



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v53i4.164>

Revista
Pediatria
Órgano oficial de la Sociedad Colombiana
de Pediatría Regional Bogotá

Reportes de caso

Síndrome de Apert: Repercusiones de un diagnóstico y abordaje tardío.

Carlos Hugo Torres Salinas^{a,c,d}, Brigitte Lozano Ccanto^{b,c}, Milagros Damián Mucha^d

a. Servicio de Pediatría, Hospital Regional "Zacarías Correa Valdivia", Perú.

b. Servicio de Medicina, Hospital Provincial de Acobamba, Perú.

c. Universidad Nacional del Centro del Perú.

d. Facultad de Medicina Humana, Universidad Continental, Perú.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de octubre 2019

Aceptado el 12 de marzo 2021

Palabras clave:

Acrocefalosindactilia

Craneosinostosis

factores de crecimiento de fibroblastos

receptores de factores de crecimiento

de fibroblastos.

Keywords:

Acrocephalosyndactylia.

Craniosynostoses.

fibroblast growth factors.

receptors, fibroblast growth factor.

R E S U M E N

Antecedentes: El síndrome de Apert también denominado acrocefalosindactilia tipo I, se caracteriza por la triada clínica de: craneosinostosis, dismorfismo craneofacial, sindactilia bilateral de manos y pies; presenta herencia autosómica dominante ligada a mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), la mutación del receptor 2 del FGFR induce la activación de múltiples vías de señalización que contribuyen a la función anómala de los osteoblastos. **Reporte de caso:** Se describe el caso de un niño de 8 años diagnosticado por las características fenotípicas, mostrando la triada característica, además turri-braquicefalia, protuberancia frontal, depresión del puente nasal, hipoplasia del tercio medio facial, proptosis ocular bilateral, arco palatino alto, apiñamiento dental y maloclusión. **Conclusiones:** Las múltiples afectaciones en el paciente con síndrome de Apert, hace de esta una patología que requiere un diagnóstico e intervención precoz por un equipo multidisciplinario a fin de mejorar la calidad de vida. Congenital lobar emphysema

Apert syndrome: Repercussions of a diagnosis and late approach

A B S T R A C T

Background: Apert syndrome, also known as acrocephalosyndactyly, is characterized by the clinical triad of craniosynostosis, craniofacial dysmorphism, and bilateral syndactyly of hands and feet. Apert has autosomal dominant inheritance linked to mutations in the fibroblast growth factor receptor (FGFR) gene. The mutation of receptor 2 of FGFR2 induces the activation of multiple signaling pathways that contribute to osteoblasts' abnormal function. **Case report:** We describe the case of an 8-year-old boy diagnosed by phenotypic characteristics, showing the characteristic triad, besides turribrachycephaly, frontal protuberance, depression of the nasal bridge, hypoplasia of the middle facial third, bilateral ocular proptosis, high palatal arch, dental crowding, and malocclusion. **Conclusions:** The multiple affectations in the patient with Apert syndrome make this a pathology that requires a diagnosis and early intervention by a multidisciplinary team to improve the patient's quality of life.

*Autor para correspondencia. Carlos Hugo Torres Salinas
Correo electrónico: ctorress@continental.edu.pe

Introducción

El síndrome de Apert (Online Mendelian Inheritance in Man-OMIM # 101200) fue descrito por primera vez por Eugene Apert en 1906 (1). Esta causado por una mutación del gen que codifica el factor de crecimiento fibroblástico (FGFR2) ubicado en 10q26.13. El receptor transmembrana tiene una región transmembranal de tres dominios similares a las inmunoglobulinas Igl, IglI e IGIII. Las mutaciones c.755C>G (p.Ser252Trp) y c.758C>G (p.Pro253Arg) son las mas comunes en los pacientes y son detectadas en el 85 % y 15 % de los casos respectivamente. El síndrome, sigue un patrón de herencia autosómica dominante. La edad paterna avanzada es un factor de riesgo para su aparición.

