



## Síndrome Pfeiffer tipo 2

### *Pfeiffer syndrome type 2*

Ever Domínguez-Morales,\* Daniela del Carmen Aquino-Bonilla,† Florencio Álvarez-Herbert,§  
Humberto Martínez-García,¶ Clara Magdalena Martínez-Hernández||

\* Departamento de Genética; † Médico Residente de 4to año de Ginecología y Obstetricia; § División de Neonatología; ¶ División de Neonatología; || División de Investigación. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Mujer, Villahermosa, Tabasco, México.

#### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome Pfeiffer es un trastorno autosómico dominante con incidencia de 1 en 100,000 recién nacidos, el cual se caracteriza por craneosinostosis y malformaciones en manos y pies. **Caso clínico:** Femenino de 26 días de edad, hija de primer embarazo de madre de 18 años y padre de 23 años; sin antecedente de consanguinidad o endogamia. Fue obtenida a término. Exploración física: cráneo en forma de trébol, fontanela anterior amplia, frente amplia, estrechez bitemporal, arcos supraorbitarios hipoplásicos y proptosis ocular bilateral. Extremidades superiores: pulgares anchos, clinodactilia de quinto dedo bilateral. Extremidades inferiores: primeros dedos anchos, clinodactilia de quinto dedo bilateral. En tomografía de cráneo: fusión de las suturas lambdoidea, sagital y coronal, asimetría de ventrículos, con disminución de la densidad del parénquima cerebral e hipoplasia cerebelar. La paciente falleció a los 35 días de vida. **Conclusión:** El espectro clínico y pronóstico de los pacientes con síndrome Pfeiffer es amplio y depende del tipo de mutación en genes *FGFR1* y *FGFR2*, por lo cual requieren manejo multidisciplinario.

**Palabras clave:** Síndrome Pfeiffer, cráneo en trébol, craneosinostosis, genes *FGFR1* y *FGFR2*.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Pfeiffer syndrome is an autosomal dominant disorder with an incidence of 1 in 100,000 newborns, which is characterized by craniosynostosis, besides hand and foot malformations. **Clinical case:** 26-day-old female, daughter of first pregnancy; 18-year-old mother and 23-year-old father, without consanguinity or inbreeding. It was obtained at term. Physical examination: cloverleaf skull, wide anterior fontanelle, wide forehead, bitemporal narrowing, hypoplastic supraorbital arches, and bilateral ocular proptosis. Upper extremities: broad thumbs, bilateral fifth finger clinodactyly. Lower extremities: broad first toes, bilateral fifth toe clinodactyly. Skull CT scan: fusion of the lambdoid, sagittal, and coronal sutures, ventricular asymmetry, with decreased density of the brain parenchyma, and cerebellar hypoplasia. At 35 days of life the patient died. **Conclusion:** Clinical and prognostic spectrum of patients with Pfeiffer syndrome is wide and depends on the type of mutation in *FGFR1* and *FGFR2* genes. These patients require multidisciplinary management.

**Keywords:** Pfeiffer syndrome, cloverleaf skull, craniosynostosis, *FGFR1* and *FGFR2* genes.

#### INTRODUCCIÓN

El término craneosinostosis describe la fusión parcial o completa de las suturas craneales. Las craneosinostosis sindrómicas comprenden de 15-30% de los casos.<sup>1</sup>

El síndrome Pfeiffer (SP) (acrocefalosindactilia tipo V, OMIM #101600) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por craneosinostosis, alteraciones en manos y pies. Es causado por mutaciones en *FGFR1* (8p11.23) y *FGFR2* (10q26.13), presenta penetrancia

**Correspondencia:** Ever Domínguez-Morales, E-mail: everdguéz@msn.com

**Citar como:** Domínguez-Morales E, Aquino-Bonilla DC, Álvarez-Herbert F, Martínez-García H, Martínez-Hernández CM. Síndrome Pfeiffer tipo 2. Rev Mex Pediatr. 2021; 88(3): 112-115. <https://dx.doi.org/10.35366/102192>

completa y heterogeneidad genética. La incidencia estimada es de 1 en 100,000-120,000 recién nacidos vivos y se han descrito tres fenotipos clínicos.<sup>2-5</sup>

Debido a los pocos reportes previos, presentamos el caso de una paciente con síndrome Pfeiffer tipo 2, a quien se le realizó el diagnóstico en el periodo neonatal.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Femenino de 26 días de edad, hija del primer embarazo de una madre de 18 años de edad y padre de 23 años. Sin antecedente de consanguinidad, endogamia o de familiares con malformaciones (*Figura 1*).

