



Reporte de Caso

Síndrome de Apert. Reporte de caso

Apert syndrome. Case report

Amary Yumar Díaz^{1*}

Maikel Gómez López¹

Migdiala Soria Díaz¹

Martha Beatriz Sánchez Millian¹

¹Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos de Sancti Spíritus, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: amari.yd@nauta.cu

RESUMEN

Fundamento: El síndrome de Apert consiste en una enfermedad genética con anomalía craneofacial denominada acrocefalosindactilia; produce malformaciones en el cráneo como craneosinostosis, además de alteraciones en cara, manos y pies, puede ser hereditaria, secundaria a mutaciones esporádicas del gen FGFR2 y otros genes. Debido a los programas de pesquiasaje genético el diagnóstico prenatal de este síndrome posibilita el asesoramiento genético y la asistencia médica multidisciplinaria.

Objetivo: Ilustrar la importancia del diagnóstico prenatal del síndrome de Apert como elemento esencial para la atención multidisciplinaria posnatal del futuro niño.

Reporte de caso: Se presenta un neonato de sexo masculino, nacido a las 39 semanas de gestación por parto eutócico, con signos de craneosinostosis y sindactilia en las manos y los pies por lo que se le realizó el diagnóstico posnatal de síndrome de Apert.

Conclusiones: Los pacientes con el síndrome de Apert deben ser diagnosticados oportunamente durante la pesquisa prenatal, considerando el conjunto de sus signos y alteraciones y no como anomalías aisladas, como puede ocurrir de realizarse el diagnóstico en el período posnatal. De efectuarse el diagnóstico prenatal se lograría el tratamiento de forma multidisciplinaria y se podría garantizar al paciente una calidad de vida superior.

DeCS: ACROCEFALOSINDACTILIA; CRANEOSINOSTOSIS; SINDACTILIA.

Palabras clave: Acrocefalosindactilia; acrocefalia; craneosinostosis; sindactilia; síndrome de Apert.

ABSTRACT

Background: Apert syndrome consists of a genetic disease with craniofacial anomaly called acrocephalosyndactyly; it produces malformations in the skull such as craniosynostoses, in addition to alterations in the face, hands and feet, it can be inherited, secondary to sporadic mutations of the FGFR2 gene and some other genes. Due to genetic screening programs, the prenatal diagnosis of this syndrome enables genetic counseling and multidisciplinary medical assistance.

Objective: To illustrate the importance of prenatal diagnosis of Apert syndrome as an essential element for the postnatal multidisciplinary care of the future child.

Case report: A male neonate, born at 39 weeks of gestation by eutocic delivery, with signs of craniosynostoses and syndactyly on the hands and feet, so he was made the postnatal diagnosis of Apert syndrome.

Conclusions: Patients with Apert syndrome should be diagnosed appropriately in time during prenatal screening, considering all their signs and alterations and not as isolated abnormalities, as may occur if the diagnosis is made in the postnatal period. If the prenatal diagnosis was made, the treatment would be achieved in a multidisciplinary way and a better quality of life could be guaranteed to the patient.

MeSH: ACROCEPHALOSYNDACTYLIA; CRANIOSYNOSTOSES; SYNDACTYLY.

Keywords: Acrocephalosyndactyly; acrocephaly; craniosynostoses; syndactyly; Apert syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Apert consiste en una anomalía craneofacial denominada acrocefalosindactilia. Se transmite como rasgo autosómico dominante. Un gran número presenta malformaciones en el cráneo como cierre precoz de las suturas craneales: coronal, sagital, escamosa y lambdoidea, con la subsecuente aparición de craneosinostosis, lo cual ocasiona un crecimiento asimétrico de la cabeza, además de alteraciones en cara, manos y pies, diversas alteraciones funcionales, como aumento de la presión intracraneal, problemas cardiorrespiratorios, deficiencia mental, ceguera, pérdida de la audición y otitis, entre otras. ^(1,2) Es una enfermedad genética que puede ser hereditaria, también puede presentarse sin que existan antecedentes familiares conocidos. Se debe a mutaciones esporádicas del gen FGFR2, que codifica una proteína llamada factor de crecimiento fibroblástico. Cuando se produce la mutación, causa la fusión prematura de las suturas craneales. Se han descrito mutaciones en otros genes como el P253R, relacionado con la sindactilia y el S252W, con el paladar hendido. ⁽³⁾

