

Síndrome de Apert con agenesia renal, ¿una rara asociación?

(Apert syndrome and unilateral renal agenesis, a rare association?)

Eliézer Urdaneta-Carruyo*, ** Yaneira Vargas-Cobos, **
 Adriana Vanessa Urdaneta-Contreras, ** Jesús Alberto Valero Rivas, **
 Lorena del Valle Alviárez Paredes, * Paola Andrea Contreras González**

RESUMEN

El síndrome de Apert es una malformación genética por trasmisión autosómica dominante caracterizada por malformaciones craneofaciales que ocasionan craneosinostosis, hipoplasia del tercio medio de la cara y sindactilia simétrica de manos y pies. Se informa el caso de un niño recién nacido con esta patología, al que además se le encontró agenesia renal unilateral —que excepcionalmente se encuentra descrita en este síndrome—, y se hace una revisión de la literatura que aborda esta enfermedad.

Palabras clave: Acrocefalia, craneosinostosis, sindactilia, dimorfismo, mutación, agenesia renal.

SUMMARY

Apert syndrome is a genetic disorder of autosomal dominant transmission. It is characterized by craniofacial malformations that cause craniostenosis, hypoplasia of the middle third of the face and severe symmetrical syndactyly of hands and feet. We describe this disease in a newborn, in whom unilateral renal agenesis was also observed, which exceptionally has been associated with the syndrome described, and review the medical literature on the topic.

Key words: Acrocephaly, craniosynostosis, syndactyly, dimorphism, mutation, renal agenesis.

El síndrome de Apert (SA) o acrocéfalo-sindactilia tipo I (MIM 101200) es una enfermedad dismórfica múltiple por defecto del cromosoma 10, el cual se transmite siguiendo el patrón de herencia autosómica dominante,¹ aunque en la mayoría de los casos hay nuevas mutaciones y es esporádico.² Se caracteriza por la siguiente tríada de malformaciones craneofaciales: cierre precoz de las suturas craneales —que ocasiona craneosinostosis (CS)—, hipoplasia del tercio medio de la cara y sindactilia simétrica con fusión ósea y cutánea de las manos y los pies.^{1,2}

El SA es una entidad poco frecuente,³ y los niños afectados tienen un fenotipo particular debido al crecimiento asimétrico de la cabeza.^{4,5} El objetivo de esta publicación es compartir la experiencia clínica de un recién nacido con SA, en el que además se encontró agenesia renal (AR) unilateral. Se revisa la literatura a este respecto.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un recién nacido de sexo masculino, de madre primigesta de 20 años de edad que tuvo un embarazo controlado sin complicaciones. Nació por cesárea segmentaria y por desproporción céfalopélvica. No se presentó consanguinidad entre los padres. El paciente al nacer registró: Capurro de 38 semanas, Apgar de 8/9 puntos, un peso de 3,800 g y longitud de 51 cm.

El examen físico evidenció acrocefalia con escafocefalia, craneosinostosis, occipucio aplanado, hipoplasia

* Unidad de Nefrología Pediátrica y Metabolismo Mineral.

** Laboratorio de Investigación Pediátrica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina.

Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rmp>

mediofacial, frente amplia, surco horizontal supraorbitario, hendiduras palpebrales antimongoloides, órbitas poco profundas, exoftalmos bilateral, hipertelorismo, pabellones auriculares de implantación baja, puente nasal plano y nariz en «silla de montar», así como hipoplasia maxilar y paladar ojival (*Figura 1*).

En las extremidades se observó sindactilia simétrica por fusión cutánea del segundo, tercero, cuarto y quinto dedos de ambas manos, las cuales mostraron una forma característica de «manos en cuchara», con los dedos cortos y falanges distales de los pulgares anchos (*Figura 2*). Una igual fusión se observó en los pies (*Figura 3*).

