

## INFORME DE CASO

# Expresividad variable en el síndrome de acrocefalosindactilia tipo I. A propósito de dos pacientes

MSc. Dr. Noel Taboada Lugo<sup>1</sup>, MSc. Dra. Noelya Velky Montecinos Zubieta<sup>2</sup>, MSc. Lic. Kenia González Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Provincial de Genética Médica, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>2</sup>Unidad de Discapacidad del Ministerio de Salud y Deportes. Reparto Miraflores, La Paz, Estado Plurinacional de Bolivia

### RESUMEN

La acrocefalosindactilia tipo I, también denominada síndrome de Apert, es un trastorno autosómico dominante poco frecuente, caracterizado por craneosinostosis, hipoplasia medio facial y severa sindactilia ósea y cutánea simétrica de las manos y los pies. La mayoría de los casos de síndrome de Apert son esporádicos, como resultado de nuevas mutaciones en el gen receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos, cuyo locus está ubicado en el brazo largo del cromosoma 10. La frecuencia estimada de este síndrome es de uno en 160 000 nacimientos. Se presentan dos pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Apert y se realiza una detallada delineación fenotípica para evidenciar la variabilidad en la expresividad de su fenotipo clínico: uno masculino de dos años de edad y una femenina de cuatro, ambos casos fueron esporádicos y no se asociaron con avanzada edad paterna. Las manifestaciones clínicas de los dos pacientes corroboran la expresividad variable de este síndrome con las manifestaciones fenotípicas características: acrocefalia secundaria a la craneosinostosis y sindactilia de las manos y los pies, presentes en ambos casos, junto con fisura palatina en un caso y cifosis, ligera disminución de la agudeza visual y auditiva, así como discapacidad intelectual moderada, en el otro.

**Palabras clave:** acrocefalosindactilia, factor 2 de crecimiento de fibroblastos, craneosinostosis

### ABSTRACT

Acrocephalosyndactyly type I, also called Apert syndrome is a rare autosomal dominant disorder characterized by craniosynostosis, midface hypoplasia and severe bone skin and symmetrical syndactyly of hands and feet. Most cases of Apert syndrome are sporadic, due to new mutations in the receptor gene 2 of fibroblast growth factor, whose locus is located on the long arm of chromosome 10. The estimated frequency of this syndrome is from one in 160 000 births. Two patients with clinical diagnosis of Apert syndrome is presented and a detailed phenotypic delineation is performed to demonstrate the variability in expression of the clinical phenotype: one male of two years old and a female of four years old, both cases were sporadic and they were not associated with advanced paternal age. The clinical manifestations of the two patients confirm the variable expression of the syndrome with phenotypic characteristic manifestations: secondary acrocephaly to craniosynostosis and syndactyly of hands and feet present in both cases together with cleft palate in one case and kyphosis, light reduced visual and auditory acuity, as well as moderate intellectual disabilities, on the other.

**Key words:** acrocephalosyndactyly, fibroblast growth factor 2, craniosynostoses

La acrocefalosindactilia o síndrome de Apert (OMIM # 101200) fue descrita, por primera vez, en 1894, por S. W. Wheaton; doce años después el Especialista en Pediatría francés Eugéne Charles Apert fue quien le dio nombre pues realizó un resumen de la delineación clínica de nueve pacientes con este cuadro

malformativo. Su incidencia es de un caso por 160 000 recién nacidos, por lo que se considera una enfermedad rara o de baja frecuencia.<sup>1,2</sup>

Es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico dominante, fenotípicamente se caracteriza por una tríada dada por craneosinostosis coronal, hipoplasia medio facial y sindactilia ósea simétrica en las manos y los pies. Es causado por mutaciones alélicas del gen receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2, del inglés) cuyo locus génico se ubica en el brazo largo del cromosoma 10 (10q25-26.13).<sup>3,4</sup>

Existe una expresividad variable bien establecida en el fenotipo clínico de este síndrome, lo que mediante estudios moleculares se ha demostrado que está dado por la heterogeneidad genética presente, así, la mutación S252W se asocia con una mayor incidencia de paladar hendido, mientras que la mutación P253R se asocia con una sindactilia más severa y un mayor retraso del crecimiento.<sup>2,4,5</sup>

