



# UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA

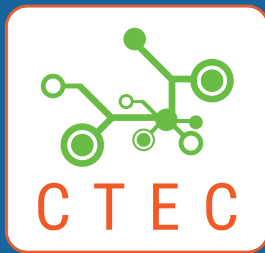
**VICERRECTORADO ACADÉMICO**

**DIRECCIÓN DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES**

## MEMORIA DE ARTÍCULOS

**DOMINIO 5**

**ECOSISTEMAS DE LA SALUD HUMANA**



**I Congreso Internacional de Ciencia  
y Tecnología UTMACH 2015**





# I CONGRESO INTERNACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA UTMACH 2015

Memoria de Artículos

centro\_de\_investigaciones@utmachala.edu.ec



## SÍNDROME DE APERT: CASO CLÍNICO Y REVISIÓN

Sixto Chilinguina Villacis <sup>1</sup>, Brígida Agudo Gonzabay <sup>1</sup>

Universidad Técnica de Machala <sup>1</sup>

schilinguina@utmachala.edu.ec

bagudo@utmachala.edu.ec

### RESUMEN

El síndrome de Apert es una enfermedad genética, denominada acrocefalosindactilia tipo I, es una craneosinostosis acompañada de sindactilia en manos y pies, autosómica dominante, algunos casos son espontáneos sin antecedentes familiares, el único rasgo es la avanzada edad paterna. Dicha enfermedad es causada por mutaciones en el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR2), en el cromosoma 10q26.

Este trabajo de observación directa permite describir el caso clínico de una niña, obtenida por cesárea, su manejo, evolución y revisión del tema en varias fuentes bibliográficas.

El diagnóstico se confirma mediante prueba genética, requiere de un equipo multidisciplinario y múltiples intervenciones quirúrgicas. No es una enfermedad mental, las capacidades van a estar relacionadas con su desarrollo individual y su inserción social. El pronóstico será variable; el consejo genético ayudará a la familia a comprender la enfermedad, afrontar los temores y hacer frente al problema de forma constructiva.

**Palabras clave:** Síndrome de Apert, craneosinostosis, mutación.

### ABSTRACT

It is a genetic disease, called type I acrocephalosyndactyly, craniosynostosis is accompanied by syndactyly in hands and feet, autosomal dominant, some cases are spontaneous with no family history; the unique feature is the advanced paternal age. It is caused by mutations in the receptor 2 fibroblast growth factor (FGFR2), in the 10q26 chromosome.

This work allows direct observation describe the case of a child, obtained by cesarean, management, development and review of the subject in various literature sources

The diagnosis is confirmed by genetic testing, it requires a multidisciplinary team and multiple surgeries. It is not a mental illness; capabilities will be linked to their individual development and social integration. The prognosis is variable; genetic counseling will help the family understand the disease, to address the fears and deal with the problem constructively.

**Keywords:** Apert syndrome, craniosynostosis, mutation.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Apert forma parte de los casi 6.000 síndromes genéticos conocidos y se lo clasifica como una anomalía craneofacial, denominada acrocefalo-sindactilia tipo I, que es una craneosinostosis acompañada de sindactilia en manos y pies (Adams y col., 2002), (Farreras, 1995), (Ramón, 2002). Marks, G. (2004), (Nelson, 2002), (Carro, 2005); se transmite como un rasgo autosómico dominante, pero existen también algunos casos de presentación espontánea en los que no existen antecedentes familiares, salvo un rasgo común que es la edad paterna avanzada. Esta condición es causada por mutaciones en un gen denominado: receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR2), ubicado en el cromosoma 10q26. Su incidencia en países como España es de 1 a 2 por cada 160.000 nacidos vivos, con igual distribución en los sexos (Farreras, 1995), (Nelson, 1997), (Paparella, 1994), (Mueller, 2001).

## MATERIALES Y MÉTODOS

El propósito de este trabajo es presentar el caso clínico de una niña con este síndrome, obtenida por cesárea en el hospital civil del cantón Pasaje, en la provincia de El Oro, mediante el uso de la técnica de observación en cuanto a su manejo y evolución hasta los doce años de edad, así como hacer una revisión bibliográfica actualizada.

Hacemos hincapié en el manejo de las diferentes manifestaciones clínicas que coinciden con la de diversos autores. En esta enfermedad, el cráneo tiene la característica apariencia acrocefálica, es ovoide y braquicefálico, con una frente alta y prominente, el vértice del cráneo está localizado cerca o por delante del bregma y la región occipital es plana y está en el mismo plano vertical del cuello. Existe una obliteración precoz irregular de las suturas craneales, especialmente de la sutura coronal.

El síndrome requiere de varias intervenciones quirúrgicas encaminadas al adelantamiento y remodelación frontal del cráneo, adelantamiento del tercio medio facial con avance de las orbitas, tratamiento quirúrgico de la mano, tratamiento a problemas de audición y demás controles con un odontólogo, oftalmólogo, otorrinolaringólogo, psicoanalista y un terapeuta ocupacional. (Clínicas pediátricas de Norteamérica, 2003), (Galdo, 2003), (Merrit, 2002), (William, 2004).

