

# CASO CLÍNICO

## CASE REPORT

1. Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú
2. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú
3. Instituto Genómico McKusick, Lima, Perú
  - a. Servicio de Medicina Fetal
  - b. Servicio de Neonatología

Financiamiento: autofinanciado.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 13 diciembre 2018

Aceptado: 3 marzo 2019

Publicación online: 22 julio 2019

Correspondencia:

Erasmus Huertas Tacchino

📍 Servicio de Medicina Fetal, Instituto Nacional Materno Perinatal, Jr. Miroquezada 947, CP Lima 01, Lima, Perú

☎ +51 999143288

✉ erasmohuertas@hotmail.com

Citar como: Huertas Tacchino E, La Serna-Infantes J, Alvarado Merino R, Ingar Pinedo J, Castillo Urquiaga W, Zárate Girao M, Ventura Laveriano W. Síndrome de Pfeiffer tipo 2: diagnóstico prenatal. Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(3):361-366. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2196>

# Síndrome de Pfeiffer tipo 2: diagnóstico prenatal. Reporte de caso y revisión de la literatura

## Pfeiffer Syndrome Type 2 : Prenatal diagnosis. Case report and literature review

Erasmus Huertas Tacchino<sup>1,2,a</sup>, Jorge La Serna-Infantes<sup>3</sup>, Rosa Alvarado Merino<sup>1,2,b</sup>, Jaime Ingar Pinedo<sup>1,a</sup>, Walter Castillo Urquiaga<sup>1,a</sup>, Mario Zárate Girao<sup>1,a</sup>, Walter Ventura Laveriano<sup>1,a</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2196>

### ABSTRACT

Pfeiffer syndrome is an autosomic dominant disorder characterized by craniosynostosis, midface hypoplasia and syndactyly of the hands and feet. Three different phenotypes have been described, where type 2 is the most severe and the one amenable of prenatal diagnosis. We present the first clinical case reported at Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Peru, of a fetus with suspicious ultrasound prenatal findings of this syndrome including cloverleaf-shaped skull, severe ventriculomegaly, frontal bossing, ocular proptosis and overlapped fingers, who was born by cesarean section and died at day eight due to progressive respiratory distress.

**Key words:** Pfeiffer syndrome, phenotype 2, Ultrasound.

### RESUMEN

El síndrome de Pfeiffer es una enfermedad rara de tipo autosómica dominante caracterizada por craneosinostosis bicoronal, hipoplasia medio facial y sindactilia de manos y pies. Se ha descrito 3 fenotipos, siendo el tipo 2 el más severo y que generalmente se diagnostica prenatalmente. Presentamos el primer caso descrito en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, Perú, de un feto con hallazgos ultrasonográficos sospechosos de este síndrome, como el cráneo en forma de trébol, ventriculomegalia severa, frente abombada, ojos protruidos y dedos superpuestos, que nació por cesárea y falleció a los 8 días de edad por distrés respiratorio progresivo.

**Palabras clave.** Pfeiffer, síndrome, fenotipo 2, Ecografía.



## INTRODUCCIÓN

Las craneosinostosis implican la fusión prematura de una o más suturas craneales; tienen gran variabilidad fenotípica y heterogeneidad genética. Pueden presentarse de manera aislada o no sindrómica (70 a 85%) y sindrómica (15 a 30%), cuando ocurren en asociación con otras anomalías físicas<sup>(1-4)</sup>. Existen más de 180 síndromes que cursan con craneosinostosis, causados por mutaciones de genes morfogénicos como los que codifican para receptores de factores de crecimiento fibroblástico (FGFR, *fibroblast growth factor receptor*)<sup>(1,5,6)</sup>.

