

Síndrome de Apert, una aproximación para un diagnóstico clínico. Reporte de caso

Apert syndrome, an approach to a clinical diagnosis. Case report

Diana Ramírez ¹, Wilmar Saldarriaga ²,
Harry Pachajoa ², Carolina Isaza ³.

Resumen

Introducción: El síndrome de Apert, o acrocefalosindactilia tipo I, es un síndrome caracterizado por craneosinostosis, acompañada de sindactilia simétrica en las cuatro extremidades, alteraciones maxilofaciales, cutáneas y retardo mental variable. Este síndrome se debe a una mutación en el gen del receptor 2 del factor del crecimiento fibroblástico (FGFR2), el cual se expresa de manera autosómica dominante (AD)

Caso clínico: Se presenta caso de recién nacido femenino, de 36 semanas de edad gestacional, con las características fenotípicas clásicas de este síndrome como la acrocefalia y la sindactilia en manos y pies.

Discusión: El síndrome de Apert hace parte de lo que hoy se denomina un espectro de enfermedades causadas por la mutación en el gen FGFR2 que se caracterizan por anomalías en el cráneo y las extremidades. Este gen es necesario para la osificación normal y también está implicado en la diferenciación neural. Sus mutaciones producen un receptor anormal que funciona aun sin la unión de su ligando "ganancia de función", lo que se traduce en una osificación temprana de los huesos, en grados variables, dependiendo del sitio exacto de la mutación.

Palabras clave: Acrocefalosindactilia, ACS, FGFR2

Fecha de recepción: 9 de octubre de 2009
Fecha de aceptación: 10 de diciembre de 2009

¹ Estudiante de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

² Profesor Asistente, Departamento de Morfología, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

³ Profesora Titular, Departamento de Morfología, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

Grupo de Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología (MACOS).

Correspondencia: Calle 4 B # 36-00, Edificio 116, laboratorio de Citogenética. Universidad del Valle. Cali, Valle del Cauca.

Abstract

Introduction: Apert's syndrome or acrocefalosindactyly tipe I, is a syndrome characterized by craniosynostosis, symmetric syndactyly in hands and feet's, maxillofacial and cutaneous disorders, and variable mental retardation. This syndrome is due to a mutation in the gene that encode the fibroblast growth factor Receptor 2 (FGFR2), which has an autosomal dominant inheritance (AD).

Case report: We report a female newborn of 36 weeks gestational age, with the classical phenotypic characteristics of this syndrome, as acrocefalia and syndactyly of hands and feet.

Discussion: Apert's syndrome is part of what today is called a spectrum of disease caused by a mutation in the FGFR2 gene, which is characterized by abnormalities in the skull and extremities. This gene is required for normal ossification and is also involved in neural differentiation. Mutations cause an abnormal receptor that functions even without the binding of its ligand "gain of function", which translates into an early ossification of the bones, in varying degrees, depending on the exact site of the mutation.

Key words: Acrocefalosindactyly, ACS, FGFR2.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Apert (MIM 101200), también llamado acrocefalosindactilia tipo I, es un desorden congénito caracterizado por craneosinostosis coronal, sindactilia simétrica en las cuatro extremidades y malformaciones craneofaciales (1,2).

El patrón de herencia es autosómica dominante y se considera que la mayoría de los casos de esta enfermedad surgen de forma esporádica (3). Se ha demostrado el efecto de la edad paterna avanzada en el desarrollo de la enfermedad, ya que en el 50% de los casos el padre tiene más de 35 años de edad (4). Se ha estimado una prevalencia de 1:160 000 nacimientos, que es mayor en los asiáticos (1) y según la literatura revisada el síndrome de Apert representa cerca del 4.5% de todos los casos de craneosinostosis (5).

Se presenta un caso de síndrome de Apert, que se presentó con una expresión fenotípica

característica (Tabla 1). Además, se hace una revisión de la literatura sobre la fisiopatología y la diferenciación clínica entre síndromes con craneosinostosis.