Estudios recientes en modelos murinos, plantean que la expresión mesodérmica subsecuente a la mutación de FGFR2, es suficiente para inducir craneosinostosis (2,3). Afecta a 15.5 por cada 100 000 nacidos vivos, y representa aproximadamente el 4.5 % de los síndromes asociados a craneosinostosis, incluyendo malformación facial y sindactilia simétrica de manos y pies (4,5).

Las deformidades craneofaciales denotan una representación cónica en su mayoría con crecimiento posterosuperior, asocia también frente gruesa, proptosis e hipertelorismo. La configuración palatina se caracteriza por un arco palatino con elevaciones bilaterales de los sus procesos, resultando en pseudo hendidura en el rafe medio, otros hallazgos frecuentes incluyen labios hipotónicos, úvula bífida, retraso o erupción ectópica y maloclusión (6,7). Rara vez se han reportado síntomas relacionados con el sistema nervioso central, cardíaco, gastrointestinal, urogenital y anomalías vertebrales (1).

Reporte de caso

Se reporta un paciente varón de 8 años, producto de parto eutócico con APGAR 8 al minutos y 9 a los 5 minutos. Peso al nacer: 2 780gr, talla de 47cm. Perímetro cefálico de 33 cm, perímetro torácico de 32cm. Es el noveno de un total de diez hijos de padres no consanguíneos, sin antecedentes patológicos, edad paterna de 50 años y materna de 49 años al momento de concebir, no hubo exposición conocida a infección, drogas o irradiación durante la gestación.

Al examen físico presenta peso de 27 kg, talla de 124 cm, relación peso para la edad de 0.35, relación talla para la edad de -0.66 y relación de índice de masa corporal para la edad de 1.04. Asimismo, destaca el dismorfismo craneofacial caracterizado por turribraquicefalia, protuberancia frontal, depresión del puente nasal, hipoplasia del tercio medio facial, proptosis ocular bilateral, lagofthalmos y leucoma adherente izquierdo (Ver figura 1).

Los hallazgos intraorales fueron arco palatino alto, apiñamiento dental y maloclusión, se evidenció erupción ectópica de dientes permanentes, además de caries múltiple y signos de gingivitis.

A nivel de las extremidades superiores mostró sindactilia de todos los dígitos con dos placas ungueales anchas y fusionadas causando una deformidad tipo II o manos en mitón. Las extremidades inferiores también mostraron sindactilia simétrica de todos los dedos con cuatro uñas anchas fusionadas (Ver figura 2). En el estudio radiológico cabe destacar la presencia de cuatro metacarpos y cuatro metatarsos con aproximación de falanges de manera bilateral (ver figura 3). Presentó retraso del desarrollo psicomotor y déficit cognitivo leve. Se realizó RMN cerebral mediante secuencias Turbo Spin Echo y



Figura 1. Vista frontal y lateral derecha del cráneo y macizo facial del paciente.



Figura 2. Sindactilia bilateral en ambas extremidades, con deformidad tipo II «mitón» en manos.



Figura 3. Radiografía de extremidades, en las destaca la presencia de cuatro metacarpos y cuatro metatarsos con aproximación de falanges de manera bilateral.

Fast Field Echo. Adicionalmente las imágenes axiales con técnica FLAIR y de Difusión Bo1000 evidenciaron vena emisaria dilatada en relación con *sinus pericrani*, ausencia de seno occipital, plexo venoso cervical profundo hipertrófico a predominio derecho, plagiocefalia posterior izquierda, malformación de Chiari tipo I, exoftalmos bilateral y lesión sugestiva de quiste de la bolsa de Rathke.

Discusión

El paciente presentado reúne las características fenotípicas clásicas del Síndrome de Apert cumpliendo la triada: craneosinostosis, malformaciones faciales y sindactilia simétrica. Las manos en los pacientes con síndrome de Apert son de tres tipos; tipo I (pala), tipo II (mitón) y tipo III (capullo de rosa). El presente caso presentó el tipo II (15).

