

Síndrome Apert. Reporte de un caso.

Apert syndrome: A case report.

Ana María González Anta,^I Lourdes del Cerro Jomarrón,^{II} Juana Alvarez Ocampo,^{III} Odette Warner Vigo,^{IV} Elayne Esther Santana Hernández,^V Maydolis Cardet Escalona.^{VI}

Resumen

El síndrome Apert o acrocefalosindactilia tipo I, es una enfermedad genética caracterizada por craneosinostosis, sindactilia simétrica en las cuatro extremidades, alteraciones maxilofaciales, cutáneas y retardo mental variable. Es causado por mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 2, localizado en el brazo largo del cromosoma 10. Se describió un lactante con color de la piel blanco, masculino, de 2 meses de edad, con las características antes mencionadas, en la que se realizó el diagnóstico de esta afección. Se realizó estudio cromosómico y se descartó la posibilidad de anomalías cromosómicas visibles por técnicas citogenéticas convencionales. Resulta importante conocer e identificar las manifestaciones clínicas de este síndrome para su diagnóstico, rehabilitación precoz y ofrecer asesoramiento genético a las familias afectadas.

Palabras clave: Síndrome Apert, acrocefalosindactilia, factor de crecimiento fibroblástico tipo 2, asesoramiento genético.

Abstract

The Apert acrocephalosyndactyly type I syndrome, is a genetic disease characterized by craniosynostosis, symmetrical syndactyly in the four limbs, maxillofacial and cutaneous alterations, and variable mental retardation. It is caused by mutations in the fibroblastic growth gen (FGFR2) receptor, located in the long arm of chromosome 10. A male, 2 months old, Caucasian nursling having the previously mentioned characteristics that was diagnosed this disease is described. A chromosomal study was carried out considering the possibility of visible chromosomal anomalies by means of conventional cytogenetic techniques. Knowing and identifying the clinical signs of this little known syndrome is important for its diagnosis, early rehabilitation and to supply genetic counseling to the family.

Keywords: Apert syndrome, acrocephalosyndactyly, type 2 fibroblastic growth factor, genetic counseling.

^I Máster en Ciencias en Atención Integral a la Mujer. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en MGI y Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética. Holguín. Cuba. Email: agonzalez@hpuh.hlg.sld.cu.

^{II} Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Ginecología-Obstetricia. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética. Holguín. Cuba.

^{III} Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética. Holguín. Cuba.

^{IV} Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética. Holguín. Cuba

^V Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en MGI, Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética. Holguín. Cuba.

^{VI} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Policlínico Docente Alcides Pino. Holguín. Cuba.

Introducción

El síndrome Apert es una enfermedad genética que se encuentra incluida dentro del amplio grupo de las craneosinostosis. Baumgartner hace las primeras referencias de esta entidad en 1842, seguido por Wheaton en 1894; sin embargo, es Apert en 1906 quien lo describe y publica en detalle, razón por la cual se le conoce con este nombre.¹⁻³ Se hereda con un patrón de herencia autosómico dominante, aunque se considera que la mayoría de los casos son esporádicos en las familias. 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. Está caracterizado por craneosinostosis, sindactilia simétrica en las cuatro extremidades, alteraciones maxilofaciales, cutáneas y retardo mental variable. Todo este cuadro es causado por mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 2 (FGFR2) localizado en 10q25-q26.⁴⁻⁷

Se calcula una prevalencia de 15 por 1 millón de nacidos vivos, aunque en la población asiática se considera que alcanza la cifra de 22,3 por cada millón.⁴⁻⁷ Algunos autores plantean que el síndrome Apert representa cerca del 4,5 % de todos los casos de craneosinostosis.^{8,9} Es una enfermedad poco frecuente, motivo por el cual es de gran interés presentar este caso por la importancia de conocer e identificar sus principales manifestaciones clínicas para establecer un diagnóstico precoz, poder realizar una intervención temprana, así como ofrecer una propuesta de asesoramiento genético a los padres y otros familiares.

Presentación de caso

Lactante de 3 meses, blanco, masculino, cuyos padres de 20 y 25 años son sanos y sin antecedentes patológicos familiares de interés. No consanguinidad.