Los exámenes de hematología, electrolitos, urea, creatinina y ácido úrico fueron normales, al igual que el examen de orina. La radiografía de cráneo evidenció el cierre de la sutura coronal y diástasis de la metópica y sagital con cráneo lacunar. La radiografía de manos mostró la fusión de las falanges de los dedos. El ultrasonido abdominal mostró la ausencia del riñón izquierdo y el riñón derecho tenía características anatómicas normales, con límites precisos, contorno ligeramente lobulado y buena diferenciación corticomedular.

Con base en los hallazgos clínicos e imagenológicos se hizo el diagnóstico de SA. Al paciente se le mantuvo internado durante tres días en la Unidad de Neonatología del HULA y después fue dado de alta y enviado a un centro hospitalario de alta tecnología quirúrgica para su seguimiento.

DISCUSIÓN

En 1842, en Alemania, KH Baumgartner hizo en un niño la primera descripción de este síndrome;⁶ cincuenta y dos años después, en 1894, SW Wheaton, en Inglaterra,



Figura 1. Obsérvese la acrocefalia y demás alteraciones faciales características de SA.

reportó lo mismo en otro niño;⁷ pero no ocurrió, sino hasta 1906, que Eugene Apert lo describió con detalles en nueve niños, por lo que quizás sea por esta razón que el síndrome lleva su nombre.⁸

El síndrome de Apert (SA) es el tipo más conocido y mejor descrito de las acrocéfalo-sindactilias. Su prevalencia se estima de 1 en 65,000 (aproximadamente 15.5 por cada 1,000,000) nacidos vivos.⁵ Su incidencia parece incrementarse cuando la edad paterna es mayor a los 35 años;^{9,10} representa 4.5% de los casos de craneosinostosis.¹¹

La mayoría de casos con este síndrome se debe a mutaciones esporádicas del gen receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), localizado en el cromosoma 10 (10q25-10q26).¹² Aproximadamente dos tercios de los casos se deben a un cambio de una citosina por una guanina en la posición 755 en el gen FGFR2, lo que motiva el cambio de una serina por un triptófano en la proteína.¹³ Por otra parte, se han



Figura 2. Mano en «cuchara o tridente» con evidente concavidad palmar (flecha).



Figura 3. Obsérvese fusión completa del segundo al quinto dedo del pie (flechas), con hendidura parcial entre el primer y segundo dedo.

descritas mutaciones en el gen P253R, como implicado en la sindactilia^{1,2} y fusión prematura de las suturas craneales.^{14,15}

En cuanto al diagnóstico prenatal de SA, la ecografía tridimensional introducida en la década de 1980 proporciona una ayuda adicional para examinar el útero materno en ángulos diferentes, lo que permite conocer de manera completa los defectos estructurales del cráneo, cara y extremidades del feto.¹⁶ En centros de alta tecnología de los países desarrollados se pueden observar, mediante un ultrasonido a partir de la semana 20 de gestación, estos defectos craneales al seguir el trayecto de las suturas y fontanelas y notar la ausencia de translucidez de los huesos craneanos.¹⁷⁻¹⁹ Infortunadamente, en nuestro medio es difícil reconocer estas anomalías, ya que la mayoría de las veces se detectan en etapas avanzadas del embarazo²⁰ y casi siempre al momento de nacer los niños.²¹

Cabe reiterar que las manifestaciones clínicas incluyen un fenotipo craneofacial típico con acrocefalia secundaria a la fusión prematura de las suturas (coronal, sagital, escamosa y lambdoidea), hipertelorismo, proptosis, raíz nasal deprimida e hipoplasia mediofacial.²² En las manos, el pulgar corto con desviación radial, sindactilia cutánea y ósea simétrica de las cuatro extremidades, que afecta al segundo, tercer y cuarto dedos, y sinbraquifalangismo.^{23,24} También puede haber anomalías esqueléticas²⁴ del sistema nervioso central y en las vísceras, sobre todo en el corazón y riñón,²⁵ como es el caso de este niño.

