



**ISSN: 1561-3194**

***Rev. Ciencias Médicas. noviembre 2006; 10(1):***

**PRESENTACIÓN DE CASO**

## **Síndrome apert. Presentación de un caso neonatal**

### **Apert syndrome. A neonatal case report**

**Omar León Vara Cuesta<sup>1</sup>, Rita Inés Milián Casanova<sup>2</sup>, Sergio Piloña Ruiz<sup>3</sup>,  
Jesús Juan Rodríguez<sup>4</sup>.**

<sup>1</sup> Especialista de Primer Grado en Neonatología. Hospital Gineco-Obstétrico "Justo Legón Padilla". Pinar del Río.

<sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en Neonatología. Hospital Gineco-Obstétrico "Justo Legón Padilla". Pinar del Río.

<sup>3</sup> Especialista de Primer Grado en Neonatología. Hospital Gineco-Obstétrico "Justo Legón Padilla". Pinar del Río.

<sup>4</sup> Especialista de Segundo Grado en Pediatría y Genética Clínica. Hospital Gineco-Obstétrico "Justo Legón Padilla". Pinar del Río.

---

## RESUMEN

Se reporta el caso de un recién nacido en quien se estableció el diagnóstico de Síndrome Apert ó Acrocefalosindactilia tipo I (MIM:101200\*).El mismo se basa en la identificación de varios de los hallazgos clásicos de este síndrome como lo son: La craneosinostosis congénita de tipo acrobraqicefálica, la sindactilia de manos y pies, el hipertelorismo ocular y la hipoplasia del macizo facial medio, fundamentalmente. El caso se presentó de forma esporádica, como una mutación "de novo" autosómica dominante. Se describen las experiencias clínicas de su atención médica y se revisa convenientemente la literatura médica sobre el tema con especial referencia a los aspectos relacionados con la clínica genética.

**Palabras Claves:** Síndrome Apert - Genética Clínica- Atención médica neonatal-Asesoramiento genético.

---

## ABSTRACT

A case of a newborn is reported, who was diagnosed with Apert's Syndrome or Acrocephalosindactilia Type I (MIM: 101200\*). The diagnosis was based on the identification of some of the classic findings for this syndrome, which were basically: Acrobraqicephalia-type Congenital Craneosinostosis, hand and foot sindactilia, ocular hipertelorism and hypoplasia of mid-facial dull bone. The case was presented sporadically, as a "de novo" autosomical dominant mutation. Clinical experiences of its medical assistance are described and the medical literature on the topic is conveniently revised, with special reference to aspects related to genetics Clinic.

**Key words :** APERT'S SYNDROME, GENETIC CLINICS, NEONATAL MEDICAL ASISTANCE, GENETIC ADVISORSHIP.

---

## INTRODUCCIÓN

La craneosinostosis es el cierre prematuro de una o más suturas craneales, que ocasiona una alteración de la forma y configuración del cráneo. Puede ser un defecto aislado o un componente de uno de los numerosos síndromes craneosinostóticos que existen, entre los que se encuentran la Acrocefalosindactilia Tipo I o Síndrome Apert.<sup>1-3</sup>

El Síndrome Apert (MIM:101200\*) es mencionado por primera vez por S.W.Wheaton en 1894 y caracterizado con el estudio de nueve casos por el médico

francés M.E.Apert en 1906. Es una enfermedad genética autosómica dominante, a pesar de que en la mayoría de los casos (90%) ocurre de forma esporádica,<sup>4-5</sup> con un índice de mortalidad elevado en el periodo neonatal.

La prevalencia estimada en nacidos vivos es variable y constituye aproximadamente el 4.5% de todos los casos de craneosinostosis. En Asia tiene una alta incidencia (22.3:1000000 de nacidos vivos), mientras que entre los hispanos tiene una baja prevalencia (7.6:1000000), no existe predilección por el sexo y es detectado en el periodo neonatal, debido a las anomalías de la cabeza, a la apariencia inusual de la cara y la sindactilia de manos y pies, el rasgo distintivo de esta patología.<sup>5-10</sup>

La tasa de mutación ha sido calculada en  $6.2 \times 10^{-6}$  por gen por generación, según Tolarova et. al en 1997.<sup>11</sup> El diagnóstico se basa en el examen clínico y en los exámenes imagenológicos que lo corroboran. El objetivo de este trabajo es presentar las observaciones clínicas efectuadas en la atención de un recién nacido con los hallazgos típicos de Síndrome Apert.