El síndrome de Pfeiffer (SP; MIM 101600, ORPHA 710, GARD 7380), descrito inicialmente en 1964 como acrocefalosindactilia<sup>(7)</sup>, es una enfermedad genética de baja prevalencia (1:100,000), con tipo de herencia autosómica dominante, que consiste en un espectro clínico de severidad variable e incluye diversos grados de craneosinostosis bicoronal, cráneo en trébol, malformaciones de manos y pies y diversas manifestaciones asociadas: turrabraquicefalia, hipoplasia medifacial, exoftalmos, hipertelorismo orbitario, pulgares de manos y pies amplios y desviados, y sindactilia variable. Cohen propuso una clasificación basada en los hallazgos clínicos y severidad del cuadro que, aunque no es absoluta, ayuda para el pronóstico; tipo I representa el fenotipo clásico, tipo II con cráneo en trébol y mayor severidad / letalidad, y tipo III sin cráneo en trébol y severidad intermedia<sup>(2,10-12)</sup>.

El tipo I del s. Pfeiffer es la forma más rara, menos grave y generalmente con desarrollo intelectual normal. Los tipos II y III son más frecuentes y se asocian a manifestaciones más graves (proptosis, estenosis o atresia de coanas, hidrocefalia y convulsiones, que hacen el pronóstico desfavorable). El cuadro clínico depende del grado de craneosinostosis bicoronal y los trastornos funcionales asociados: respiratorios, otológicos, oculares y neurológicos<sup>(32)</sup>.

La mayoría de los casos se producen por mutaciones de *novo* en el gen FGFR2 (95%) y hasta en 5% al gen FGFR1, con fenotipo menos severo (tipo I), cuyas mutaciones son de penetrancia completa y expresividad variable<sup>(2,10,11)</sup>.

El síndrome de Pfeiffer es usualmente diagnosticado en la vida posnatal. Dado el fenotipo he-

terogéneo y pronóstico pobre de este síndrome -sobre todo de los tipos clínicos II y III-, son deseables el diagnóstico prenatal y el consecuente asesoramiento genético. El diagnóstico prenatal se realiza ocasionalmente mediante ultrasonido y se basa en el hallazgo del cráneo en trébol o *Kleeblattschädel*. Sin embargo, el diagnóstico diferencial es complicado, dada la existencia de otros síndromes con craneosinostosis, como Apert, Carpenter y Crouzon, requiriéndose análisis genéticos para determinar la variante (mutación) causal para la confirmación del diagnóstico clínico<sup>(9,10,12-15)</sup>.

Comunicamos el primer caso de un niño con síndrome de Pfeiffer diagnosticado prenatalmente en el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) de Lima, Perú, además de brindar una revisión y discusión clínica, ultrasonográfica y molecular del mismo.

## REPORTE DE CASO

Segundigesta nulípara de 31 años con gestación única de 36 semanas (última menstruación 24/04/17), procedente de Puno, de profesión docente, con antecedentes de legrado uterino por aborto espontáneo (2013) e hipertensión arterial transitoria. Sin otros antecedentes familiares (figura 1), fue referida al Servicio de Medicina Fetal del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) por presentar feto con malformación cefálica y ventriculomegalia. La evaluación ultrasonográfica 3D evidenció un feto con diámetro biparietal (DBP) de 102 mm y múltiples malformaciones: ventriculomegalia severa, cráneo en trébol, frente abombada, ojos protruidos, dedos superpuestos, fémur y húmero cortos y genitales ambiguos (figuras 2, 3, 4, 5), por lo que se sugirió el estudio de cariotipo fetal mediante cordocentesis diagnóstica, la cual reveló cariotipo normal (46 XY). A las 38 semanas, fue hospi-

FIGURA 1. GENEALOGÍA: NO SE EVIDENCIAN ANTECEDENTES DE MALFORMACIONES EN LA FAMILIA, SALVO ÓBITO FETAL EN COMPROMISO ANTERIOR.

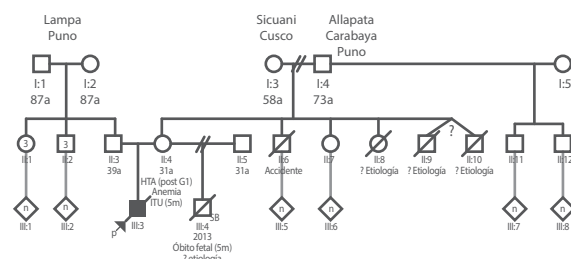




FIGURA 2. CRÁNEO EN TRÉBOL.

