



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 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, fontanelas amplias, 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.¹

El síndrome Pfeiffer (SP) (acrocefaloindactilia 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: everdguez@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.²⁻⁵

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 eutóxico. 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 biconal, hipoplasia media facial, alteraciones en los dedos de manos y pies, como sindactilia.^{6,7}

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

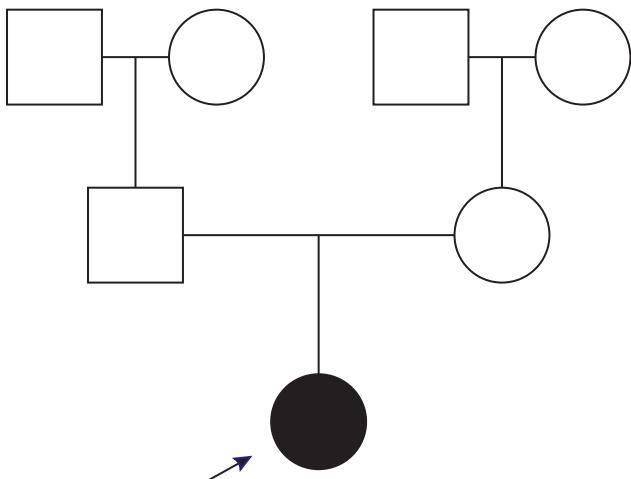


Figura 1: Árbol genealógico.

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.^{8,9}

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.^{10,11} 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.¹⁰

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.^{12,13} 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 ortejo ancho (pie).

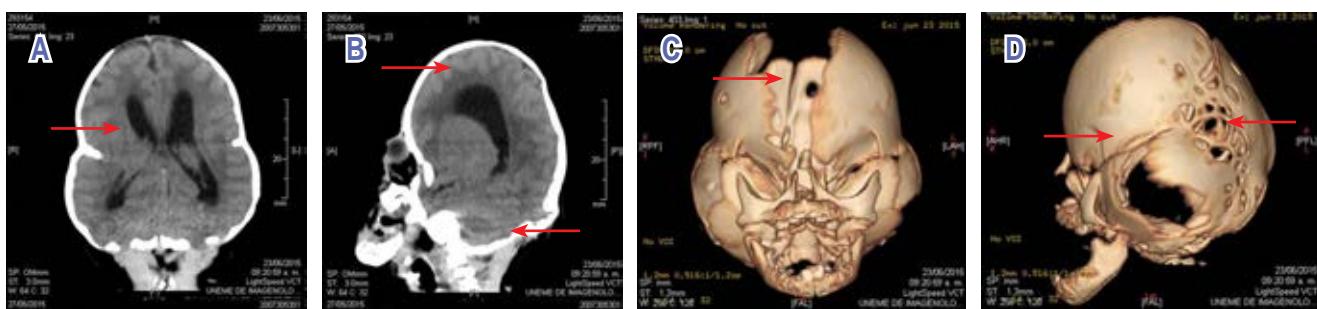


Figura 3: Tomografía de cráneo simple: **A)** asimetría de los ventrículos (flecha) y **B)** disminución de la densidad del parénquima cerebral e hipoplasia cerebelar (flechas). TAC de cráneo con reconstrucción tridimensional: **C)** fusión sutura sagital posterior (flecha) y **D)** sinostosis coronal 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 ortejos anchos, sindactilia parcial; braquimesofalangia	Hidrocefalia, malformación de Arnold-Chiari	AD	FGFR1, FGFR2	8p11.23, 10q26.13
Crouzon	Múltiples	Sin alteraciones	Sin alteraciones	AD	FGFR2	10q26.13
Apert	Múltiples, coronal	Sindactilia cutánea y/o ósea de manos y pies	Hidrocefalia, malformación de Arnold-Chiari, agenesia del cuerpo calloso	AD	FGFR2	10q26.13
Saethre-Chotzen	Coronal	Sindactilia, braquidactilia, clinodactilia	Retraso mental leve a moderado	AD	TWIST1	7p21.1
Antley-Bixler	Múltiples	Sinostosis radio-humeral, aracnodactilia	Hidrocefalia, retraso mental	AD, AR	FGFR2	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.¹⁴ 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, Ribeiro 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 Muhimbi 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/rpgov66i2196.
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. Pfeifer CM. Kleeblattschädel in Pfeiffer syndrome type II. *Radiol Case Rep.* 2020; 15(5): 474-478. doi: 10.1016/j.radcr.2020.01.034.

Conflictos de intereses: los autores declaran que no tienen.