Pulleyn, L. J., Reardon, W., Moss, C., Ellis, J. P., Winter, R. M. and Malcolm, S. (1996): A recurrent mutation, ala391glu, in the transmembrane region of FGFR3 causes Crouzon syndrome and acanthosis nigricans. *J Med Genet* 33: 744–748
- Wilkie, A. O. M. (1997): Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 6(10): 1647–1656
- Wilkie, A. O. M., Patey, S. J., Kan, S., Ans, M. W., Van Den Ouweland and Hamel, B. C. J. (2002): FGFs, their Receptors, and human limb malformations: Clinical and molecular correlations. *Am J Med* 112: 266–278
- Wilkie, A. O. M., Slaney, S. F., Oldridge, M., Poole, M. D., Ashworth, G.J., Hockley, A. D., Hayward, R. D., David, D. J., Pulleyn, L. J., Rutland, P., Malcolm, S., Winter, R. M. and

Reardon, W. (1995): Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 9(2): 165–172

Yacubian-Fernandes, A., Palhares, A., Giglio, A., Gabarra, R. C., Zanini, S., Portela, L., Silva, M. V., Perosa, G. B., Abramides, D. and Plese, P. Ch. P. (2005): Apert Syndrome Factors involved in the cognitive development. *Arq Neuropsiquiatr* 63: 963–968

Zackai, E. H., and Stolle, C. A. (1998): A New Twist : Some patients with Saethre-Chotzen syndrome have a microdeletion syndrome. *Am J Hum Genet* 63: 1277–1281