Antecedentes prenatales

Historia obstétrica: Embarazo 1, Parto 1, Aborto 0. Alfafetoproteína: 1,29 MoM (Normal).

Estudios ultrasonográficos: Se les realizaron todos los estudios acordes al programa de detección prenatal de defectos congénitos por ultrasonido en el primer y segundo trimestre de la gestación, en el área de salud. En el ultrasonido que se le realizó a las 25 semanas se evidenció alteraciones a nivel de manos y pies, por ese motivo es remitida al Centro Provincial de Genética de Holguín, donde es valorada y se informan los siguientes hallazgos ultrasonográficos:

- Líquido amniótico aumentado.

- Manos: desorganización de los huesos de las falanges sin aberturas de las mismas, principalmente en la mano derecha. Se observa pulgar separado del resto de los dedos.

- Pies: desorganización de los huesos de las falanges. Se brindó Asesoramiento Genético y la gestante deseó continuar la gestación.

Antecedentes perinatales

Nació a las 41,3 semanas de gestación por cesárea

Apgar: 8/9

Peso al nacer: 4700 gramos

Talla: 59 cm

Circunferenciacefálica: 37,5 cm.

A las 12 horas de nacido comenzó con un cuadro de distress respiratorio, razón por la cual se ingresó en el servicio de neonatología, donde estuvo 21 días, con el diagnóstico de bronconeumonía, para lo cual llevó tratamiento con varios medicamentos antimicrobianos y oxigenoterapia.

Los signos clínicos hallados al examen físico fueron: (figuras 1,2 y 3).

- Craneofaciales: Acortamiento del diámetro anteroposterior con frente prominente alta y occipucio plano; craneosinostosis irregular especialmente de la sutura coronal, fontanela anterior abierta y grande; cara plana, órbitas poco profundas, hipertelorismo, estrabismo, inclinación hacia debajo de las fisuras palpebrales, nariz pequeña con atresia de coanas, hipoplasia maxilar; paladar estrecho con fisura palatina, orejas de implantación baja.

Extremidades: Sindactilia cutánea de todos los dedos con sindactilia ósea, fusión completa del segundo, tercero y cuarto dedos de las manos; las falanges distales de los pulgares son anchas y se encuentran en posición valga; los dedos de las manos son cortos; en los pies ambos dedos gordos con falanges distales anchas.

Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.



Ultrasonidos realizados postnatalmente:

- Sistema Nervioso Central: en corte coronal el ventrículo lateral derecho mide 9,4 mm, y en el mismo corte su homólogo mide 11,5 mm. Se observa tercer ventrículo y el Agujero de Monro. Atrofia cerebral marcada. Fosa posterior normal.
- Abdominal: Hígado homogéneo, hepatomegalia ligera, no se visualiza vesícula, ambos riñones y resto de hemiabdomen superior normal.

Radiografía de manos y pies: Presencia de sindactilia en múltiples huesos de ambas manos y pies.

Se les explicó a los padres y otros familiares todo lo relacionado con este síndrome. Se obtuvo aceptación por parte de los mismos a través del consentimiento informado para el estudio, la toma de una fotografía del paciente y la publicación del caso. El consentimiento fue dado expreso y por escrito.

Discusión

El síndrome Apert presenta una serie de signos clínicos en diferentes sistemas y órganos, siendo los más importantes los siguientes:¹⁻¹⁸