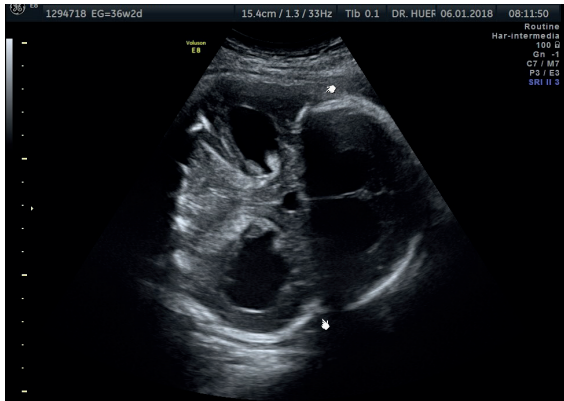


FIGURA 5. GENITALES AMBIGUOS.

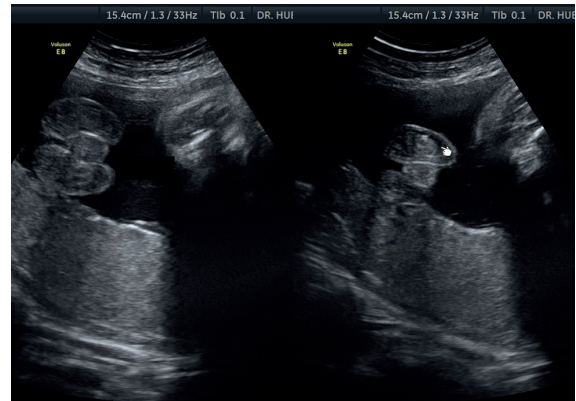


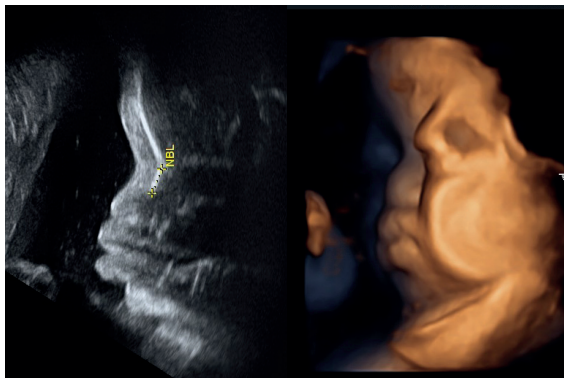
FIGURA 3. CARA FETAL AL ULTRASONIDO 3D.



FIGURA 6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL NEONATO.



FIGURA 4. ABOMBAMIENTO FRONTAL Y APLANAMIENTO NASAL.



talizada para culminar la gestación por cesárea, siendo el producto un recién nacido varón que fue hospitalizado en la unidad de cuidados intermedios neonatales del INMP, para estudio, soporte y tratamientos, hasta que falleció a los 8 días de edad, por falla respiratoria progresiva. No se realizó la necropsia porque no fue autorizada por los padres.

El examen físico al nacer (figura 6) reveló a un neonato varón con peso de 3 660 g (percentil 86), talla 49,5 cm (percentil 54), perímetro cefá-

lico 37 cm (percentil 98), Apgar 7 al minuto y 8 a los 5 minutos. Facies dismórfica, con cráneo en forma de trébol, edema de cuero cabelludo, cara redonda, frente prominente y abombada, fontanela anterior amplia abombada no pulsátil, diástasis de suturas, hipoplasia de arcos superciliares, cejas escasas, exoftalmos, ptosis palpebral derecha, edema conjuntival y palpebral bilateral, hipertelorismo, pliegues epicánticos prominentes, hipoplasia mediofacial, puente nasal grueso y plano, narinas antevertidas, fosa nasal izquierda no permeable, orejas de implantación baja y rotadas posteriormente, pliegue naso labial (philtrum) corto y plano, boca peque-



ña, labios aplanados, paladar ojival. Cuello corto, tórax angosto, hipertelorismo, extremidades en semiextensión, hipertonía apendicular, reflejos osteotendinosos patelar y bicipital disminuidos (2+/4+), reflejos de prensión palmar y plantar sostenidos. Los genitales fueron descritos como masculinos, sin ambigüedad.