La madre refiere adecuado control prenatal con ingesta de ácido fólico, hierro y calcio; ultrasonido obstétrico del tercer trimestre, el cual reportó alteración en la forma del cráneo del feto. Fue obtenida a término, por parto eutócico. La niña lloró y respiró al nacer.

Exploración física: peso 2,850 g, talla 49 cm. Cráneo en forma de trébol, fontanela anterior normotensa y amplia que llegaba al proceso nasal. Frente también amplia, no prominente; estrechez bitemporal y arcos supraorbitarios hipoplásicos. Puente nasal no deprimido, órbitas poco profundas, proptosis ocular bilateral; abultamiento en región mastoidea bilateral. Extremidades superiores: pulgares anchos, clinodactilia de quinto dedo bilateral. Extremidades inferiores: primeros dedos anchos, clinodactilia de quinto dedo bilateral (*Figura 2*).

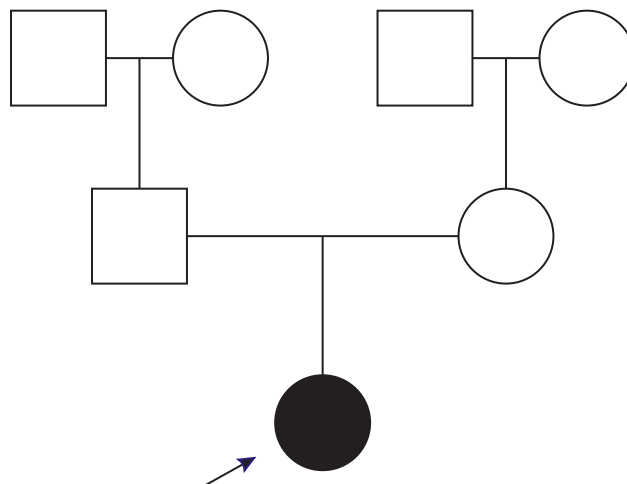
Tomografía simple de cráneo: asimetría de los ventrículos, disminución en la densidad del parénquima cerebral, paquigiria e hipoplasia cerebelar. Mientras que en la tomografía de cráneo con reconstrucción tridimensional se observó fusión de la sutura lambdoidea, de la sutura sagital (parte posterior) y fusión de la sutura coronal (*Figura 3*).

La paciente falleció a los 35 días de vida, sin realizar estudios citogenéticos o moleculares.

## DISCUSIÓN

El SP fue descrito por primera vez por Rudolph Pfeiffer en 1964, en ocho personas de tres generaciones de una misma familia. Los hallazgos descritos fueron: craneosinostosis bicoronal, hipoplasia media facial, alteraciones en los dedos de manos y pies, como sindactilia.<sup>6,7</sup>

En 1993 Cohen clasifica y describe tres fenotipos clínicos: tipo 1, considerado el síndrome clásico; tipo 2, con cráneo en trébol, anquilosis de codos y sindactilia variable; y tipo 3, similar al tipo 2, pero sin cráneo en trébol. Con base en lo anterior, nuestra paciente



**Figura 1:** Árbol genealógico.

se puede clasificar en SP tipo 2. Los fenotipos 2 y 3 tienen pronóstico más pobre, debido al mayor número de alteraciones que se presentan.<sup>8,9</sup>

El SP es genéticamente heterogéneo; se han reportado alrededor de 25 mutaciones en *FGFR1* y *FGFR2*, originando el 60% de los casos de este síndrome. La mayoría de los individuos afectados expresan mutación en *FGFR2* y 5% está asociado con mutación adicional de *FGFR1*. Las mutaciones en *FGFR1* ocasionan un fenotipo leve (tipo 1). Los tipos 2 y 3 del síndrome son ocasionados por mutación en *FGFR2*, las mutaciones en este gen muestran expresividad clínica variable.<sup>10,11</sup> La detección de la mutación correspondiente puede ayudar a determinar el riesgo de recurrencia.