REPORTE DE CASO SÍNDROME DE APERT:

Recién nacida de sexo femenino, hija de madre de 31 años de edad, G2P2A0 quien realizó 6 controles prenatales y 3 ecografías que no sugerían ningún tipo de malformación congénita; se le atendió parto vaginal a las 36 semanas de gestación en institución de salud. Al nacimiento se encuentra peso de 3100 gr, talla 49 cm. Padres relacionados consanguíneamente (Primos en segundo grado).

En la valoración se encuentra craneosinostosis de la sutura coronal, acrocefalia, exoftalmos leve, hipertelorismo ocular, distancia intercantal interna (DICI): 2.3 (>2DS) cm

y distancia intercantal externa (DICE): 6.5 cm (>2DS), hipoplasia del tercio medio de la cara, orejas de implantación baja, labio superior delgado, filtrum largo, cuello corto, sindactilia simétrica que compromete todos los dedos y todos los artejos (Figura 1 y 2).



Fuente: propia del autor.

Figura 1. Recién nacido con características fenotípicas de síndrome de Apert; nótase la craneosinostosis y la sindactilia en manos.



Fuente: propia del autor.

Figura 2. Sindactilia en pies en recién nacido con características fenotípicas de síndrome de Apert.

Estudios complementarios: Escanografía cerebral que reporta craneosinostosis de la sutura coronal. Ecocardiograma y ecografía renal fue reportada como normal.

DISCUSIÓN

La primera descripción completa de la enfermedad se le atribuye al doctor Eugene Apert en 1906 (2). Las principales manifestaciones clínicas son acrocefalia, hipoplasia del tercio medio facial y sindactilia en manos y pies, con presencia de sinoniquia en las manos donde la severidad de la sindactilia es mayor (1,6). No se han encontrado anomalías viscerales consistentes (1) y a los pacientes se les atribuye retardo mental (Tabla 1) (7).

Tabla 1. Características clínicas del Síndrome de Apert

CARACTERÍSTICA CLÍNICA*	FRECUENCIA
Sindactilia de los 3 dedos centrales (mano)	100%
Hiperhidrosis	100%
Estenosis del foramen yugular	95%
Ventriculomegalia cerebral	76%
Anormalidades en canales semicirculares	70%
Fusión de vértebras cervicales	68%
Estrabismo	60%
Anomalías viscerales	50%
Inteligencia normal o límite	48%
Fusión cervical simple	37%
Fusión cervical múltiple	31%
Retardo mental leve	30%
Ausencia parcial del <i>septum pellucidum</i>	23%
Defectos del cuerpo calloso	23%
Anisometropía	19%
Ausencia de <i>septum pellucidum</i>	17%
Retardo mental moderado	14%
Ambliopía	14%
Hidrocefalia	13%
Queratopatía	8%
Atrofia óptica	8%
Retardo mental severo	7%
Polidactilia postaxial	7%
Herniación crónica de las amígdalas	1.9%

*Modificado de referencia 10.

La etiología de este síndrome es la mutación del gen del Receptor 2 del factor del crecimiento fibroblástico (FGFR2), cuyo *locus* es 10q26. Se han identificado principalmente 2 mutaciones que causan la enfermedad, responsables del 99.2% de los casos de síndrome de Apert. Las dos involucran cambios en aminoácidos adyacentes a la región de unión del receptor. Ambas se manifiestan clínicamente igual, aunque la mutación S252W es más frecuente y se relaciona con paladar hendido y edad paterna avanzada, mientras que la mutación P253R se relaciona con sindactilia más severa en pies (6,8-11). Los hallazgos histológicos demuestran que la mutación en este receptor hace que se aumente el número de células precursoras que entran en la vía osteogénica, que termina con la osificación prematura

de la calvaria, debido a la estimulación del receptor sin la unión de su ligando (8)

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 (12). Los diferentes FGFRs tienen una estructura proteica similar que consiste en tres dominios Ig (IgI, IgII y Ig III), un dominio transmembrana y dos dominios tirosin kinasa (13). La cascada intracelular de los FGFRs se ha relacionado con diversos procesos, entre ellos: mitogénesis, diferenciación, apoptosis y migración (2).