## DISCUSIÓN

El hallazgo sonográfico prenatal de cráneo en trébol es un signo frecuente en el síndrome de Pfeiffer tipo 2 y se asocia a otras causas de craneosinostosis aisladas o sindrómicas (tabla 1), como displasia tanatofórica (~40%), síndrome Pfeiffer (~15%), síndrome Crouzon (~7%), síndrome Apert (~4%), síndrome Carpenter (~2%), ban-

das amnióticas (~2%), y casos aislados u otros síndromes (~20%)<sup>(9,10,12,16)</sup>. El cráneo en trébol es causado por la fusión prematura de todas las suturas, excepto la metópica y escamosa, produciendo abombamiento frontal y temporales<sup>(15)</sup>.

El síndrome de Pfeiffer (MIM 101600) es un trastorno autosómico dominante que se estima afecta a 1 de 100 000 individuos, caracterizado por craneosinostosis asociada a otras malformaciones (tabla 2) evidenciables mediante ultrasonografía. En nuestro paciente se encontraron, además del cráneo en trébol, ventriculomegalia severa, frente abombada, ojos protruidos, hipoplasia mediofacial, fémur y húmero cortos, falanges amplias, superpuestas y desviadas radialmente, así como genitales ambiguos. El examen clínico posnatal confirmó los hallazgos prenatales, así como ptosis palpebral derecha, edema conjuntival y palpebral bilateral, hipertelorismo, pliegues epicánticos prominentes, orejas de implantación baja y rotadas posteriormente, puente nasal grueso y plano, narinas antevertidas, entre otras características, las cuales coinciden con descripciones de otros autores<sup>(9,12,17-20)</sup>.

La etiología se debe a mutaciones en los genes de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, *fibroblast growth factor receptor*), tipo 1 (FGFR1, 8p11.23-p11.2) y tipo 2 (FGFR2, 10q25.3-q26). En el síndrome de Pfeiffer tipo

TABLA 1. CONDICIONES QUE INCLUYEN COMO CARACTERÍSTICA CLÍNICA A CRÁNEO EN TRÉBOL.

Condiciones con cráneo en trébol	OMIM	Patrón	Genes
Síndrome de Pfeiffer	101600	AD	FGFR1/2
Displasia campomélica	211990	AD	SOX9
Síndrome de Crouzon	612247	AD	FGFR2
Síndrome de Beare-Stevenson	123790	AD	FGFR2
Síndrome de Apert	101200	AD	FGFR2
Enanismo osteoglofónico con craneosinostosis	166250	AD	FGFR1
Síndrome Shprintzen-Goldberg	182212	AD	SKI
Síndrome de Muller-Warman	604757	AD	MSX2
Displasia tanatofórica tipo 1	187600	AD	FGFR3
Displasia tanatofórica tipo 2	187601	AD	FGFR3
Displasia ósea grácil	602361	AD	FAM111A
Cabeza en trébol aislada	148800	AD/ esporádico	Desconocido
Displasia ósea micromélica	156830	AD/AR	Desconocido
Síndrome de Antley-Bixler	201750	AR	POR, FGFR2
Síndrome de Carpenter	201000	AR	RAB23
Síndrome COH	216550	AR	VPS13B
Síndrome de Beemer-Langer	269860	AR	Desconocido
Síndrome de Raine	259775	AR	FAM20C
Síndrome de Cumming	211890	AR	Desconocido
Displasia craneoectodermal	613610	AR	WDR35
Síndrome de múltiples anomalías congénitas	607161	Incierto	Desconocido
Síndrome de bandas amnióticas	217101	Incierto	Desconocido
Síndrome de Eaton-Bracero	-	Incierto	Desconocido
Síndrome Say-Poznanski	-	Incierto	Desconocido
Síndrome trisomía 13q parcial	-	Cromosómico	NA
Síndrome trisomía 15q parcial	-	Cromosómico	NA

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; NA: no aplica.

