

Síndromes de Apert y Pfeiffer 2: Una aproximación diagnóstica

Daniel Echeverri MD,¹ Harry Pachajoa MD,¹ Wilmar Saldarriaga MD,¹ Carolina Isaza MD Msc¹

¹ Facultad de Salud, Universidad del Valle. Grupo de Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología (MACOS)

Resumen

Los síndromes de Apert y Pfeiffer tipo 2 son enfermedades genéticas de baja prevalencia, producidas por una mutación en genes que codifican los receptores del factor de crecimiento fibroblástico. Se caracterizan por presentar craneosinostosis coronal y sindactilia. Clínicamente se diferencian por retardo mental moderado a severo, polidactilia y pobre pronóstico, típicos del síndrome de Pfeiffer tipo 2, mientras que en el síndrome de Apert el retardo mental es leve y ocasional, no hay polidactilia y el pronóstico es mejor. Diferenciar clínicamente estos dos síndromes no es fácil. Se presenta un caso de síndrome de Apert y otro de Síndrome de Pfeiffer tipo 2, cada uno con características clínicas típicas. Además, se hace una revisión de la fisiopatología y de las características fenotípicas de estos dos síndromes.

Palabras clave: Apert, Acrocefalosindactilia, ACS1, Cefalodactilia, Vogt, ACS5 Noak, Pfeiffer, FGFR2.

Abstract

Apert and Pfeiffer type 2 syndromes are low-prevalence genetic anomalies produced by a mutation in genes that codify the receptors of the fibroblastic growth factor. They are characteristic in presenting coronal craniosynostosis and syndactyly. Clinically, they are differentiated by moderate to severe mental retardation, polydactyly, and poor prognosis, typical of the Pfeiffer-type 2 syndrome; while in Apert's syndrome mental retardation is mild and occasional, there is no polydactyly and has a better prognosis. It is not easy to differentiate clinically these two syndromes. We report a case of Apert syndrome and a case of Pfeiffer-type 2 syndrome, each with typical clinical characteristics. Furthermore, a review on the physiopathology and the phenotypical characteristics of these two syndromes, is performed.

Key words: Apert, Acrocephalosyndactyly type 1, ACS1, Vogt, Cephalodactyly, ACS5 Noak, Pfeiffer, FGFR2.

Introducción

El síndrome de Apert y el síndrome de Pfeiffer son síndromes de muy baja prevalencia 1 en 160,000 y 1 en 100,000 respectivamente. Tienen en común craneosinostosis coronal, hipoplasia del tercio medio de la cara y sindactilia simétrica.^{1,2} Además tienen una alteración en un gen común.¹⁻³ Al ser enfermedades de un origen genético con expresividad variable y tener características comunes, el diferenciar entre estos dos síndromes es clínicamente difícil y se hace a través de características fenotípicas sutiles o se necesitan pruebas de genética molecular. En cuanto a los hallazgos clínicos en estos dos síndromes, la característica más llamativa es la craneosinostosis coronal que puede variar en su severidad. La forma resultante del cráneo depende de la velocidad y orden de progresión del cierre de las suturas involucradas (plagiocefalia, escafocefalia, braquicefalia, turricefalia y trigonocefalia).⁴ Por lo anterior, en ocasiones es difícil hacer el diagnóstico al nacimiento, ya que las alteraciones secundarias se hacen más evidentes conforme avanza el crecimiento.³

Aquí reportamos un caso de síndrome de Pfeiffer y un caso de síndrome de Apert, que se presentaron con una expresión fenotípica típica. Además se hace una revisión de la literatura sobre la fisiopatología y la diferenciación clínica entre estos dos síndromes.

Reporte de caso Síndrome de Pfeiffer tipo 2

Recién nacido (RN) de sexo masculino, producto de embarazo de madre de 26 años G2P2, con 39

semanas. Realizó 8 controles prenatales (de la semana 15 a 37 de gestación), con 5 ecografías; la última de ellas en la semana 37 reportó: agenesia de puente nasal, micrognatia, macroglosia, orejas de implantación baja, proptosis ocular bilateral, cráneo en forma de “trébol,” cifosis lumbosacra, quiste intra-abdominal central tabicado por debajo del hígado, pie en sandalia; con una impresión diagnóstica de displasia ósea tanatofórica. No se encontraron antecedentes de importancia en el embarazo.

En el Hospital Universitario del Valle (HUV), Cali-Colombia se realizó cesárea por presentación podálica. Se obtuvo un RN masculino de 3,843 gr y una talla de 51 cm.