### **Presentación del caso**

Se trata de un recién nacido, con padres sanos, segundo hijo de madre de 28 años y padre de 43 años de edad, sin antecedentes familiares negativos de defecto congénito alguno ni exposición a teratógeno, que nace a las 40 semanas, parto distócico por cesárea, en presentación cefálica, con líquido amniótico meconial, rotura de membranas de 5 horas, Apgar 6-9, un peso de 3300 gr., y una longitud de 49 cm., trasladándose a Cuidados Especiales, donde se coloca en incubadora y son indicados estudios complementarios y valoración del caso con Genética Clínica, motivados por los hallazgos dismorfogenéticos detectados al nacimiento.

### **Examen Físico**

Mucosas: Normocoloreadas y húmedas

Aparato Respiratorio: MV normal, no estertores, Fr: 46/min.

Aparato Cardiovascular: Ruidos cardiacos rítmicos y de buen tono, no soplo, pulsos periféricos presentes y sincrónicos, buen llene capilar, no cianosis, Fc: 142/min.

Abdomen: Suave, depresible, no visceromegalia

Sensorio Presente

Fontanela anterior Normotensa y amplia, circunferencia cefálica: 33 cm

Implantación baja del cabello y de las orejas.

Cráneo braquicéfalo, frente prominente, hipertelorismo ocular, inclinación antimongoloidea de las hendiduras palpebrales, proptosis ocular, macizo facial medio hipodesarrollado, cara aplanada con prognatismo ligero, paladar ojival y nasofaringe estrecha, aplanamiento de los huesos frontal y occipital.

Cuello corto

Nariz pequeña y contraída, de aspecto característico "nariz de periquito"

Sindactilia total bilateral en ambas manos y ambos pies. Dedos cortos y falange distal de pulgar ancha, primer dedo de los pies prominentes.

([Figura 1](#), [Figura 2](#), [Figura 3](#), [Figura 4](#)).



**Figura 1.**



**Figura 2.**



**Figura 3.**



**Figura 4.**

### **Complementarios**

Hb 200g/l

Grupo A+

Glicemia 4 mmol/l

Gasometría Capilar

PH 7.35 mm. Hg      SB 21.7 Meq/L

PCO2 37              EB -2.8 Meq/L

PO2 61 mm. Hg      SO2 91%

Rx de Tórax

Área cardíaca Normal

No alteraciones pleura-pulmonares

No alteraciones óseas

EKG Normal

USG Abdominal Normal

USG Cráneo Asta Frontal derecha: (8.6 mm.)

Asta Frontal Izquierda:(6 mm.)

Rx de Cráneo (AP)

Disminución del diámetro antero posterior del cráneo, con hueso frontal plano y alto, occipucio plano y signos de sinostosis de la sutura coronal, puente nasal deprimido y discreto estrechamiento de la base del cráneo, maxilar hipoplásico.

Rx de las manos

Se corrobora la sindactilia comprobada al examen físico, con hueso del metacarpo asimétrico y ausencia de estructuras óseas de dos de las falanges.

Su evolución posterior se caracterizó por estabilidad clínica y hemodinámica sin presentar complicación alguna durante su estancia en el Servicio de Neonatología. Una vez logrado un régimen de alimentación adecuada, así como un manejo satisfactorio por parte de los padres, se decidió su traslado al Área de Salud con seguimiento por consulta multidisciplinaria.

El análisis citogenético en linfocitos de sangre periférica con técnica de bandas G fue normal: 46, XY y otros estudios de laboratorio que incluyeron conteo de las células sanguíneas, química sanguínea, urianálisis, pesquisaje para defectos metabólicos, cromatografía para azúcares- aminoácidos y electroforesis de hemoglobina, dieron resultados normales. El estudio molecular no fue practicado por no estar disponible en nuestro medio.