Baumgartner en 1842 y Wheaton en 1894 ⁽⁴⁾ hacen las primeras menciones sobre este síndrome. Sin embargo, fue el médico francés Eugene Apert quien lo describe y publica en detalle en 1906. ⁽⁴⁾ Representa el 4.5 % de todos los casos de craneosinostosis, con una distribución por sexo de 1:1. ⁽⁵⁾ Es notable la variabilidad de las facciones, existe hipertelorismo, hipoplasia del macizo facial medio, lo cual presta prominencia de la mandíbula. El cráneo está malformado con aplanamiento de los huesos frontal y occipital. Es frecuente el cierre precoz e irregular de las suturas craneales especialmente la coronal; las impresiones digitales están a menudo aumentadas. El paladar es ojival y es frecuente la mal oclusión. Se presenta un caso por cada 65 000 o 160 000 nacimientos según diferentes artículos, pero por el elevado porcentaje de mortalidad en el período neonatal se presenta 1 caso por cada 2 millones en la población. En la actualidad se puede hacer un diagnóstico prenatal mediante el análisis de mutación del gen regulador factor tres de crecimiento fibroblasto y en algunos casos por fetoscopia al observar deformidades de manos y pies, así como mediante el ultrasonido. ⁽⁶⁾

Se presentó un neonato de sexo masculino que nació a las 39 semanas de gestación por parto eutócico, al cual se le realizó el diagnóstico de un síndrome de Apert solo en la etapa posnatal.

Este síndrome es conocido, pero de escasa aparición, con dificultades para su diagnóstico prenatal como entidad, lo cual garantiza una atención multidisciplinaria durante el embarazo y luego del nacimiento, proporcionando una calidad de vida superior al paciente y su familia.

La madre nos aportó los datos generales y fotos del recién nacido, además de autorizar su publicación mediante el consentimiento informado.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Recién nacido con padres añosos, los cuales refirieron antecedentes patológicos familiares y personales de salud, serología no reactiva, grupo y factor A Rh +; la mamá tenía antecedentes de 5 gestaciones, 4 partos y 0 abortos. Durante el embarazo del cual provino el recién nacido objeto de esta publicación, el control prenatal no fue certero, dada las lógicas dificultades diagnósticas, no se realizaron estudios para el diagnóstico de malformaciones congénitas.

El niño nació a las 39 semanas producto de parto eutócico, el tiempo de roturas de membranas fue de 4 h, líquido amniótico claro, Apgar 8-9, peso 3500 g. Desde el nacimiento se observó cráneo alargado en forma de barquilla, alteraciones oculares con hipertelorismo y órbitas poco profundas, aplanamiento de los huesos frontal y occipital; tercio medio de la cara aplanado e hipodesarrollado. (Figura 1)

Figura 1- Neonato con síndrome de Apert. Se observan los signos de craneosinostosis. (Flecha).



Las manos y los pies deformados simétricamente, sindactilia en las manos con fusión del segundo al quinto dedo, mientras que en los pies con unión de todos los dedos. (Figuras 2 y 3), resto de la exploración física sin alteraciones.

Figura 2 - Sindactilia mano derecha (Flecha).



Figura 3 - Sindactilia mano izquierda (Flecha).



Ingresó en sala de neonatología, se le realizó radiografía de cráneo donde se observó fusión de las suturas coronales y sagitales; se le hizo radiografías de las manos la que mostró sindactilia ósea y cutánea de los dedos de ambas manos. Estos hallazgos radiológicos conjuntamente con los signos clínicos identificados, descritos anteriormente, confirmaron el diagnóstico clínico de síndrome de Apert.

Los estudios analíticos, como hemograma completo, glucemia y perfil de sepsis resultaron normales. Se valoró en el Centro Genético Nacional, donde se tomaron muestra para estudio y se siguió por consulta. Durante su ingreso fue valorado también por el Servicio de Neurocirugía del Hospital J.M. de los Ríos, adonde se trasladó para su seguimiento y tratamiento. Se egresó a los 10 días de vida con lactancia materna exclusiva y sin presentar complicaciones asociadas a los servicios de salud.