TABLA 2. HALLAZGOS ECOGRÁFICOS FRECUENTEMENTE ENCONTRADOS EN EL SÍNDROME DE PFEIFFER.

	Sinopsis clínica	Prevalencia (%)
Cráneo	Cabeza en trébol	55,6
	Braquicefalia	16,7
	Acrocefalia	16,7
	Cierre de suturas sagitales y coronales	38,9
	Hipoplasia medio facial	-
Cara	Puente nasal aplanado	50
	Frente abombada	22,2
	Hiptelorismo	44,4
Manos y pies	Proptosis	44,4
	Dedo gordo del pie engrosado	33,3
	Dedos grandes desviados de los otros dedos	38,9
	Polihidramnios	5,55
Otras	Ventriculomegalia	27,7
	Anomalías cardíacas	5,55
	Anomalías esqueléticas	16,6
	Arteria umbilical única	11,1

Adaptado de Giancotti y col. (2017)



2, el 100% de los casos se debe a mutaciones en FGFR2<sup>(21)</sup>. Este gen codifica para la proteína FGFR2 (Uniprot P21802), una tirosinaquinasa que actúa como receptor de superficie celular para el factor de crecimiento fibroblástico (FGF, *fibroblast growth factor*). La unión al ligando conlleva a la activación de muchas cascadas de señalización que intervienen regulando múltiples procesos, como proliferación, diferenciación, migración y apoptosis celular, así como en la regulación del desarrollo embrionario, función trofoblástica, desarrollo de yemas de extremidades, morfogénesis pulmonar, osteogénesis y desarrollo cutáneo. Las mutaciones en este gen conllevan a la activación constitutiva de la quinasa o al daño en la maduración normal de la proteína; de otro lado, la internalización y degradación conllevan a una señalización aberrante<sup>(22-26)</sup>. En consecuencia, provocan la maduración temprana de las células óseas durante el desarrollo prenatal y la fusión prematura de los huesos del cráneo, manos y pies<sup>(15,19)</sup>.

El diagnóstico prenatal de este síndrome es poco frecuente, existiendo solo 18 casos reportados a nivel mundial hasta al año 2016<sup>(10)</sup>. La edad gestacional promedio de sospecha fue 27 semanas (IC 20 a 38 semanas). En el caso presentado, fue diagnosticado en la 36ª semana, en su primer control en nuestro nosocomio (INMP). Previamente, solo evidenciaron ventriculomegalia en controles de otras sedes hospitalarias, revelando falencias en el entrenamiento de profesionales que realizan ultrasonido fetal, no pudiendo reconocer malformaciones fetales evidentes como cráneo en trébol y otras mencionadas.

En el prenatal, la resonancia magnética durante el segundo trimestre<sup>(27)</sup> y ultrasonido 3D permiten mejor visualización de las suturas craneales fusionadas y las características anormales de la cara y dedos de manos y pies fetales<sup>(12,28)</sup>. Para confirmar el diagnóstico, se realiza el secuenciamiento exómico de FGFR2, que detecta hasta 90% de las variantes patogénicas y, de no identificarse, considerar el análisis de FGFR1<sup>(29,30)</sup>. El diagnóstico posnatal es clínico y, de no contar con estudio molecular, se debe realizar estudios de imágenes como rayos X y tomografía con reconstrucción 3D, que permitirán evidenciar la craneosinostosis y otras alteraciones esqueléticas. Lamentablemente, debido a la condición crítica del recién nacido y su corto periodo de vida, no se realizaron los estudios de imágenes esperados<sup>(19)</sup>.

Se recomienda el parto por vía vaginal, excepto interurrencias como macrocefalia (DBP > 99 mm) y abombamiento frontal significativas, como en el presente caso. No existe tratamiento específico, siendo necesario el manejo multidisciplinario clínico-quirúrgico especializado, cuyo objetivo es la corrección de las malformaciones<sup>(19,21)</sup>. A pesar de ello, el pronóstico en este tipo de síndrome de Pfeiffer es malo, siendo de capital importancia el diagnóstico prenatal para el adecuado asesoramiento genético familiar<sup>(19)</sup>. En nuestro caso, la madre del paciente fue derivada tardíamente para evaluación fetal, retrasando el diagnóstico, alternativas de manejo y expectativas de la familia. El paciente falleció a los 8 días de vida, por distrés respiratorio progresivo.