- Craneofaciales: Acortamiento del diámetro anteroposterior con frente prominente alta y occipucio plano; craneosinostosis irregular especialmente de la sutura coronal, las fontanelas pueden ser grandes y se cierran tarde; cara plana, órbitas poco profundas, hipertelorismo, estrabismo, inclinación hacia debajo de las fisuras palpebrales, nariz pequeña, hipoplasia maxilar; paladar estrecho con surco medio con o sin fisura palatina o úvula bifida; alteraciones dentales incluyendo erupción retrasada o ectópica e incisivos con forma de pala; maloclusión, hiperplasia gingival generalizada.
- Sistema Nervioso Central: Aunque se desconoce su incidencia se producen los siguientes defectos: agenesia del cuerpo calloso, ventriculomegalia no progresiva, septum pellucidum ausente, alteraciones girales o del hipocampo megalencefalia.
- Funcionabilidad: El retraso mental está presente en un número significativo de pacientes.
- Extremidades: Sindactilia cutánea de todos los dedos con o sin sindactilia ósea, que varía desde la fusión total o la fusión parcial, siendo lo más frecuente la fusión completa del segundo, tercer y cuarto dedos de las manos; las falanges distales de los pulgares son a menudo anchas y se colocan en posición valga; los dedos de las manos pueden ser cortos; el hallux puede ser amplio en su porción distal y estar malformado.
- Piel: En la adolescencia puede aparecer acné de moderado intenso, que incluye los antebrazos e hiperhidrosis.
- Otros: defectos cardiovasculares, fistula traqueoesofágica, estenosis pilórica, riñones poliquísticos, infecciones otológicas y apnea del sueño, fusión de las vértebras cervicales, habitualmente C5 y C6.
- Etiología: Este trastorno tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Se producen por mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR2) localizado en 10q25-q26. Se han identificado principalmente 2 mutaciones que causan la enfermedad, responsables del 99,2 % de los casos de síndrome Apert. Las dos implican cambios en aminoácidos adyacentes a la región de unión del receptor. Los individuos con la mutación P253R responden mejor a la cirugía craneofacial, pero tienen una sindactilia más grave que aquellos con la mutación S252W. Los trastornos craneofaciales comienzan a expresarse en los primeros meses de la lactancia (antes de los tres meses de vida), aunque se ha sugerido que la inhibición del crecimiento en la zona esfeno-frontal y en la sutura coronaria comienza muy precozmente en la vida fetal; esto ocasiona

finalmente el cierre prematuro de la sutura coronaria ocasionando una gran falla anatómica observable en la línea media del cráneo, la cual se extiende desde la zona glabelar hasta la fontanela posterior, incluidas la sutura metópica, la fontanela anterior y la sutura sagital. La expresión anómala del gen FGFR2 provoca que un mayor número de células precursoras entren en osteogénesis, esto origina un aumento de la matriz ósea subperióstica y a posteriori osificación prematura del cráneo. El orden y el porcentaje de la sinostosis en estas suturas determinan el grado de deformidad y discapacidad.¹⁹⁻²³

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 tirosinquiinasa. La cascada intracelular de los FGFRs se ha relacionado con diversos procesos, entre ellos: mitogénesis, diferenciación, apoptosis y migración.²⁴⁻²⁵ A pesar de los grandes avances que se ha alcanzado y el desarrollo de múltiples investigaciones que se han llevado a cabo en el campo de la genética a lo largo de todos estos años, es el método clínico una herramienta primordial y de gran utilidad para la prevención y diagnóstico de las enfermedades entre ellas las de origen genético, que aún son un desafío para la ciencia.