Asimismo, la literatura describe déficit cognitivo secundario en aproximadamente un 50% (6,8), es habitual la craneosinos-

tosis multisutura, retrusión de la mitad de la cara y paladar hendido. También son comunes los problemas de alimentación, anomalías dentales, pérdida de audición y sinostosis progresiva de múltiple huesos (cráneo, manos, pies, carpo, tarso y vértebras cervicales), así también, puede presentarse obstrucción de vías respiratorias por estrechamiento de conductos nasales u obstrucción de la vía aérea por la lengua o anomalías traqueales (9).

Alrededor de un 25% presentan anomalías del sistema cardiovascular, como comunicación interventricular, comunicación interauricular, coartación aortica y persistencia de ductus arterioso (10). Algunos casos tienen anomalías en las vísceras, los codos y los hombros, anomalías de los tractos respiratorios superiores e inferiores (6,11). La mayoría de los casos son esporádicos, como resultado de mutaciones de novo. El paciente presentado es probablemente esporádico ya que no hubo antecedentes familiares, pero podría estar asociado con la edad paterna.

El diagnóstico ecográfico prenatal en la mayoría se hace durante el tercer trimestre del embarazo, aunque las anomalías craneales asociadas con este síndrome han sido detectadas a partir de la semana 19 de gestación. Los hallazgos más comunes son las causadas por el cierre prematuro de una o ambas suturas coronales (que resultan en braquicefalia o plagiocefalia, respectivamente); anomalías cerebrales como hidrocefalia, agenesia o disgenesia del cuerpo calloso y anomalías en extremidades como sindactilia (12). El caso presentado no contó con controles prenatales adecuados y tampoco estudios ecográficos antenatales.

La detección precoz conlleva a una intervención oportuna, como la determinación del riesgo de compromiso de vía aérea por hipoplasia maxilar, evaluación oftalmológica de nervio óptico y movimientos oculares, audición, polisomnografía en caso de apnea de sueño, tamización ecográfica para hidronefrosis, búsqueda de criptorquidia en varones, radiografías de columna cervical para evaluar fusiones o inestabilidad, imágenes tomográficas de cráneo con reconstrucción 3D para establecer un plan preoperatorio que ofrezcan mejores resultados estéticos y del coeficiente intelectual (CI). En relación a ello, destaca un estudio que mostró 70 puntos o más en el 50 % de los pacientes que se sometieron a cirugía antes del año de vida, pero solo el 7.1 % de los pacientes que se sometieron a cirugía en edades más avanzadas tenían un nivel de inteligencia normal (9,11).

Actualmente se recomiendan cirugías tempranas, por rangos de edad y estadios (Ver tabla 1). El pronóstico dependerá de la gravedad de la malformación cerebral y las intervenciones quirúrgicas tempranas. Sin embargo, nuestro paciente se diagnosticó tardíamente por un pobre acceso a la atención médica y factores sociales externos, hallando atrofia cerebral y deformidades importantes del cráneo, siendo ello relevante en el pronóstico del crecimiento cerebral.

Por otro lado, al paciente se le ofreció cirugía ortopédica y plástica de ambas manos con liberación de partes blandas y «pulgarezación», con el objetivo de lograr pinzamiento de dedos, además recibió atención de oftalmología por la proptosis ocular, leucoma adherente y lagofthalmos.

El abordaje multidisciplinario y los avances en la cirugía craneofacial por estadios han permitido a los pacientes con Síndrome de Apert alcanzar la capacidad intelectual y competencia física para la alimentación y deambulación adecuadas y así llevar una vida normal (13,14).

Conclusiones

El síndrome de Apert es un raro trastorno autosómico dominante, asociado a edad paterna, caracterizado por craneosinostosis, anomalías craneofaciales y sindactilia simétrica de las manos y pies. La difícil accesibilidad a la atención médica y la poca disponibilidad de profesionales de la salud en zonas rurales pueden marcar drásticamente la calidad de vida en niños con enfermedades tratables.