Los casos de síndrome de Pfeiffer tipo 2 se ocasionan por variantes de *novo*, en la gran mayoría de casos, por lo que de confirmarse el diagnóstico molecular y con padres no afectados, el riesgo de recurrencia es bajo (~0%), salvo mosaicismo gonadal parental. De otro lado, en la mayoría de casos la letalidad perinatal es 100%, y por ende el riesgo de heredar a la descendencia es nulo, a pesar de tener patrón de herencia autosómico dominante, cuyo riesgo teórico es 50%<sup>(11,21,31)</sup>.

En conclusión, se comunica el primer caso de síndrome de Pfeiffer tipo 2 diagnosticado prenatalmente mediante ultrasonografía en el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) de Lima, Perú, resaltando su baja prevalencia y pronóstico perinatal letal. Es necesario implementar un sistema de diagnóstico prenatal que facilite el acceso oportuno a pruebas genéticas moleculares de confirmación diagnóstica, para brindar el asesoramiento genético correcto y preciso, así como alternativas terapéuticas pertinentes, lo que a largo plazo disminuirá los costos económicos y sociales para el sistema de salud.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zollino M, Lattante S, Orteschi D, Frangella S, Doronzio PN, Contaldo I, et al. Syndromic craniosynostosis can define new candidate genes for suture development or result from the non-specific effects of pleiotropic genes: Rasopathies and chromatinopathies as examples. *Front Neurosci*. 2017 Oct 18;11:587. doi: 10.3389/fnins.2017.00587.
2. Derderian C, Seaward J. Syndromic craniosynostosis. *Semin Plast Surg*. 2012;26(2):64-75. doi: 10.1055/s-0032-1320064.
3. Puente-Espel J, Ríos-Lara y Lopez RL, Moreno-Álvarez MC, Morel-Fuentes EJJ. Craniosynostosis: A multidisciplinary approach based on medical, social and demographic factors in a developing country. *Rev Med Hosp Gen México*.