Referencias bibliográficas

1. Apert ME. De l'acrocephalosyndactylie. Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1906; 23:1310-1330.
2. Park EA, Powers G. Acrocephaly and scaphocephaly with symmetrically distributed malformations of the extremities. Am J Dis Child. 1920;20:235-315.
3. Jones K L. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th Ed. Montreal: W.S. Saunders Company. 2004:76-77.
4. DeGiovanni C, Jong C, Woollons A. What syndrome is this? Apert syndrome. Pediatr Dermatol. 2008;24(2):186-8.
5. Fanganiello R, Sertié A, Reis E, Yeh E, Oliveira N, Bueno D, et al. Apert p.Ser252Trp mutation in FGFR2 alters osteogenic potential and gene expression of cranial periosteal cells. Mol Med. 2007;13(7-8):422-42.
6. Carneiro G, Farias J, Santos P, Lamberti P. Apert syndrome: review and report a case. Rev Bras Otorrinolaringol. 2008;74(4):583-87.
7. Yoon S, Qin J, Glaser R, Wang JE, Wexler N, Sokol R, et al. The ups and downs of mutation frequencies during aging can account for the apert syndrome paternal age effect. PLoS Genet. 2009;5(7):998-1006.
8. Vila MD. Presentación de una nueva clasificación integradora de las malformaciones craneofaciales. Rev habanera ciencias médicas. 2008 Jul. [Internet]; [citado 5 de julio del 2008];5(3): [Aprox 3 p.]. Disponible en: http://www.ucmh.sld.cu/rhab/vol5_num3/pdf/rhcm04306.pdf.
9. Ciurea AV, Toader C. Genetics of craniosynostosis: review of the literature. J Med Life. 2009;2(2):5-17.
10. Carro E, Fernández S. Síndrome Apert. Presentación de un caso. Rev Cubana Pediatr. 2007;77:3-4.
11. Shetye PR, Kapadia H, Grayson BH, McCarthy JG. A 10-year study of skeletal stability and growth of the midface following LeFort III advancement in syndromic craniosynostosis. Plast Reconstr Surg. 2010;126:973-81.
12. Hajhosseini MK, Duarte R, Pegrum J, Donjacour A, Lana-Elola E, Rice DP, et al. Evidence that Fgf10 contributes to the skeletal and visceral defects of an Apert syndrome. Dev Dyn. 2009;238(2):376-385.
13. Marucci D, Dunaway D, Jones B, Hayward R. Raised intracranial pressure in Apert syndrome. Plast Reconstr Surg. 2008;122(4):1162-8.
14. Hohoff A, Joos U, Meyer U, Ehmer U, Stamm T. The spectrum of Apert syndrome: phenotype, particularities in orthodontic treatment, and characteristics of orthognathic surgery. Head Face Med. 2007;8(3):10.
15. Salazard B, Casanova D. The Apert's syndrome hand: therapeutic management. Chir Main. 2008;27(1):115-20.
16. Yaghoobi R, Bagherani N, Tajalli, M, Pazar N. Apert syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010 Jul [Internet]; [citado 7 junio 2012];76(7): [Aprox 4 p.]. Disponible en: <http://www.ijdvl.com/text.asp?2010/76/6/724/72479>.
17. Premalatha, Kannan VP, Madhu. Apert syndrome. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2010 Jul [Internet]; [citado 4 abril 2012];28(5): [Aprox 3 p.]. Disponible en: <http://www.jisppd.com/text.asp?2010/28/4/322/76169>.
18. Stavropoulos D, Tarnow P, Mohlin B, Kahnberg KE, Hagberg C. Comparing patients with Apert and Crouzon syndromes-clinical features and crano-maxillofacial surgical reconstruction. Swed Dent J. 2012;36(1):25-34.
19. Aimee L F, Sarah C, Regan EM, Andrew OM. A deletion of FGFR2 creating a chimeric exon in a child with Apert syndrome. BMC Medical Genetics. 2011; 12:122.

20. Harvey I, Brown S, Proudman T. The Apert Hand—Angiographic Planning of a Single-Stage, 5-Digit Release for All Classes of Deformity. *J Hand Surg.* 2012; 37A:152–158.
21. Wheldon LM, Khodabukus N, Patey SJ, Smith TG, Heath JK, Hajihosseini MK. Identification and characterization of an inhibitory fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) molecule, up-regulated in an Apert Syndrome mouse model. *Biochem J.* 2011;436(1):71-81.
22. Bochukova EG, Roscioli T, Hedges DJ, Taylor IB, Johnson D, David DJ, et al. Rare mutations of FGFR2 causing apert syndrome: identification of the first partial gene deletion, and an Alu element insertion from a new subfamily. *Hum Mutat.* 2009;30(2):204-211.
23. Zhang X, Ibrahim OA, Olsen SK, Umemori H, Mohammadi M, Ornitz DM. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family. *J Biol Chem.* 2006;281(23):15694-15700.
24. Jounghyen P, Ok-Jin P, Won-Joon Y, Hyun-Jung K, Kang-Young C, Tae-Joon C, et al. Functional Characterization of a Novel FGFR2 Mutation, E731K, in Craniosynostosis. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2012;113:457–464.
25. Fenwick AL, Bowdin SC, Klatt RE, Wilkie AO. A deletion of FGFR2 creating a chimeric IIIb/IIIc exon in a child with Apert síndrome. *Swed Dent J.* 2012;36(1):25-34.