DISCUSIÓN

En la actualidad constituye un reto el diagnóstico neonatal precoz del síndrome de Apert, ya que se enfoca en hallazgos ultrasonográficos y la asociación de las características clínicas, por lo que es de gran importancia la publicación de estos casos y sus características particulares, así como el manejo de los mismos.

El síndrome de Apert es una enfermedad genética en la cual las suturas coronal, sagital, escamosa y lambdoidea se cierran más temprano de lo normal, ⁽⁷⁾ resultando una craneosinostosis primaria, acompañada de sindactilia de los dedos segundo, tercer y cuarto, los cuales pueden estar fusionados al pulgar y al quinto dedo. Esta sindactilia puede aparecer también en los pies. ⁽³⁾ En la exploración física del paciente presentado se comprobó la existencia de manos en cuchara y la presencia de sindactilia en los pies.

Esta entidad presenta una distribución equitativa entre el sexo masculino y femenino. Estudios publicados por Cohen ⁽⁸⁾ hacen una evaluación comparativa de la prevalencia de nacimientos con síndrome de Apert, dando como resultado 15.5 afectados por un millón, esta cifra duplica la relación de publicaciones anteriores. El Programa de Observación de Defectos del Nacimiento de California reportó en una recopilación de 10 años, una prevalencia del síndrome de Apert de 12.4 por millón de nacimientos, mostró que el grupo más afectado es el de los asiáticos y el menos afectado el de los hispánicos. ⁽⁸⁾

La acrocefalosindactilia podría tratarse de un desorden autosómico dominante. Todos los casos son esporádicos, implicando mutaciones de novo o algún tipo de daño ambiental sobre el genoma. La descendencia de un padre con el síndrome de Apert tiene una probabilidad del 50 % de heredar la enfermedad. Existe evidencia que acrocefalosindactilia es causada por un defecto en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2, ubicado en el cromosoma 10 (gen FGFR2) en el cual las mutaciones puntuales causan el síndrome en un 98 % de los pacientes. ^(1,9)

Las deformaciones craneales se presentan con braquiocefalia, siendo este el patrón de crecimiento más común. Además, la frente alta y prominente, con una nuca plana. Puede presentarse también un rostro plano o cóncavo como producto del defecto en el desarrollo de los huesos medios de la cara, conduciendo al prognatismo. Incluye órbitas hundidas y de bordes huesudos y ojos ampliamente separados. Otra característica típica de los síndromes del arco branquial es un par de orejas pequeñas. Todos los síndromes acrocefalosindactilares muestran algún nivel de anomalías en los miembros de modo que resulta difícil hacer distinciones en este punto. Las manos de pacientes con síndrome de Apert muestran características comunes: un pulgar corto con desviación radial, sindactilia compleja de los dedos índices, mayor y anular, sinbraquifalangismo y sindactilia simple en el cuarto espacio interdigital. Otros síntomas que pueden aparecer durante su desarrollo son hipertensión craneal, retraso mental, ceguera, pérdida de audición, apariencia característica de la cara debido al subdesarrollo severo de la mitad del rostro, ojos prominentes (exoftalmos), maloclusión dental, baja estatura e infecciones frecuentes del oído.

El diagnóstico prenatal ecográfico se puede confirmar mediante la realización de estudios moleculares que demuestre la mutación en el gen FGFR2 en el líquido amniótico o la vellosidad corial. Este tipo de síndrome exhibe cariotipos normales. ⁽⁶⁾ Una característica que diferencia al síndrome de Apert, es la presencia de fusión de los dedos, que generalmente involucra las manos y los pies, puede estar confinada a los tejidos blandos o también presentarse la fusión de la porción ósea de los dígitos involucrados diferenciándolo de otros síndromes similares con craneosinostosis como: síndrome de Carpenter (Kleeblattschädel, deformidad del cráneo en forma de cruce en trébol), enfermedad de Crouzon (disostosis craneofacial), síndrome de Pfeiffer y síndrome de Saethre-Chotzen. ⁽⁷⁾ Además de las diferencias en las dismorfias faciales de estos síndromes.