## **Diagnóstico**

Aunque la mayoría de los casos ocurre de forma esporádica, el Síndrome Apert se trasmite como un rasgo autosómico dominante con completa penetrancia, y se ha señalado su relación con la edad paterna avanzada, esta condición es causada por una mutación en el gen denominado FGFR 2 que codifica el receptor-2 del factor de crecimiento de fibroblasto, y se encuentra mapeado en brazo largo del cromosoma 10, exactamente en 10q26.<sup>2,5,12</sup> La historia familiar usualmente no es significativa, porque la mayoría de los casos son esporádicos, no obstante, si el defecto molecular ha sido identificado en el familiar afectado, el diagnóstico molecular prenatal pudiera ser llevado a cabo por examen directo del ADN fetal obtenido por amniocentesis<sup>12</sup>. Se ha observado correlación clínica entre las mutaciones en el gen FGFR2 y la severidad de la sindactilia, ésta es más severa en la mutación P253R, en

tanto que la mutación S252W se asocia con más frecuencia a paladar fisurado<sup>5</sup>. El 99% de los casos esporádicos son ocasionados por estas mutaciones.<sup>5-12</sup>

En estos niños la sutura coronal es la más comprometida, el orden y frecuencia de la fusión de sutura determina el grado de deformidad e incapacidad, y puede causar hipoplasia de la mitad de la cara, órbitas poco profundas, cortedad del dorso nasal, hipoplasia del maxilar y ocasionalmente obstrucción de la vía aérea.<sup>4-5;7-8</sup>

La sindactilia compromete los dedos de manos y pies, con total o parcial unión de los dedos; en casos severos todos los dedos están fusionados, a medida que el niño crece los huesos de las manos y los pies se van fusionando progresivamente, lo cual disminuye la flexibilidad y el funcionamiento, suele acompañarse de otras alteraciones óseas, así como de otros sistemas orgánicos.<sup>4-5,10</sup>

La inteligencia varía desde normal hasta la deficiencia mental, aunque un número significativo son mentalmente retardados. Las malformaciones del sistema nervioso central pueden ser responsables de la mayoría de los casos con retraso mental.<sup>4-5;13</sup>

Estudios de laboratorios.

Los mecanismos moleculares son específicos, con un estrecho espectro mutacional. Se puede confirmar diagnóstico por medio de estudio molecular para las mutaciones del gen FGFR2.<sup>2, 5, 12</sup>

Estudios Radiológicos

Permiten evaluar la craneosinostosis, que usualmente compromete la sutura coronal, así como las alteraciones óseas de la columna vertebral y de las extremidades.<sup>4,14</sup>

La TAC de cráneo facilita el análisis de la calvaria y de la base del cráneo, se ha convertido en la técnica más útil en la identificación de la forma del cráneo y presencia o ausencia de suturas comprometidas, también puede definir con precisión la anatomía y permite planear operativos específico.<sup>14</sup>

La RMN ha permitido demostrar la anatomía de las estructuras de los tejidos blandos y las anomalías cerebrales asociadas, también puede visualizar el crecimiento espacial de los huesos.<sup>15</sup>

Se deben realizar exámenes auditivos, pues es frecuente la pérdida de la audición y las infecciones óticas.<sup>4-5</sup>

Este tipo de paciente requiere cuidados médicos, fundamentalmente de soporte y tratamiento quirúrgico, que consiste en la corrección del cráneo, de la parte media de la cara y del paladar. La cirugía inicial a menudo es ejecutada antes de los tres meses, la cirugía para la separación de los dedos provee una pequeña mejoría funcional.<sup>1,16</sup> Puede ser necesaria la Neurocirugía a causa de la craneosinostosis o de la hidrocefalia.<sup>4, 16</sup>

El pronóstico en su mayor parte depende de la edad de la operación, pues la craneosinostosis puede resultar en compresión del cerebro y retardo mental, depende también si tiene o no malformaciones cerebrales asociadas, así como el medio en el cual se desarrolla Sólo el 12.5% de los niños con síndrome Apert que están institucionalizados alcanzan un coeficiente de inteligencia normal comparado

por un 39.3% de niños que se desarrollan en un ambiente familiar saludable fuera de estas instituciones.<sup>13</sup>

El diagnóstico prenatal ha sido fehacientemente establecido en la literatura por técnicas de Ultrasonido, Fetoscopia y Resonancia Magnética,<sup>15, 17-19</sup> siendo actualmente posible confirmarlo por análisis directo del ADN fetal,<sup>12</sup> este último no disponible en nuestro medio para esta condición.