El paciente fue valorado por el servicio de Dismorfología de la Universidad del Valle. Se observó craneosinostosis severa de la sutura coronal, dando una forma de trébol al cráneo, exoftalmos marcado, hipertelorismo ocular (distancia intercantal interna: 3.0 cm y distancia intercantal externa: 8.5 cm, medidas por encima del percentil 95), orejas de implantación baja, paladar ojival, primer dedo en abducción, sindactilia simétrica de 3 y 4 dedos, cifosis lumbosacra, hipospadias, criptorquidia bilateral, con gónadas palpables en canal inguinal, micropene, ano imperforado y sindactilia simétrica en todos los artejos. El paciente falleció 2 días más tarde en la unidad de cuidado intensivo de recién nacidos del HUV. Se hizo el diagnóstico de síndrome de Pfeiffer tipo 2.



Foto 1: Paciente con síndrome de Pfeiffer tipo 2, se observa craneosinostosis trilobulada severa, exoftalmos marcado, estrabismo, hipertelorismo, orejas de implantación baja y micrognatia.



Foto 2: Pie de paciente con síndrome de Pfeiffer, se puede observar ensanchamiento del primer artejo, sindactilia completa entre el segundo y tercer artejo y parcial entre los otros artejos.

Reporte de caso Síndrome de Apert

Paciente de sexo masculino, de 4 meses de edad quien consultó al servicio de Dismorfología de la Universidad del Valle en el HUV remitido por craneosinostosis, hijo de madre de 34 años, G4P4, quien realizó 6 controles prenatales, con 4 ecografías que no sugerían malformaciones congénitas; se le atendió parto vaginal a las 40 semanas en institución de salud. Al nacimiento se encontró peso de 4,020 gr, talla de 51 cm.

En la valoración se encontró craneosinostosis severa de la sutura coronal, cabeza en trébol, turricefalia, exoftalmos leve, hipertelorismo ocular (distancia intercantal interna: 2.9 cm y distancia intercantal externa: 8.5 cm, medidas por encima del percentil 95), hipoplasia del tercio medio de la cara, orejas de implantación baja, paladar ojival, labio superior delgado, filtrum largo, cuello corto, hipertelorismo mamario, sindactilia simétrica que comprometía todos los dedos excepto el quinto, éste además era notablemente ancho con sindactilia simétrica que comprometía todos los artejos. Se hizo el diagnóstico de síndrome de Apert.



Foto 3: Paciente con síndrome de Apert donde se observa frente amplia, hipoplasia del tercio medio de la cara, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, y sindactilia completa y simétrica de manos y pies.



Foto 4: Paciente con síndrome de Apert donde se observa turricefalia, occipucio plano, hipoplasia del tercio medio de la cara, exoftalmos, cara plana y micrognatia, hallazgos relacionados con craneosinostosis coronal.

Discusión

Las primeras descripciones del síndrome de Apert se realizaron por Baumgartner en 1842. Posteriormente aparecieron informes de esta condición por parte de Wheaton en 1894; pero fue sólo hasta 1906 cuando el médico Eugene Apert realizó una descripción detallada de nueve casos con esta patología; razón por la cual lleva su nombre. Posteriormente se realizó una publicación extensa de este síndrome con una descripción de 150 casos por Blank en 1960.¹ El síndrome de Apert se caracteriza por presentar craneosinostosis (principalmente coronal), hipoplasia del tercio medio de la cara y sindactilia simétrica⁴; se han reportado además braquidactilia, fusión de articulaciones, huesos largos acortados,⁵ fusión cervical,⁶ deficiencia mental variable,⁷ estrabismo, paladar hendido, úvula bífida y acné severo.⁸⁻⁹ La herencia es autosómica dominante.

La primera descripción del síndrome de Pfeiffer fue en 1964 cuando el médico Rudolf Arthur Pfeiffer encontró 8 pacientes afectados en una misma familia; estos pacientes presentaban pulgares anchos, artejos grandes, fusión de la falange proximal y la distal del pulgar, polidactilia, craneosinostosis bicoronal, tercio medio facial hipoplásico, sindactilia simétrica, retardo mental variable, proptosis y otras alteraciones oculares importantes.²³ El tipo de herencia de esta patología es autosómica dominante. Esta entidad se clasifica en 3 subtipos según la severidad de su fenotipo: el síndrome de Pfeiffer clásico o tipo I, donde encontramos un fenotipo sutil, con un neurodesarrollo adecuado y un desempeño social aceptable; el tipo II presenta craneosinostosis severa (cráneo en trébol), retardo mental, alteraciones de los miembros, y la tipo III que es muy similar a la tipo II pero a diferencia de ésta, no presenta la craneosinostosis en trébol; la tipo II y III presentan un pronóstico pobre.