En Cuba existe un programa nacional priorizado de detección precoz de enfermedades congénitas. Se incluyen los síndromes que provocan malformaciones craneales para lograr el diagnóstico precoz y brindar consejo genético a la familia.

El tratamiento necesario es la cirugía precoz, porque si no se trata la hipertensión intracraneal, se puede producir atrofia del nervio óptico, ceguera, evitándose con la cirugía los daños durante el desarrollo cerebral. En particular, se suele utilizar un tipo de cirugía de Le Fort II que es una cirugía de elongación ósea en la cual se separa el bloque del tercio medio o el tercio superior de la cara del resto del cráneo, con el objeto de reposicionar los huesos en el plano correcto. Estas cirugías son llevadas a cabo conjuntamente por cirujanos plásticos, dentistas y cirujanos maxilofaciales.

No existe un tratamiento estándar para las malformaciones en las manos, debido a las diferencias en las manifestaciones clínicas. Cada paciente debe ser evaluado por separado y tratado en la misma forma para conseguir un balance adecuado entre funcionalidad de la mano y estética.

Es importante entender el concepto de manejo multidisciplinario de los pacientes con síndrome de Apert, ya que a través de él la planificación para la atención integral de estos enfermos se puede lograr en una forma muy eficaz, obteniéndose de esta manera resultados excelentes desde el punto de vista funcional estético y psicosocial. ⁽⁸⁾ Es, por tanto, imprescindible concientizar a la comunidad científica en la necesidad del diagnóstico prenatal de este síndrome, ya que puede activarse y definirse la atención multidisciplinaria del recién nacido de manera individual y también integrado con su familia y la comunidad.

CONCLUSIONES

Los pacientes con el síndrome de Apert deben ser diagnosticados oportunamente durante la pesquisa prenatal, considerando el conjunto de sus signos y alteraciones y no como anomalías aisladas, como puede ocurrir de realizarse el diagnóstico en el período posnatal. De efectuarse el diagnóstico prenatal se lograría el tratamiento de forma multidisciplinaria y se podría garantizar al paciente una calidad de vida superior.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Das S, Munshi A. Research advances in Apert syndrome. *J Oral Biol Craniofac Res* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 10];8(3):194-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107905/pdf/main.pdf>
2. Jones KL. SMITH Patrones reconocibles de malformaciones humanas. 6ta ed. Madrid: ElsevierSaunders; 2007.
3. Li Y, Ma D, Sun Y, Meng L, Wang Y, Jiang T. Apert Syndrome With FGFR2 758 C > G Mutation: A Chinese Case Report. *Front Genet* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 10];9:181. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966571/pdf/fgene-09-00181.pdf>
4. Camargo Luaces E, Serrano Figueroa Z. Síndrome de Apert. *Rev. cienc. méd. Pinar Río* [Internet]. 2017 [citado 2019 Jun 10];21(6):191-5. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v21n6/rpr23617.pdf>
5. Saeteros Cordero X, Serrano Serrano A, Peñafiel Ortíz B, Ochoa E, Silva Vásquez M, Salinas Pozo MV, et al. Síndrome de apert, reporte de caso clínico. *Rev fac cienc med (Cuenca)* [Internet]. 2017 [citado 10 Jun 2019];35(1): 90-4. Disponible en: <http://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/1244/1082>
6. Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M, Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Impact of genetics on the diagnosis and clinical management of syndromic craniosynostoses. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 2012 [cited 2019 Jun 10];28(9):1447-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4101189/pdf/nihms-611166.pdf>
7. Müller-Hagedorn S, Wiechers C, Arand J, Buchenau W, Bacher M, Krimmel M, et al. Less invasive treatment of sleep-disordered breathing in children with syndromic craniosynostosis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 10];13(1):63. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5914055/pdf/13023_2018_Article_808.pdf
8. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Cuevas L. Análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el EC EMC: Distribución por etiología y por grupos étnicos. *Bol EC EMC Rev Dismor Epidemiol* [Internet]. 2011 [citado 2019 Jun 10];VI:33-64. Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/ecemc/article/viewFile/722/777>
9. Kinsman SL, Johnston MV. Congenital anomalies of the central nervous system. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW III, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.p.591.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta investigación.

Recibido: 29/04/2019

Aprobado: 08/07/2019



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Atribución-
NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

