

REPORTE DE CASOS

Diagnóstico ecográfico del Síndrome de Apert oacrocefalosindactilia

Ultrasound diagnosis of Apert Syndrome oracrocephalosyndactyly

Dr. Dalton Avila¹

Dr. Ramón Vargas²

Dr. Fernando Avila Stagg³

Dr. Luis J. Grullón⁴

Dr. Carlos Avila⁵

Dr. Samuel Karchmer⁶

Fecha de recepción: 19 de mayo 2022

Fecha de aceptación: 24 de junio 2022

Cómo citar este artículo:

Avila D., Vargas R., Avila Stagg F., Grullón L J., Avila C. Diagnóstico ecográfico del Síndrome de Apert oacrocefalosindactilia. Rev. Latin. Perinat. (2022) 25:237.

RESUMEN

El síndrome de Apert es una mutación genética que se manifiesta conacrocefalosindactilia. Se caracteriza por el cierre precoz de las suturas craneales o craneosinostosis, sindactilia simétrica de pies y manos y alteraciones de la línea media facial. Se puede presentar coeficiente intelectual bajo o normal y su incidencia es 1 en 160,000 nacidos vivos. La sospecha de diagnóstico es prenatal mediante la identificación ecográfica desde el final del primer trimestre de gestación. La craneosinostosis frontolamboidea es la manifestación más frecuente, que se genera por acortamiento asimétrico anteroposterior del cráneo, con limitación del crecimiento y desarrollo cerebral. La alteración induce ganancia en la función del receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos FGFR2, lo cual genera activación de múltiples vías de señalización, dando como resultado una función anómala de los osteoblastos. Se presenta el caso de una paciente con embarazo de 35 semanas, en cuyo feto se diagnosticó este defecto mediante ecografía prenatal. La sospecha del síndrome de Apert se corroboró al nacimiento con la valoración clínica y cromosómica neonatal.

PALABRAS CLAVES: Síndrome de Apert. Acrocefalosindactilia. Factor de crecimiento de los fibroblastos. FGFR2.

ABSTRACT

Apert syndrome is a genetic mutation that manifests withacrocephalosyndactyly. It is characterized by early closure of cranial sutures or craniosynostosis,

symmetrical syndactyly of the feet and hands and alterations of the facial midline. Low or normal IQ can occur and its incidence is 1 in 160,000 live births. The suspected diagnosis is prenatal through ultrasound identification from the end of the first trimester of pregnancy. Frontomoid craniosynostosis is the most common manifestation, generated by asymmetric anteroposterior shortening of the skull, with limitation of brain growth and development. The congenital defect is related to the gain in the function of the fibroblast growth factor receptor 2 FGFR2, which induces the activation of multiple signaling pathways, resulting in abnormal osteoblast function. The case of a patient with 35 weeks of pregnancy is reported. Congenital fetal defect was diagnosed by prenatal ultrasound. Suspicion of Apert syndrome was confirmed at birth with clinical and neonatal chromosomal assessment.

KEY WORDS: Apert syndrome. Acrocephalosyndactyly. Fibroblast growth factor. FGFR2.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Apert (SA) es un defecto genético que corresponde a las anomalías craneofaciales que presentan craneosinostosis, con malformaciones específicas en el cráneo, tercio medio de la cara, manos y pies. El cráneo se fusiona prematuramente impidiendo su crecimiento normal y el tercio medio de la cara está hipoplásico, dando aspecto de hundimiento. Las manos y pies presentan fusión entre los dedos, lo que varía en cuanto a involucrar

solamente los tejidos blandos o extenderse también a los huesos (2,19).