Dado el potencial de lograr una calidad de vida digna en estos pacientes, reviste suma importancia una identificación precoz ya sea durante la gestación o en los primeros controles de crecimiento y desarrollo, y así su derivación a un centro de mayor capacidad resolutoria para un manejo multidisciplinario llevado a cabo por pediatras, neurocirujanos, ortopedistas, cirujanos plásticos, oftalmólogos, odontólogos; así como también genetistas, para la planificación familiar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés, durante la elaboración del presente reporte de caso.

REFERENCIAS

- Kumar GR, Jyothsna M, Ahmed SB, Sree Lakshmi KR. Apert's Syndrome. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2014; (1):69-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4144061/>
- Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, Moriss-Kay GM, Hall CM, Poole MD, et al. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *Am J Hum Genet.* 1996; 58(5):923-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914616/>
- Mesodermal expression of Fgfr2S252W is necessary and sufficient to induce craniosynostosis in a mouse model of Apert syndrome. *Dev Biol.* 2012; 368(2):283-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671595/>
- Cohen MM, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, et al. Birth prevalence study of the apert syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 1992; 42(5):655-9.
- De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905353>

Tabla 1. Concepto de tratamiento interdisciplinario para pacientes con síndrome de Apert en el Hospital Universitario de Münster ⁽⁶⁾

Estadio	Edad	Procedimiento
1	3-6 meses	Método osteoclástico erradicativo
2	7-10 años	Osteotomía LeFort III + Avance frontal + Mascarilla de protracción inmediatamente después de la operación durante 6-12 meses (estenosis rápida, problemas con el anclaje del aparato de ortodoncia debido a la exfoliación de los dientes deciduos y erupción de los dientes permanentes). La osteotomía temprana de LeFort III podría ayudar a evitar una segunda osteotomía de LeFort III en la etapa 5, y así reducir los riesgos quirúrgicos.
3	>9 años	Terapia de extracción.
4	>10 años	Tratamiento de ortodoncia (preparación para cirugía ortognática), retención.
5	>16 años	Cirugía ortognática

6. 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;3(1):10. Disponible en: <http://head-face-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-160X-3-10>
7. Linares RCMGJA. Síndrome de Apert. Reporte de caso en odontopediatría. *Odontol Sanmarquina.* 2014;14(2):25-8. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/2934>
8. Isik E, Atik T, Onay H, Özkinay F. Two patients with apert syndrome with different mutations: The importance of early diagnosis. *Turk Pediatr Ars.* 2017;52(4):231-5.
9. Wenger TL, Hing A V, Evans KN. Apert Syndrome Summary Genetic counseling. *GeneReviews.* 2021;1-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541728/>
10. Arroyo Carrera I, Martínez-Frías ML, Marco Pérez JJ, Paisán Grisolia L, Cárdenes Rodríguez A, y cols. Apert syndrome: clinico-epidemiological analysis of a series of consecutive cases in Spain. *An Españoles Pediatr.* 1990;51(6):667-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10666902>
11. Carneiro GVS, Farias JG, Santos F a P, Lamberti PL. Apert syndrome: review and report a case. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(4):640. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21391441>
12. Poggiani C, Zambelloni C, Auriemma A, Colombo A. Acrocephalosyndactyly, Apert type, in a newborn: Cerebral sonography. *J Ultrasound.* 2007;10(3):139-42.
13. Fadda MT, Ierardo G, Ladniak B, Di Giorgio G, Caporlingua A, Raponi I, et al. Treatment timing and multidisciplinary approach in Apert syndrome. *Ann Stomatol (Roma).* 2015;6(2):58-63. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4525098&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Mathijssen IMJ. Guideline for Care of Patients with the Diagnoses of Craniosynostosis: Working Group on Craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2015;26(6):1735-1807.
15. Boston Children's Hospital. Craniofacial anomalies program. Apert Syndrome. A guide to the diagnosis and treatment. Disponible en: <https://www.childrenshospital.org/-/media/Conditions-and-Treatments/Conditions/Apert/apert-brochure-english.ashx?la=en&hash=D99E2E080E3C07CDFE49A04F3422E57E4A45B4EC>