El Síndrome Apert se debe diferenciar del Síndrome Pfeiffer, Síndrome Crouzon, Síndrome Saethre-Chotzen y Síndrome Carpenter, entre otros síndromes craneosinostóticos ; una sindactilia acentuada como la que presenta el S. Apert, puede observarse en el Síndrome Criptoftalmus.<sup>1,3,4-5</sup>

Al estimar el riesgo de recurrencia en esta enfermedad hay que tener en cuenta que más del 90% de los casos resultan mutaciones recientes, sin embargo, el riesgo teórico es de 50% por cada embarazo si uno de los progenitores está afectado. La fertilidad de los afectados está muy reducida.<sup>4-5</sup>

Dada la frecuencia reportada de numerosas anomalías asociadas al Síndrome Apert (espinas bífidas, cardiopatía congénita, atresia de ano y esófago, estenosis del píloro, anomalía de cartílagos traqueales, aplasia pulmonar, atresia de arterias pulmonares, riñones poliquísticos, hidronefrosis), es recomendable e importante ante un neonato diagnosticado con esta entidad hacer una completa e integral evaluación de su caso para poder actuar oportunamente.<sup>1,3,9</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katzen JT, Mc Carthy JG. Syndromic and other congenital anomalies of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 1257-1284.
2. Lomri A, Lemonnier J, Hott M, Parseval N. Increased calvaria cell differentiation and bone matrix formation induced by fibroblast growth factor receptor 2 mutations in Apert syndrome. *J Clin Invest* 2000; 15: 1310-17.
3. Wilkie, A.O.M., Morriss-Kay, G.M.; Genetics and craniofacial development malformation. *Nature Rev Genet* 2001; 2:458-468.
4. Juan Pablo Sorolla Parker .Craneosinostosis. *Plast Reconstr Surg* 2001; 60:575-581.
5. Mc Kusic V. On line Mendelian Inheritance in Man. Estados Unidos: NCHI 2005:12.
6. Oldridge M, Zackai EH, McDonald DM, Iseki S. De novo alu-element insertions in FGFR2 identify a distinct pathological basis for Apert syndrome. *Am J Human Genet* 2000; 64(2):446-61.
7. Oldridge M, Zackai EH, McDonald DM, Iseki S. De novo alu-element insertions in FGFR2 identify a distinct pathological basis for Apert syndrome. *Am J Human Genet* 2000; 64(2): 446-61.

8. Mamikoglu B., Mamikoglu A. A father and son with non severe form of Crouzon's syndrome. *Ear Nose and Throat J* 2000; 79(5):368-71.
9. Liptak GS, Serlettti JM. Pediatric approach to craniosynostosis. *Rev Pediatr* 2000; 20(1):320-359.
10. Cohen MN, Kreiborg S. Hand and feet in Apert syndrme. *Am J Med Genet* 1995; 57(1):82-96.
11. Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K. Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parent´s age and ethnicity in Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1997;72:394-398.
12. Robson C.D., Mulliken J.B., Robertson R.L., Proctor M.R., Steinberger D., Barnes P.D., Mc Farren A, Muller V, Zurakowski D. Prominent basal emissary foramina in sindromic craneosynostosis: correlation with phenotypic and molecular diagnoses. *AJNR Am. J. Neuroradiol* 2000 ;21(9):1707-17.
13. Renier D, Amaud E, Cinalli G, Sebag G. Prognosis for mental function in Apert syndrome. *J Neurosurg* 1996; 85(1):66-72.
14. Posada P. Las imágenes diagnósticas en Pediatría. *Rev el Hospital* 2005;1: 10-17.
15. Kazan TJ, Bunduki V, Peralta C. Fetal MRI versus ultrasound: Prospective study. *RSNA* 2004:150.
16. Do Amaral CM, Di Domizio G, Buzzo CL: Surgical treatment of Apert syndrome and Crouzon anomaly by gradual bone distraction. *J Plast Reconstr* 2001; 3:12-17.
17. Farhatzis N, Ramus R, Twickler D. MR of the fetal face and neck: Normal and abnormal cases. *RSNA* 2004: 224.
18. Ratani R, Cohen H. Pediatric ultrasound. *Ultrasound Quarterly* 2004;20:127-139.
19. Leonard CO, Daikoku NH, Winn K. Prenatal fetoscopic diagnosis of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1982;11:5-9.

Recibido: 28 de febrero de 2006

Aprobado: 31 de mayo de 2006

Dr. Omar León Vara Cuesta. Especialista de Primer Grado en Neonatología. Hospital Gineco-Obstétrico "Justo Legón Padilla". Pinar del Río. Cuba.