Según Blank (2), Kaplan (9), Sedano (19), la frecuencia de aparición del síndrome de Apert es de 1 en cada 160.000 nacimientos con distribución similar entre los dos sexos. Cohen y col. (4,5) refieren una incidencia global de 15.5 casos por cada millón de nacimientos, cifra que duplica la relación de publicaciones anteriores (3). El Programa de Diagnóstico Prenatal de Defectos Congénitos de la Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal (FLAMP) registra una prevalencia de este síndrome de 12.4 casos por cada millón de nacimientos, señalando que el grupo más afectado es el de origen asiático y el menos afectado es el de origen hispánico (1).

Su transmisión es de tipo autosómico dominante y es resultado de una mutación genética de carácter no recesivo, por lo que, si una persona con el síndrome de Apert tiene un hijo no afectado, la posibilidad de que éste tenga descendencia con la alteración, es la misma que puede tener un individuo normal. En población abierta 1:160.000. (13,14). Rollnick et al. (16) han reportado que la aparición de esta patología es más frecuente entre los hijos de parejas de edad reproductiva avanzada.

La alteración genética que ocurre para que se produzca el síndrome de Apert se halla en el cromosoma 10, que controla la generación del Factor Receptor 2 del Crecimiento Fibroblástico (FR2CF). Las mutaciones de este gen son las responsables de las diferentes manifestaciones clínicas de esta enfermedad, de las cuales las más frecuentes son sindactilia, paladar fisurado, deformidad craneal. (19,22). Existen varios grados de deficiencia mental asociadas a este síndrome, pero se registran casos de individuos con inteligencia normal. Patton y cols. (12) refiere que en una serie de 29 pacientes con síndrome de Apert, 14 tenían coeficiente intelectual normal, 9 presentaban retardo leve, 4 retardo moderado y 2 retardo severo. Estas diferenciaciones están relacionadas al tipo de malformación en el cuerpo calloso del cerebro.

Una característica que diferencia al síndrome de Apert de otros del grupo de las craneosinostosis es la sindactilia en manos y pies, lo cual se observa por ecografía obstétrica desde el final del primer trimestre de la gestación y se debe a la fusión de la porción

ósea de los dedos involucrados (1, 6.7). Entre las alteraciones clínicas del síndrome de Apert las más importantes son:

- 1) Cráneo: Craneosinostosis (obliteración temprana de las suturas craneales), acrocefalia (cabeza en forma de cono), turribrachicefalia (disminución del diámetro antero-posterior del cráneo), aplanamiento de la frente y del occipucio; hidrocefalia con alteración de la presión intracraneal.
- 2) Cara: hipoplasia del tercio medio de la cara, hipoplasia del reborde orbitario dando la impresión de proptosis de los globos oculares, asimetría facial, puente nasal hundido, hipertelorismo, mandíbula prominente como efecto de la hipoplasia del tercio medio, fisuras palpebrales, pabellón auricular grande y generalmente en localización baja;
- 3) Maxilares: Maxilar superior con paladar ojival, pudiendo presentar fisura palatina o úvula bífida, arco maxilar en forma de V, hiperplasia gingival generalizada, alteraciones en el patrón de erupción de los dientes;
- 4) Extremidades: sindactilia en manos y pies, fusión de los dedos índice, medio y anular. La fusión puede ser solo de los tejidos blandos o involucrar también al hueso. Las extremidades superiores se encuentran acortadas con aplasia de articulaciones de los hombros, codos y cadera;
- 5) Sistémicos: atresia pulmonar, ducto arterial permanente, fístula traqueoesofagia, estenosis pilórica, riñones poliquísticos.

CASO CLÍNICO

Embarazada de 21 años, primigesta, sin antecedentes patológicos personales, ni familiares, con gestación de 35 semanas. Llega por primera vez a la consulta de emergencia obstétrica del Hospital Regional del Instituto Ecuatoriano del Seguro Social “Teodoro Maldonado”, en Guayaquil, Ecuador, por encontrarse en primer periodo de trabajo de parto y tener registro ecográfico emitido por médico privado, en el que se reporta: feto masculino, vivo, presentación pélvica, con múltiples malformaciones en polo cefálico y miembros. En el examen ecográfico al ingreso de la paciente se registra feto en presentación pélvica, forma anormal de la cabeza en turribrachicefalia con diámetro anteroposterior corto, nariz corta, sindactilia en el segundo y quinto dedos de manos y pies.