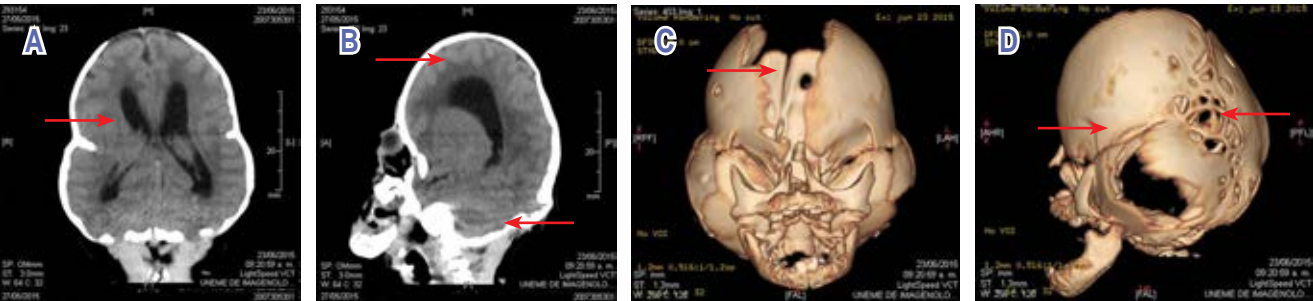
La vía de señalización *FGF/FGFR* desempeña una función esencial en numerosos procesos biológicos, entre los cuales se encuentra el desarrollo óseo y la homeostasis del control en la diferenciación de las células mesenquimales y neuroectodérmicas. Entre otras alteraciones, las mutaciones resultan en el cierre prematuro de las suturas.<sup>10</sup>

El cráneo en trébol es un signo frecuente en el SP tipo 2, causado por la fusión prematura de todas las suturas, excepto metópica y escamosa, produciendo abombamiento frontoparietal. Esta deformidad ósea se ha observado en las formas graves de los síndromes Crouzon, Apert, Carpenter, Saethre-Chotzen, así como en la displasia tanatofórica.<sup>12,13</sup> En concordancia, en los hallazgos tomográficos de la paciente que se presenta se observó cráneo en trébol, por la fusión de las suturas lambdoidea, sagital y coronal.

El 40% de los pacientes presentan hidrocefalia y, en algunos casos, malformación de Arnold-Chiari tipo 1. El



**Figura 2:** **A)** Cráneo en trébol, proptosis ocular; **B)** perfil facial plano, pabellones auriculares de implantación baja y displásicos; **C)** pulgar ancho y **D)** primer orjejo ancho (pie).



**Figura 3:** Tomografía de cráneo simple: **A)** asimetría de los ventrículos (flecha) y **B)** disminución de la densidad del parénquima cerebral e hipoplasia cerebelar (flechas). TAC de cráneo con reconstrucción tridimensional: **C)** fusión sutura sagital posterior (flecha) y **D)** sinostosis coronal y lambdoidea (flechas).

**Tabla 1:** Diagnóstico diferencial de pacientes que presentan fusión prematura de las suturas craneales.

Síndrome	Sutura craneal afectada	Alteraciones en manos y pies	Alteraciones del SNC	Herencia	Gen	Locus
Pfeiffer	Múltiples	Pulgares y primeros orjejos anchos, sindactilia parcial; braquimesofalangia	Hidrocefalia, malformación de Arnold-Chiari	AD	<i>FGFR1, FGFR2</i>	8p11.23, 10q26.13
Crouzon	Múltiples	Sin alteraciones	Sin alteraciones	AD	<i>FGFR2</i>	10q26.13
Apert	Múltiples, coronal	Sindactilia cutánea y/o ósea de manos y pies	Hidrocefalia, malformación de Arnold-Chiari, agenesia del cuerpo calloso	AD	<i>FGFR2</i>	10q26.13
Saethre-Chotzen	Coronal	Sindactilia, braquidactilia, clinodactilia	Retraso mental leve a moderado	AD	<i>TWIST1</i>	7p21.1
Antley-Bixler	Múltiples	Sinostosis radio-humeral, aracnodactilia	Hidrocefalia, retraso mental	AD, AR	<i>FGFR2</i>	10q26.13

SNC = sistema nervioso central, AD = autosómico dominante; AR = autosómico recesivo.

mal pronóstico de los tipos 2 y 3, incluyendo la muerte temprana, es debido a complicaciones respiratorias o compromiso del sistema nervioso central.<sup>14</sup> Esto último fue lo observado en la paciente descrita en este reporte.