Diferentes estudios epidemiológicos muestran que la incidencia de algunas enfermedades genéticas aumenta con la edad del padre. Este "efecto de la edad paterna" se explica tradicionalmente por el hecho de que, como en los hombres con edad avanzada las células germinales continúan dividiéndose, en cada división tienen una oportunidad adicional para que ocurra la mutación. La acrocefalosindactilia o síndrome de Apert es un ejemplo de tales enfermedades, prácticamente todos los casos están causados por mutaciones espontáneas de sustitución de bases de origen paterno.<sup>6,7</sup>

No está del todo claro el por qué las personas con síndrome de Apert expresan ambas características fenotípicas: sindactilia y craneosinostosis. Existe al menos un estudio que sugiere que esto se encuentra relacionado con la expresión de tres isoformas del gen FGFR2. El receptor del factor de crecimiento de queratinocitos (KFGFR, del inglés Keratinocyte Growth Factor) es la isoforma activa en la metáfisis y en las articulaciones interfalángicas, el FGFR1 es la isoforma activa en las diáfisis y el FGFR2-Bek es activo en la metáfisis y en la diáfisis, pero también en el mesénquima interdigital.

La mutación puntual incrementa la activación dependiente de ligando del FGFR2 y también de sus isoformas. Esta mutación activadora produce una cascada de señales dentro de las células que son determinantes en el momento de desencadenar y de coordinar los mecanismos inaplicados en la fusión ósea. Debido a que el FGF suprime la apoptosis, esto causa que el mesénquima interdigital se conserve. El FGF además aumenta la replicación y la diferenciación de osteoblastos y causa, por lo tanto, la fusión temprana de varias suturas del cráneo; esto podría explicar por qué ambos síntomas se encuentran siempre juntos en este síndrome.<sup>8</sup>

Motivados por la baja frecuencia de este síndrome se presentan dos pacientes y se realiza una exhaustiva delineación clínica de cada uno para evidenciar la expresividad variable existente en su fenotipo clínico. Se diseñó un modelo de consentimiento informado, que fue firmado por los padres de los pacientes, para la obtención de fotos y para la publicación.

## PRESENTACIÓN DE DOS PACIENTES

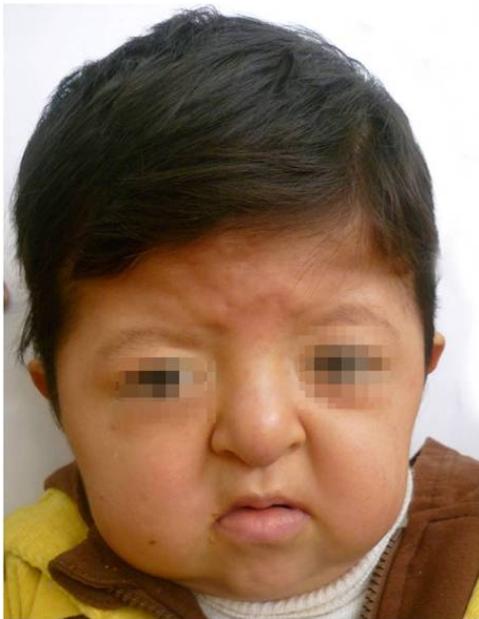
### Paciente 1

Paciente de dos años y nueve meses de edad, hijo de padres de 31 y 33 años, sin historia de consanguinidad parental ni consumo de medicamentos teratogénicos durante la gestación. En los estudios sonográficos prenatales del segundo y el tercer trimestres se constató un aumento del diámetro biparietal, sin otras alteraciones. Nació producto de un parto distócico por cesárea electiva a las 37 semanas de gestación por aumento del diámetro biparietal. Peso al nacer: 3 080g. Sin complicaciones obstétricas.

Evolucionó con retraso del desarrollo psicomotor: sostuvo la cabeza a los seis meses de edad, se mantuvo de pie a los dos años y caminó después de los dos años de edad. Tiene retraso del lenguaje: solo vocaliza algunas palabras y fonemas.

Al examen físico destacó un patrón dismórfico cráneo-facial, caracterizado por turribraquicefalia, cierre tardío de fontanela posterior, hipoplasia del tercio medio

de la cara, hipoplasia del reborde orbitario con proptosis de los globos oculares, puente nasal deprimido, hipertelorismo, mandíbula prominente como efecto de la hipoplasia medio facial, desviación antimongoloide de las fisuras palpebrales y pabellones auriculares de implantación baja (figura 1), además paladar ojival con fisura palatina (corregido quirúrgicamente).