Se realiza terminación del embarazo mediante operación cesárea, por el tipo de presentación fetal. El líquido amniótico era claro y de cantidad normal.

Recién nacido, vivo, 52 cms, 2860 grs., Apgar 9- al minuto 1 y 5. El diagnóstico neonatal en la primera hora de nacimiento fue: neonato masculino, durante primer día de vida, acrocefalia con escafocefalia, hipertelorismo, exoftalmos, sindactilia, manos en cuchara. El estudio genético registró duplicación del brazo largo FGFR2 del cromosoma 10 en DNA de sangre periférica. (Figura 1)



Figura 1. Sindactilia en ambos pies.

DISCUSIÓN

Los recién nacidos con síndrome de Apert tienen usualmente nacimiento a menor edad que la fecha natural de término de la gestación, lo cual se relaciona con la malformación craneal que incluye megaencefalia con aumento del peso de la cabeza y cráneo desproporcionadamente alto, que condiciona valores elevados de talla y perímetro cefálico. Sin embargo, posteriormente existe un patrón de crecimiento bifásico con desaceleración del desarrollo durante la infancia, con caída de los valores entre el percentil 5 y el percentil 50 y otra desaceleración más pronunciada desde la adolescencia hasta la edad adulta a expensas del acortamiento rizomiélico de los miembros inferiores (18,21).

En estudios previos (20,23) se ha asociado la edad paterna elevada con los casos de síndrome de Apert, en que se relaciona con el origen fenotípico paterno de estas mutaciones, asociando la base biológica del efecto de la edad paterna para estas mutaciones de novo.

El método prenatal de detección del síndrome de Apert es el ultrasonido. Las alteraciones anatómicas se detectan tan temprano como a las 17 semanas de gestación, lo que da oportunidad a realizar prueba de microensayo en sangre periférica y según el criterio familiar decidir la interrupción (8,10).

Los hallazgos ecográficos que llevan a la sospecha son la forma anormal de la cabeza en turribraquicefalia con diámetro anteroposterior corto, nariz corta, sindactilia de segundo y quinto dedos de manos y pies (12). El diagnóstico clínico al nacimiento se basa en el hallazgo de craneosinostosis primaria con cierre prematuro de las suturas coronal, sagital, escamosa y lamdoidea, sindactilia de los dedos 2, 3 y 4 de las manos, los cuales pueden estar fusionados al pulgar y al quinto dedo; el mismo defecto puede darse en paralelo en los pies. (13-15).

El caso que se reporta registra a un feto con varias anomalías: sindactilia en manos y pies y exoftalmos, secundario a la hipertensión endocraneal originada por el cierre precoz de las suturas. En el fondo de ojo se determinó signos de hipertensión endocraneal. En la radiografía de cráneo se registró presencia de cráneo lacunar. Estas características sustentan el diagnóstico de síndrome de Apert (7,9,11).}