El tratamiento de estos pacientes es multidisciplinario. Se requiere craneotomía, la cual se

Tabla 2. Diagnósticos Diferenciales del Síndrome de Apert.

Síndrome	Gen y Herencia	Características craneofaciales	Características extremidades
Apert	FGFR2 Locus: 10q25-q26 AD	Turribraquicefalia, hipoplasia del tercio medio de moderada a severa.	Sindactilia simétrica (manos y pies), acortamiento rizomelico, anquilosis de codos. No hay polidactilia
Crouzon	FGFR2 (diferentes partes excepto exón B) Locus: 10q25-q26 AD	Craneosinostosis coronal, exoftalmos, hipertelorismo, hipoplasia del tercio medio facial, nariz "en pico", orejas de implantación baja.	Ninguna alteración.
Carpenter	RAB23 Locus: 6p12.1-q12 AD	Craneosinostosis, atrofia óptica, fisuras palpebrales antimongoloides, orejas grandes y de implantación baja.	Anomalías de los dedos de manos y pies: braquidactilia, polidactilia, sindactilia, clinodactilia.
Saethre -Chotzen	TWIST1 (se han registrado algunos con mutación en FGFR2) Locus: 7p AD	Braquicefalia, sinostosis coronal bilateral asimétrica, hipertelorismo, ptosis palpebral, menos frecuentemente hendidura palatina.	Anomalías de los dedos de manos y pies: braquidactilia y sindactilia parcial.
Pfeifer Tipo II	FGFR1 Locus: 8p11.2-p11.1 FGFR2 Locus: 10q26 AD	Craneosinostosis con cráneo en forma de trébol asimetría craneofacial, hipoplasia maxilar, hipertelorismo, ptosis palpebral, estrabismo, paladar ojival.	Pulgares fusionados y anchos, braquidactilia, anquilosis de codos y rodillas, polidactilia.

recomienda antes de cumplir el primer año, para descomprimir el cerebro; en la pubertad se pueden realizar otras cirugías que ayudan a mejorar la apariencia de los pacientes, como el avance del tercio medio facial que mejora el flujo nasal y la cirugía ortognática en la adolescencia que mejora la oclusión dental y la estética del paciente (14).

El diagnóstico diferencial del síndrome de Apert se hace con otros síndromes que presentan craneosinostosis y alteración de las extremidades en grado variable, por lo tanto se consideran síndromes como el Crouzon y Pfeiffer relacionados también con mutaciones en FGFR2 y los síndromes de Saethre Chotzen y Carpenter (Tabla 2).

REFERENCIAS

1. 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.
2. Apert ME. De l'acrocephalosyndactylie. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1906; 23: 1310-1330.
3. Mantilla-Capacho JM, Arnaud L, 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.
4. Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K. Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; 72: 394-398.
5. Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, et al. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet.* 1992; 42: 655-659.
6. 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.
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. Lomri A, Lemonnier J, Hott M, de Par-seval N, Lajeunie E, Munich A, et al. 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.
9. Oldridge M, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Iseki S, Morriss-Kay GM, Twigg SR, et al. De novo alu-element insertions in FGFR2 identify a distinct pathological basis for Apert syndrome. *Am J Hum Genet.* 1999; 64:446-61.
10. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin LS. *Syndromes of the head and the neck.* Oxford University Press 3ª Edición 1990- USA- Cap. 14- 15.
11. Cuttone JM, Brazis PT, Miller MT, Folk ER. Absence of the superior rectus muscle in Apert syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1979; 16:349-54.
12. Muenke M, Wilkie AO. Craniosynostosis syndromes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Kinzler K, Vogelstein B, et al, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill; 2001. p. 6117-46.
13. Jockin YM, Katowitz JA, Fries PD, Hertle RW. Congenital craniofacial deformities: ophthalmologic considerations. In: Katowitz JA, editor. *Pediatric oculoplastic surgery.* New York: Springer-Verlag; 2002. p. 533-58.
14. Carneiro GVS, Farias JG, Santos FAP, Lamberti PL. Apert syndrome: review and report a case. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008; 74(4): 640-640.