Los síndromes de Pfeiffer y Apert se encuentran vinculados genéticamente por presentar defectos en los genes que codifican los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGFRs). La familia génica de los FGFRs está compuesta por cuatro integrantes. El gen del FGFR1 está ubicado en el cromosoma 8, el del FGFR2 en el 10, FGFR3 en el 4 y FGFR4 en el cromosoma 5.¹⁰ Los diferentes FGFRs tienen una estructura proteica similar que consiste en diferentes áreas conocidas como dominios (Igl, IgII y Ig III); una de ellas se ubica sobre la superficie exterior de la membrana celular y los otros dos dominios, que son de la familia tirosina kinasa, están asentados en la superficie citoplasmática de la membrana celular.¹¹ La cascada de acciones de los FGFRs se ha relacionado con diversos procesos celulares, entre ellos: mitogénesis, diferenciación, apoptosis y migración.⁴ La función de los FGFRs, se lleva a cabo, principalmente cuando se relacionan con algún integrante de la familia proteica de los factores de crecimiento fibroblástico (FGFs), produciendo una trans-autofosforilación de la tirosina kinasa intracelular. Esta catálisis enzimática activa una secuencia de eventos que regulan la velocidad de cierre de las suturas

craneales. Los genes que codifican para los FGFs son un grupo que está conformado por al menos 22 integrantes.¹²

El FGFR1 es una proteína de 822 aminoácidos, codificado por un gen con 19 exones.¹³ En este gen se ha identificado una sola mutación en al menos trece pacientes que presentan un cuadro clínico de síndrome de Pfeiffer^{10,14,15} La mutación se encuentra en el codón 252, con el cambio de una base consistente en CCT a CGT lo que produce que la proteína tenga el aminoácido sergina en lugar de aminoácido prolina,¹⁶ aumentando su avidéz por el FGF1 y aumentando la velocidad del cierre de las suturas craneales.

En el síndrome de Apert se han identificado mutaciones en el gen del FGFR2 de sentido erróneo no conservativas como sustituciones de citosina por guanina produciendo un cambio del aminoácido serina por triptófano (s252w; c934g) o de prolina por arginina (s252w; c934g).¹⁸ Estas dos mutaciones son responsables del 99.2% de los casos de síndrome de Apert. Las dos mutaciones involucran cambios en aminoácidos adyacentes a la región de unión del receptor. Este cambio produce al igual que las mutaciones descritas en el gen del FGFR1 una mayor avidéz por las proteínas que lo estimulan. Produciendo así las señales moleculares responsables de cierre prematuro de las suturas craneales, mecanismo también relacionado con la presencia de sindactilia.

Otras mutaciones encontradas en el gen que codifica el FGFR2 se han relacionado en pacientes con síndromes de Crouzon, Apert y en algunos casos Pfeiffer.¹⁷ Este gen también está asociado al desarrollo de la cámara anterior del ojo y la mutación de Ser351Cys está relacionada a craneosinostosis y alteraciones oculares además, de un fenotipo más severo y un peor pronóstico como en el síndrome Pfeiffer tipo 2 y 3.²⁴ Se ha asociado a la mutación s252w la edad paterna avanzada.^{19,20,21,22}

El diagnóstico diferencial entre los síndromes de Pfeiffer y Apert es difícil; ya que comparten manifestaciones clínicas como: craneosinostosis coronal y sindactilia simétrica, alteraciones de la vía aérea que se relacionan directamente con el grado de hipoplasia del tercio medio facial siendo la causa principal de morbilidad y mortalidad en estos síndromes. También comparten generalmente el mismo gen afectado (que codifica el FGFR2), aunque con mutaciones diferentes; otros diagnósticos diferenciales son el síndrome de Saethre-Chotzen y el síndrome de Jackson-Weiss ya que ambos presentan craneosinostosis de expresividad variable y alteraciones en las extremidades.²⁴

Las principales diferencias clínicas entre los dos síndromes se encuentran el retardo mental moderado a severo, polidactilia, peor pronóstico, craneosinostosis severa, típicos del síndrome de Pfeiffer tipo 2, mientras que en el síndrome de Apert el retardo mental es leve y ocasional, fusión vertebral cervical frecuente, el pronóstico es mejor cuando se da el tratamiento adecuado y no hay polidactilia (tabla 1). Las intervenciones quirúrgicas que se realizan en estos pacientes son básicamente descompresión cerebral, remodelación craneal, de las cuencas orbitarias y aseguramiento de la vía aérea lo cual puede mejorar enormemente el pronóstico final del paciente, además de un manejo multidisciplinario.