Es importante la detección temprana de este defecto, ya que el tratamiento debe comenzar desde el momento del nacimiento. Se deben tener en cuenta las diferentes implicaciones en el aspecto sistémico para correlacionar los signos que se puedan presentar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avila D., Avila F., Azin A., Karchmer S., Origen fetal de las enfermedades del adulto. En: Epigenética, Nutrición Materno Fetal y Desarrollo Infantil. Ecuasalud S.A. Guayaquil. Primera Edición. (2023) pág. 3-10
2. Blank, C.E.: Apert's Syndrome: a type of acrocephalosyndactyly. Observations on a British series of thirty nine cases. *Ann. Hum. Genet.* (1960) 24: 151-164
3. Carneiro G, Farias J, Santos F, Lamberti P. Apert syndrome: Review and report a case. *Rev Bras Otorrinolaringol.* (2018) 74: 640.
4. Cohen, M. M Jr.; Kreiborg, S.; Lammer, E.J.; Cordero, J.F.; Birth Prevalence study of the Apert syndrome. *Am. J. Med. Genet.* (2012) 42: 655-659
5. Cohen, M. M., Jr.; Kreiborg, S. : Hands and feet in the Apert syndrome. *Am. J. Med. Genet.* (1995) 57: 82-96, 1995
6. Chang CC, Tsai FJ, Tsai HD, Tsai CH, Hsieh YY. Prenatal diagnoses of Apert syndrome. *Prenatal Diag.* 1998, 18: 621-25.
7. Glaser RL, Broman KW, Schulman RL. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutation in sperm. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 939-47.
8. Hurst JA, Jenkins D, Vasudevan PC, Kirchhoff M, Skovby F, Rieubland C et al. Metopic and sagittal synostosis in Greig cephalopolysyndactyly syndrome: five cases with intragenic mutations or complete deletions of GLI3. *Eur J Hum Genet.* (2011) 19: 757-762.
9. Kaplan, L.: Clinical Assessment and Multispecialty Management of Apert Syndrome. *North Am. Clinics in Plastic Surgery* (2021) 18 (2)
10. Kreiborg, A.; Barr, M., Jr.; Cohen, M. M., Jr. : Cervical spine in the Apert syndrome. *Am. J. Med. Genet.* (2012) 43: 704-708
11. Mc Carthy J.G.: The concept of a craniofacial anomaly center. *Clin Plast Surg* (1916) 3(4): 611
12. Patton, M. A.; Goodship, J.; Hayward, R.; Lansdown, R. : Intellectual development in Apert's syndrome: a long term follow up of 29 patients. *J. Med. Genet.* (2018) 25: 164-167
13. Pelz, L.; Unger, K.; Radke, M. Esophageal stenosis in acrocephalosyndactyly type I. *Am. J. Med. Genet.* (2014) 53: 91
14. Posnick J.C: Modern Practice of Orthognathic and Reconstructive Surgery Edit. W.B. Saunders Co. (1992) Vol 3 Capítulo 53 pp 1889-1929.
15. Reiner, D.; Arnaud, E.; Cinalli, G.; Sebag, G.; Zerah, M.; Marchac, D. : Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *J. Neurosurg.* (2016) 85: 66-72
16. Rollnick, B.R.: Male transmission of Apert syndrome. *Clin Genet.* (2018) 33: 87-90
17. Sedano, H; Sauk, J; Gorlin, R.J.: Oral Manifestations of Inherited Disorders. Edit. Butterworth Group (2017) 4a. Edición. pp 88-89
18. Shafer, W; Hine, M; Levy, B.: A Text Book of Oral Pathology. Edit. W.B Saunders Co., 4a Edición, (2018) pp 680.
19. Slaney, S. F.; Oldridge, M.; Hurst, J. A.; Morriss-Kay, G. M.; Hall, C. M.; Poole, M. D.; Wilkie, A. O. M. : Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* (2006) 58: 923-932, 1996
20. Tolarova, M. M.; Harris, J. A.; Ordway, D. E.; Vargervik, K. : Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. *Am. J. Med. Genet.* (2017) 72: 394-398, 1997
21. Verma Sh, Draznin M. Apert syndrome. *Dermatology Journal* (2021) 1: 15.
22. Wilkie, A. O. M.; Slaney, S. F.; Oldridge, M.: Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and its allelic with Crouzon syndrome. *Nature Genet.* (2015) 9: 165-172
23. Yaghoobi R, Bagherani N, Tajalli M, Paziar N. Apert syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2020) 76: 724.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES

Dr. Dalton Avila

daltoavilagamboa@hotmail.com

Guayaquil. Ecuador