**Figura 1.** Patrón dismórfico cráneo-facial



**Figura 2.** Perfil facial donde se aprecian las dismorfias de nariz y pabellones auriculares

A nivel de las extremidades se observó un acortamiento rizomélico de las extremidades superiores y sindactilia ósea y cutánea simétrica en las manos y los pies (tipo I en las manos: con fusión total de todos los dedos de las manos, excepto el primer dedo, y tipo III en los pies: con fusión total de todos los artejos de los pies) -figuras 2 y 3-.



**Figura 3.** Sindactilia ósea tipo I en las manos

En estudio radiológico (tomografía axial computadorizada) realizado a la edad de seis meses se informó prominencia del espacio extraaxial en la fosa posterior, prominencia de ventrículos laterales y ausencia de septum pelucidum. Conclusiones: atrofia del cerebelo y ausencia del septum pelucidum. Se solicitaron interconsultas con Especialistas en Neuropediatría y Otorrinolaringología que le indicaron al paciente otros estudios que descartaron la presencia de hidrocefalia y de compromiso auditivo.

### **Paciente 2**

Paciente del sexo femenino de cuatro años de edad, sin antecedentes familiares de craneosinostosis o de consanguinidad parental, embarazo de bajo riesgo en madre de 28 años y padre de 31 años de edad; en el estudio sonográfico del tercer trimestre se informó presencia de deformidad facial. Nació a las 35 semanas producto de un parto distócico por cesárea. Puntuación de Apgar: 8-9,

peso al nacer: 2 900g, talla: 51cm. Presentó infecciones respiratorias altas a repetición con otitis frecuentes y meningitis bacteriana a los dos años de edad.



**Figura 4.** Patrón dismórfico cráneo-facial



**Figura 5.** Sindactilia ósea tipo III simétrica en los pies

Se evidenció un retraso del desarrollo psicomotor: sostuvo la cabeza a los ocho meses de edad y caminó a los dos años y medio de edad. Tuvo retraso en el lenguaje: sus primeras palabras las pronunció después de los dos años.

Al examen dismorfológico se constató craneosinostosis, la que determina una acrobraquicefalia, frente amplia, hipoplasia medio facial, exoftalmos con presencia de pliegue supraorbitario, hipertelorismo, prognatismo mandibular, desviación antimongoloide de las fisuras palpebrales, macrotia, pabellones auriculares de implantación baja (figura 4). A nivel de las extremidades se observó sindactilia ósea y cutánea simétrica en las manos y los pies (tipo III: con fusión total de todos los dedos de las manos y de los pies) -figura 5.-

Otras alteraciones observadas en la paciente fueron: baja talla para la edad y el sexo (25 percentil), cifosis, ligera disminución de la agudeza visual y auditiva, así como discapacidad intelectual moderada. En el examen físico

intrabucal se apreció dentición temporal con apiñamiento dental y oligodontia, así como múltiples caries, mordida abierta anterior y ligera macroglosia.

Junto a la craneosinostosis y la sindactilia cutánea y ósea simétrica de las manos y los pies en los pacientes con síndrome de Apert pueden observarse diferentes rangos de severidad clínica dados por la expresividad variable en el fenotipo clínico de este síndrome, en el sistema músculo-esquelético, el cerebro, la piel y otros órganos internos,<sup>3,4</sup> tal como se apreció en el paciente 2, en el que se constató baja talla, cifosis, ligera disminución de la agudeza visual y auditiva, así como discapacidad intelectual moderada, pero no observó presencia de fisura palatina como en el paciente 1.