El SP está dentro del grupo de síndromes que tienen como común denominador la craneosinostosis. En la [Tabla 1](#) se presentan algunos datos que pueden ayudar al diagnóstico diferencial con los síndromes Crouzon, Apert, Saethre-Chotzen y Antley-Bixler.

El diagnóstico y manejo de los pacientes con SF debe ser por un equipo multidisciplinario, lo cual incluye identificar el pronóstico, manejo postnatal y, por supuesto, el asesoramiento genético a fin de la planificación genética-reproductiva de un siguiente embarazo.

#### REFERENCIAS

1. Ko JM. Genetic syndromes associated with craniosynostosis. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016; 59(3): 187-91. doi: 10.3340/jkns.2016.59.3.187.
2. Jay S, Wiberg A, Swan M, Lester T, Williams LJ, Taylor IB *et al.* The fibroblast growth factor receptor 2 p.Ala172Phe mutation in Pfeiffer syndrome--history repeating itself. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A(5): 1158-1163. doi: 10.1002/ajmg.a.35842.
3. Machado RA, Ferreira SB, Martins L, Ribero MM, Martelli DR, Coletta RD *et al.* A novel heterozygous mutation in FGFR2 gene causing Pfeiffer syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017; 173(10): 2838-2843. doi: 10.1002/ajmg.a.38389.
4. Amiji I, Kalezi ZE, Abdulshakoor A, Tarimo JF, Leiya R, Zuechner A *et al.* Pfeiffer syndrome type 2; a case report of cranio-orbitofaciostenosis with bilateral choanal atresia at Muhimbili National Hospital, Tanzania. *Clin Case Rep.* 2020; 8(9): 1613-1617. doi: 10.1002/ccr3.2959.
5. 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; 93(10): 785-789. doi: 10.1016/j.diii.2012.06.002.
6. Lee MY, Jeon GW, Jung JM, Sin JB. A case of Pfeiffer syndrome with c833\_834GC>TG (Cys278Leu) mutation in the FGFR2 gene. *Korean J Pediatr.* 2010; 53(7): 774-777. doi: 10.3345/kjp.2010.53.7.774.
7. Júnior HM, de Aquino SN, Machado RA, Leão LL, Coletta RD, Burle-Aguiar MJ. Pfeiffer syndrome: clinical and genetic findings in five Brazilian families. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015; 20(1): e52-e58. doi: 10.4317/medoral.20032.
8. Huertas-Tacchino E, La Serna-Infantes J, Alvarado-Merino R, Ingar-Pinedo J, Castillo-Urquiaga W, Zarate-Girao M *et al.* 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: 10.31403/rpgo.v66i2196.
9. Torres-Canchala L, Castaño D, Silva N, Gómez AM, Victoria A, Pachajoa H. Prenatal diagnosis of Pfeiffer syndrome patient with FGFR2 C.940-1G>C variant: a case report. *Appl Clin Genet.* 2020; 13: 147-150. doi: 10.2147/TACG.S251581.
10. Azoury SC, Reddy S, Shukla V, Deng CX. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) mutation related syndromic craniosynostosis. *Int J Biol Sci.* 2017; 13(12): 1479-1488. doi: 10.7150/ijbs.22373.
11. Rai R, Iwanaga J, Dupont G, Oskouian RJ, Loukas M, Oakes WJ *et al.* Pfeiffer type 2 syndrome: review with updates on its genetics and molecular biology. *Child Nerv Syst.* 2019; 35(1): 1451-1455. doi: 10.1007/s00381-019-04082-7.
12. 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): 43-47.
13. Flöttmann R, Knaus A, Zemojtel T, Robinson PN, Mundlos S, Horn D *et al.* FGFR2 mutation in a patient without typical features of Pfeiffer syndrome--The emerging role of combined NGS and phenotype based strategies. *Eur J Med Genet.* 2015; 58(8): 376-380. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.05.007.
14. Pfeiffer CM. Kleeblattschädel in Pfeiffer syndrome type II. *Radiol Case Rep.* 2020; 15(5): 474-478. doi: 10.1016/j.radcr.2020.01.034.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.