El diagnóstico prenatal de estos síndromes se puede realizar con ecografía obstétrica tridimensional; aunque la detección del mismo depende en gran medida de la experiencia del ecografista.

Referencias

1. Mantilla C, Arnaud JM, Diaz-Rodriguez M, Barros-Nunez P. Apert syndrome with preaxial polydactyly showing the typical mutation Ser252Trp in the FGFR2 gene. *Genet. Counsel* 2005; 16: 403-406.
2. Blank CE. Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly): observations on a British series of thirty-nine cases. *Ann Hum Genet* 1960; 24: 151-164,.
3. Roberts KB, Hall JG. Apert's acrocephalosyndactyly in mother and daughter: cleft palate in the mother. *Birth Defects. Orig. Art.* 1971; Ser. VII : 262-264.
4. Apert ME. De l'acrocephalosyndactylie. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1906; 23: 1310-1330.
5. Upton J. Classification and pathologic anatomy of limb anomalies. *Clin. Plast Surg* 1991; 18: 321-355.
6. Kreiborg A, Barr M Jr, Cohen MM Jr. Cervical spine in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 43: 704-708.
7. Patton MA, Goodship J, Hayward R, Lansdown R. Intellectual development in Apert's syndrome: a long

term follow up of 29 patients. *J Med Genet* 1988; 25: 164-167,.

8. Khong JJ, Anderson P, Gray TL, Hammerton M, Selva D, David D. Ophthalmic findings in Apert syndrome prior to craniofacial surgery. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 328-330.

9. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Cutaneous manifestations of Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 58: 94-96.

10. Muenke M, Wilkie AO. Craniosynostosis syndromes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Kinzler K, Vogelstein B, (eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 6117-46.

11. Jockin YM, Katowitz JA, Fries PD, Hertle RW. Congenital craniofacial deformities: ophthalmologic considerations. In: Katowitz JA, (eds.). *Pediatric oculoplastic surgery*. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 533-58.

12. Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 655-9.

13. Cohen MM Jr, Kreiborg S. A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25: 45-53.

14. Cohen MM, Kreiborg S. An updated pediatric perspective on the Apert syndrome. *Am J Dis Child* 1993; 147:989.

15. Buncic JR. Ocular aspects of Apert syndrome. *Clin Plast Surg* 1991; 18: 315-9.

16. Ueek B, Le B, Goodman S, Rich L, Wheatley M. Corneal ulcers in patients with Apert syndrome. *J Craniofac Surg* 2001; 12: 134-5.

17. Carr M, Posnick JC, Pron G, Armstrong D. Cranio-orbitalzygomatic measurements from standard CT scans in unoperated Crouzon and Apert infants: comparison with normal controls. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29:129-36.

18. Cuttoner JM, Brazis PT, Miller MT, Folk ER. Absence of the superior rectus muscle in Apert syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979; 16: 349-54

19. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1995; 9:165-72.

20. Lomri A, Lemonnier J, Hott M, de Parseval N, Lajeunie E, Munich A. Increased calvaria cell differentiation and bone matrix formation induced by fibroblast growth factor receptor 2 mutations in Apert syndrome. *J Clin Invest* 1998; 101:1310-7.

21. Oldridge M, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Iseki S, Morriss-Kay GM, Twigg SR, et al. De novo allelic insertions in FGFR2 identify a distinct pathological basis for Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 64:446-61.

22. Gorlin RJ, Cohen M, Levin LS. *Syndromes of the head and the neck*. Oxford University Press 3^o (eds.). 1990- USA- Cap. 14- 15

23. Miller MT. Ocular abnormalities in craniofacial malformations. *Int Ophthalmol Clin* 1984; 24:143-63.

24. Taybi H, Lachman RS. *Radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias*. 4^o Edición Editorial Mosby. 1996; USA Pag. 25-27.

25. Temtamy S, McKusick VA. Synopsis of hand malformations with particular emphasis on genetic factors. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* V(3): 1969; 125-184.