- 2016;79(4):230-9.
4. Tirado Pérez IS, Sequeda Monterroza JF, Zarate Vergara AC. Craneosinosis: Revisión de literatura. *Univ Salud*. 2016;18(1):182.
  5. Bonaventure J, El Ghouzi V. Molecular and cellular bases of syndromic craniosynostoses. *Expert Rev Mol Med*. 2003;5(4):1-17.
  6. Vlad Ciurea A, Toader C. Genetics of craniosynostosis: review of the literature. *J Med Life*. 2009;2(1):5-17.
  7. Pfeiffer R. Dominant Erbliche Akrocephalosyndaktylie. *Eur J Ped*. 1964;90:301-20.
  8. Cohen MM. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genetics*. 1993;45(3):300-7.
  9. Gorincour G, Rypens F, Grignon A, Garel L, Bortoluzzi P, Oligny L, et al. Prenatal diagnosis of cloverleaf skull: watch the hands! *Fetal Diagn Ther*. 2005;20(4):296-300.
  10. Giancotti A, D'Ambrosio V, Marchionni E, Squarcella A, Aliberti C, La Torre RL, et al. Pfeiffer syndrome: literature review of prenatal sonographic findings and genetic diagnosis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Sep;30(18):2225-31. doi: 10.1080/14767058.2016.1243099.
  11. Vogels A, Fryns J-P. Pfeiffer syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006;1:19.
  12. Benacerraf BR, Spiro R, Mitchell AG. Using three-dimensional ultrasound to detect craniosynostosis in a fetus with Pfeiffer syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16(4):391-4.
  13. Bernstein PS, Gross SJ, Cohen DJ, Tiller GR, Shanske AL, Bombard AT, et al. Prenatal diagnosis of type 2 Pfeiffer syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8(6):425-8.
  14. Delahaye S, Bernard JP, Rénier D, Ville Y. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis: Fetal craniosynostosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):347-53.
  15. Roldán-Arce J, Villarroel-Cortés C. Síndrome de Pfeiffer tipo 2. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex*. 2013;34(1):43-7.
  16. Tubbs RS, Sharma A, Griessenauer C, Loukas M, Shoja MM, Watanabe K, et al. Kleeblattschädel skull: a review of its history, diagnosis, associations, and treatment. *Childs Nerv Syst*. 2013;29(5):745-8.
  17. Manjila S, Chim H, Eisele S, Chowdhry SA, Gosain AK, Cohen AR. History of the Kleeblattschädel deformity: origin of concepts and evolution of management in the past 50 years. *Neurosurg Focus*. 2010 Dec;29(6):E7. doi: 10.3171/2010.9.FOCUS10212.
  18. Hill LM, Grzybek PC. Sonographic findings with Pfeiffer syndrome. *Prenat Diagn*. 1994;14(1):47-9.
  19. Ben Hamouda H, Tlili Y, Ghanmi S, Soua H, Jerbi S, Souissi MM, et al. Pfeiffer syndrome type II discovered perinatally: Report of an observation and review of the literature. *Diagn Interv Imaging*. 2012 Oct;93(10):785-9. doi: 10.1016/j.diii.2012.06.002.
  20. Chen C-P, Huang H-K, Liu Y-P, Chern S-R, Su J-W, Wang W. Pfeiffer syndrome with FGFR2 W290C mutation perinatally presenting extreme proptosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;52(4):607-10. doi: 10.1016/j.tjog.2013.10.031.
  21. Robin NH, Falk MJ, Haldeman-Englert CR. FGFR-related craniosynostosis syndromes. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
  22. Ornitz DM, Xu J, Colvin JS, McEwen DG, MacArthur CA, Coulier F, et al. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem*. 1996;271(25):15292-7.
  23. Zhang R, Zhang H-F, Han J-S, Han S-P. Genes related to oxytocin and arginine-vasopressin pathways: Associations with autism spectrum disorders. *Neurosci Bull*. 2017 Apr;33(2):238-246. doi: 10.1007/s12264-017-0120-7.
  24. Citores L, Bai L, Sørensen V, Olsnes S. Fibroblast growth factor receptor-induced phosphorylation of STAT1 at the Golgi apparatus without translocation to the nucleus. *J Cell Physiol*. 2007;212(1):148-56.
  25. Katoh M. FGFR2 abnormalities underlie a spectrum of bone, skin, and cancer pathologies. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug;129(8):1861-7. doi: 10.1038/jid.2009.97.
  26. Belov AA, Mohammadi M. Molecular mechanisms of fibroblast growth factor signaling in physiology and pathology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Jun 1;5(6). pii: a015958. doi: 10.1101/cshperspect.a015958.
  27. Rubio EI, Blask A, Bulas DI. Ultrasound and MR imaging findings in prenatal diagnosis of craniosynostosis syndromes. *Pediatr Radiol*. 2016 May;46(5):709-18. doi: 10.1007/s00247-016-3550-x.
  28. Blaumeiser B, Loquet P, Wuyts W, Nöthen MM. Prenatal diagnosis of Pfeiffer syndrome type II. *Prenat Diagn*. 2004;24(8):644-6.
  29. Kan S, Elanko N, Johnson D, Cornejo-Roldan L, Cook J, Reich EW, et al. Genomic screening of fibroblast growth-factor receptor 2 reveals a wide spectrum of mutations in patients with syndromic craniosynostosis. *Am J Hum Genet*. 2002;70(2):472-86.
  30. Passos-Bueno MR, Serti Eacute AEAL, Jehée FS, Fanganiello R, Yeh E. Genetics of craniosynostosis: genes, syndromes, mutations and genotype-phenotype correlations. *Front Oral Biol*. 2008;12:107-43.
  31. Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, et al. Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet*. 2000;66(3):768-77.
  32. Hamm A, Robin N. ORPHA:93259. Síndrome de Pfeiffer tipo 2 Actualización Oct/2014. [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=93259](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=93259).