El diagnóstico diferencial de este síndrome se debe hacer con otras anomalías de acrocéfalo-sindactilias como el síndrome de Carpenter, el síndrome de Crouzon, el síndrome de Saethre-Chotzen y el síndrome de Pfeiffer.^{1,11} Todas las craneosinostosis sindromáticas son anomalías craneofaciales complejas y deformantes en las que el crecimiento del esqueleto craneofacial no sigue un patrón normal. Por ello, se altera en grado variable el cráneo, las órbitas y la región del centro facial, lo que repercute en la visión, respiración y desarrollo intelectual. En cuanto al tratamiento, es fundamentalmente quirúrgico,^{26,27} por lo que se requiere un equipo multidisciplinario y experimentado en cirugía craneofacial para llevar con éxito las complejas intervenciones.²⁸

Es por todos conocido que el desarrollo embrionario del riñón y de las vías urinarias es un proceso evolutivo complejo, por lo que las malformaciones renales son frecuentes: alrededor del 10% de los recién nacidos tienen alguna de ellas, como en el presente caso, que tuvo agenesia unilateral. Afortunadamente, la AR puede ser diagnosticada por ecografía en la etapa prenatal

temprana, y el riñón único usualmente es normal;³¹ además, con el tiempo se desarrolla una hipertrofia compensatoria.³²

Finalmente, es oportuno mencionar que en la literatura médica consultada en la base de datos Medline/PubMed hay descritos pocos niños con craneosinostosis y anomalías o trastornos renales asociados con éstas;^{33,34} sólo encontramos uno con agenesia renal,²⁵ por lo que consideramos oportuno difundir este caso.

Referencias

- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. *Medical genetic*. 4th. ed. New York: US Elsevier; 2010.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier's Health Sciences; 2007.
- Fearon JA, Podner C. Apert syndrome: evaluation of a treatment algorithm. *Plast Reconstr Surg*. 2013; 131(1): 132-142.
- Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Impact of genetics on the diagnosis and clinical management of syndromic craniosynostoses. *Childs Nerv Syst*. 2012; 28(9): 1447-1463.
- Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, Vaergerik K. Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parent's age and ethnicity in Apert syndrome. *Am J Med Genet*. 1997; 72: 394-398.
- Baumgartner KH. *Kranken-Physionomik*. Stuttgart: L. F. Rieger; 1842.
- Wheaton SW. Two specimens of congenital cranial deformity in infants associated with fusion of the fingers and toes. *Trans Pathol Soc London*. 1894; 45: 238-239.
- Apert E. De l'acrocephalo-syndactylie. *Bull Soc Med Hop Paris*. 1906; 23: 1310-1330.
- Glaser RL, Broman KW, Schulman RL. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutation in sperm. *Am J Hum Genet*. 2003; 73: 939-947.
- Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, Wall SA, Sahlin P, Stenman G et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nat Genet*. 1996; 13(1): 48-53.
- Panigrahi I. Craniosynostosis genetics: the mystery unfolds. *Indian J Hum Genet*. 2011; 17(2): 48-53.
- Au PK, Kwok YK, Leung KY, Tang LY, Tang MH, Lau ET. Detection of the S252W mutation in fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in fetal DNA from maternal plasma in a pregnancy affected by Apert syndrome. *Prenat Diagn*. 2011; 31(2): 218-220.
- Goriely A, McVean GA, Röjmyr M, Ingemarsson B, Wilkie AO. Evidence for selective advantage of pathogenic FGFR2 mutations in the male germ line. *Science*. 2003; 301(5633): 643-646.
- Shotelersuk V, Mahatumarat C, Ittiwut C, Rojvachiranonda N, Srivuthana S, Wacharasindhu S et al. FGFR2 mutations among Thai children with Crouzon and Apert syndromes. *Craniofac Surg*. 2003; 14: 101-104.
- Bonaventure J, El Ghouzzi V. Molecular and cellular bases of syndromic craniosynostoses. *Expert Rev Mol Med*. 2003; 5(4): 1-17.
- Moes JA, Boyle JG, Flanagan JD, Mroch AR, Stein QP. Three-dimensional ultrasound to detect Apert syndrome and improve patient understanding. *S D Med*. 2011; 64(4): 125-127.
- Lam H, Lo TK, Lau E, Chin R, Tang L. The use of 2-and 3-dimensional sonographic scans in the evaluation of cranial sutures: prenatal diagnosis of Apert syndrome. *J Ultrasound Med*. 2006; 25(11): 1481-1484.