En ambos casos se evidenció retraso del desarrollo psicomotor y en el paciente 2 se demostró la presencia de discapacidad intelectual. Estos pacientes presentan, con frecuencia, este tipo de discapacidad secundaria a sus alteraciones morfológicas craneales, ocasionalmente se asocian malformaciones del sistema nervioso central tales como agenesia del cuerpo calloso, ventriculomegalia no progresiva, ausencia o defecto del septo pelúcido, alteraciones del hipocampo y fusión del núcleo talámico, también puede existir una hipoplasia de la sustancia blanca y atrofia cerebelosa (como se constató en el paciente 1) entre otras.<sup>10</sup>

El paciente 1 presentó una fisura de palatina que fue corregida quirúrgicamente. En este síndrome existe una correlación genotipo-fenotipo que explica la expresividad variable descrita, así la sindactilia de los miembros superiores e inferiores es más severa en los casos con la mutación Pro253Arg, mientras que la fisura labiopalatina es más frecuente en los pacientes que presentan la mutación Ser252Trp, que se asocia con menor severidad de la sindactilia.<sup>3</sup> Es de señalar que en el paciente 1 la sindactilia observada en las manos fue de tipo I, mientras que en el paciente 2 fue tipo III. En ninguno de los dos pacientes fue posible realizar estudios de genética molecular para el estudio de las mutaciones.

La paciente recibe atención en consultas con los Especialistas en Genética Clínica, asiste a consultas periódicas con los de Ortopedia, Máxilo Facial, Oftalmología, Otorrinolaringología y Ortodoncia, continúa con la atención psicopedagógica y está insertada en el sistema de educación especial.

## COMENTARIO FINAL

Ambos casos fueron esporádicos y no se asociaron con avanzada edad paterna. Las manifestaciones clínicas de ambos pacientes corroboran la expresividad variable del síndrome con las manifestaciones fenotípicas características: acrocefalia secundaria a la craneosinostosis y sindactilia de las manos y los pies, presentes en ambos casos, junto con fisura palatina y atrofia cerebelosa en un caso y cifosis, ligera disminución de la agudeza visual y auditiva, así como discapacidad intelectual moderada, en el otro.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apert syndrome. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [Internet]. 2013 [actualizado 18 Jun 2013; citado 5 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/101200?search=101200&highlight=101200>
2. Sorolla P. Anomalías cráneo faciales. Rev Med Clín CONDES [Internet]. 2010 [citado 5 Jul 2014]; 21(1):5-15. Disponible en: [www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-9036](http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-9036)
3. Ruíz CR, Guerra DL. Síndrome de Apert [Internet]. Madrid: Asociación Síndrome de Apert; 2013 [citado 5 Jul 2014]. Disponible en: [http://www.feaps.org/biblioteca/sindromes\\_y\\_apoyos/capitulo10.pdf](http://www.feaps.org/biblioteca/sindromes_y_apoyos/capitulo10.pdf)
4. Yaghoobi R, Bagherani N, Tajalli M, Paziari N. Apert syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010 Nov-Dec; 76(6):724. doi: 10.4103/0378-6323.72479.
5. Saritha S, Sumangala G, Supriya M, Praveen K. Apert syndrome (Acrocephalosyndactyly): a case report. Int J Res Med Sci. 2013; 1(1):36-40. doi: 10.5455/2320-6012.ijrms20130210
6. Yoon SR, Qin J, Glaser RL, Wang JE, Wexler NS. The ups and downs of mutation frequencies during aging can account for the Apert Syndrome Paternal Age Effect. PLoS Genet. 2009 Jul; 5(7):e1000558. doi: 10.1371/journal.pgen.1000558. Epub 2009 Jul 10.
7. Moloney DM, Slaney F, Oldrige M, Wall SA, Sahlin P, Stenman G, et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. Nat Genet. 1996 May; 13(1):48-53.
8. Britto JA, Chan C, Evans R, Hayward R, Jones B. Differential expression of fibroblast growth factor receptors in human digital development suggests common pathogenesis in complex acrosyndactyly and craniosynostosis. Plast Reconstr Surg. 2005; 107(6):1331-38.
9. Fearon JA, Podner C. Apert syndrome: evaluation of a treatment algorithm. Plast Reconstr Surg. 2013 Jan; 131(1):132-42. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182729f42.
10. Lyon JK. Smith's recognizable patterns of human malformations. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.

Recibido: 15-9-2014

Aprobado: 15-1-2015

**Noel Taboada Lugo.** Centro Provincial de Genética Médica. Calle A e/ 1ra y 7ma. Reparto Escambray. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)221456 [taboada@capiro.vcl.sld.cu](mailto:taboada@capiro.vcl.sld.cu)