18. Faro C, Chaoui R, Wegrzyn P, Levaillant JM, Benoit B, Nicolaides KH. Metopic suture in fetuses with Apert syndrome at 22-27 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(1): 28-33.
19. David AL, Turnbull C, Scott R, Freeman J, Bilardo CM, van Maerle M et al. Diagnosis of Apert syndrome in the second-trimester using 2D and 3D ultrasound. *Prenat Diag.* 2007; 27(7): 629-632.
20. Athanasiadis AP, Zafrakas M, Polychronou P, Florentin-Arar L, Papasozomenou P, Norbury G et al. Apert syndrome: the current role of prenatal ultrasound and genetic analysis in diagnosis and counselling. *Fetal Diagn Ther.* 2008; 24(4): 495-498.
21. Katzen JT, Mc Carthy JG. Syndromic and other congenital anomalies of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000; 33: 1257-1284.
22. Cohen MM Jr, Kreiborg S. A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 25: 45-53.
23. Holten IWR, Smith AW, Bourne AJ, David DJ. The Apert syndrome hand: pathologic anatomy and clinical manifestations. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 99: 1681-1687.
24. Upton J. Apert syndrome. Classification and pathologic anatomy of limb anomalies. *Clin Plast Surg.* 1991; 18(2): 321-355.
25. Sergi C, Stein H, Heep JG, Otto HF. A 19-week-old fetus with craniostenosis, renal agenesis and gasteroschisis: case report and differential diagnosis. *Pathol Res Pract.* 1997; 193(8): 579-585.
26. Greig AV, Britto JA, Abela C, Witherow H, Richards R, Evans RD et al. Correcting the typical Apert face: combining bipartition with monobloc distraction. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 131(2): 219e-230e.
27. Paliga JT, Goldstein JA, Storm PB, Taylor JA. Monobloc Minus Le Fort II for single-stage treatment of the Apert phenotype. *J Craniofac Surg.* 2013; 24(2): 596-598.
28. Allam KA, Wan DC, Khwanngern K, Kawamoto HK, Tanna N, Perry A et al. Treatment of Apert syndrome: a long-term follow-up study. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127(4): 1601-1611.
29. Bakarat AJ, Drougas JG. Occurrence of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract in 13775 autopsies. *Urology.* 1991; 38: 347-350.
30. Yalavarthy R, Parikh CR. Congenital renal agenesis: a review. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2003; 14(1): 336-341.
31. Shapiro E, Goldfarb D, Ritchey ML. The congenital and acquired solitary kidney. *Rev Urol.* 2003; 5(1): 2-8.
32. van Vuuren SH, van der Doef R, Cohen-Overbeek TE, Goldschmeding R, Pistorius LR, de Jong TP. Compensatory enlargement of a solitary functioning kidney during fetal development. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(6): 665-668.
33. Murthy AS. X-linked hypophosphatemic rickets and craniostenosis. *J Craniofac Surg.* 2009; 20(2): 439-442.
34. Oktenli C, Saglam M, Zafer E, Güld D. Saethre-Chotzen syndrome presenting with incomplete renal Fanconi syndrome. *Nephron.* 2002; 92(2): 463-465.

Correspondencia:

Dr. Eliécer Urdaneta-Carruyo
 Unidad de Nefrología Pediátrica
 y Metabolismo Mineral.
 Hospital Universitario de Los Andes.
 Avenida 16 de Septiembre,
 Mérida 5101-Venezuela.
 Tel. y fax: 58-274-240 32 32 y 240 32 25
 E-mail: elieixeru@gmail.com