Es importante confirmar el síndrome con una prueba genética, realizar una intervención quirúrgica antes de los 6 meses, considerar que no es una enfermedad mental razón por la cual los límites de los niños en sus capacidades van a estar relacionados

con su desarrollo individual y su inserción social. El pronóstico siempre será variable en cada paciente puesto que el consejo genético ayudará a la familia a comprender la enfermedad, afrontar los temores, supersticiones ocultas y hacer frente al problema de forma constructiva.

A continuación se revisan varias bibliografías con el tema en mención para profundizar los avances y líneas de investigación que existen al respecto.

## RESULTADO

### Caso Clínico

Paciente N.N. de 38 años, primigesta que ingresa al Hospital 'San Vicente de Paúl' del cantón Pasaje, por presentar embarazo de 39 semanas de gestación e intervenida quirúrgicamente el 25 de julio de 2002 mediante cesárea por desproporción céfalo-pélvica.

Se obtiene producto único vivo, de sexo femenino, llanto fuerte al nacer, apgar de 9 al minuto, peso fetal 3.860, perímetro cefálico: 35 cm., perímetro torácico 35 cm., talla: 51 cm.

En el recién nacido se aprecia turricefalia, acentuación de pliegues frontales, exoftalmos, paladar alto y ojival, sindactilia en manos y pies, auscultación cardiaca normal, aceptable entrada de aire bilateral, abdomen normal, genitales en los cuales nada llama la atención. Cabe acotar que el control prenatal fue realizado particularmente y nunca se reportaron alteraciones en las ecografías.

A las 24 horas es transferido al Hospital Pediátrico Robert Gilbert de la ciudad de Guayaquil y admitido con el diagnóstico de recién nacido a término acorde a la edad gestacional + síndrome de distress respiratorio + síndrome dismórfico (Apert?) + Comunicación inter-auricular con hipertensión pulmonar leve + ostium secundum múltiple. (Foto # 1). La TAC reporta acrocéfalo-sindactilia braquimesofalangia + atrofia cortico-subcortical leve + hidrocefalia a presión normal.

El 13 de octubre de 2002 es admitida en el Hospital Vall d'Hebron en Barcelona (España), para valoración y tratamiento especializado, recibiendo interconsulta en diversas especialidades médicas. Durante la estancia hospitalaria presentó distress respiratorio en forma ocasional y mirada fija con movimientos tónicos de las extremidades superiores de corta duración, evolucionando favorablemente.

A los 8 meses de edad el 02 de abril de 2003 es intervenida quirúrgicamente realizando avanzamiento craneofacial con remodelación y liberación de las suturas fronto-etmoidal, fronto esfenoidal, coronal y metópica más osteosíntesis mediante placas.

**Figura 1. Caso clínico 02 de abril de 2003**

A partir del año de edad ha sido sometida a varias cirugías electivas en las extremidades por presentar sindactilia. A los 6 años cumplidos en el año 2008, su desarrollo psicomotor es aceptable, se desenvuelve como cualquiera otra niña de su edad, juega, reconoce familiares, colores, faltando mejorar su lenguaje. Además permanece bajo control médico con un cirujano maxilo-facial, terapeuta de lenguaje y con tratamiento odontológico.

**Figura 2. Caso clínico en el año 2008**

Próxima a cumplir los 13 años de edad, ha sido operada 14 veces en diversos países como España, Ecuador y Estados Unidos, por presentar problemas cognitivos (ocurren cuando una persona tiene dificultades para procesar la información, incluidas las tareas mentales, como la atención, el pensamiento y la memoria), asiste a una escuela especial.

**Figura 3. Caso clínico en el año 2014**

Más allá del campo médico, el amor de sus progenitores, su familia y amistades han permitido la inclusión al mundo social de esta pequeña paciente, lo que hace comprender en ella su propia enfermedad, para así afrontar los temores, supersticiones ocultas y ver al problema de forma constructiva.

## DISCUSIÓN

Los trastornos genéticos de mayor prevalencia asociados a craneosinostosis son:

- Síndrome de Apert oacrocefalosindactilia tipo I
- Síndrome de Crouzon oacrocefalosindactilia tipo II
- Síndrome de Carpenter oacrocefalopolisindactilia
- Síndrome de Chotzen
- Síndrome de Pfeiffer

El síndrome de Crouzon se caracteriza por una craneosinostosis precoz y se hereda con carácter autosómico dominante. Los rasgos faciales típicos son la hipoplasia mandibular y el hipertelorismo ocular.

Por su parte, el síndrome de Carpenter, con carácter autosómico recesivo, tiene múltiple fusión de suturas, cráneo con deformidad en hoja de trébol y en este es frecuente el retraso mental, entre otras anomalías.

El síndrome de Chotzen es el de mayor prevalencia, se caracteriza por una craneosinostosis simétrica y plagiocefalia, sindactilia de tejidos blandos de los dedos dos y tres de las manos.

El síndrome de Pfeiffer se asocia a turricefalia, herencia autosómica dominante, sinostosis radio humerales o radio cubitales, de ojos prominentes, muy separados. Sus pulgares y dedos son gordos, cortos y anchos.

## CONCLUSIÓN

Todos los síndromes genéticos tienen la posibilidad de asociar otras anomalías. Por lo tanto, es fundamental en nuestra provincia contar con un hospital de especialidad, con un equipo multidisciplinario capacitado para resolver los problemas craneofaciales y que así pueda realizar el seguimiento a largo plazo de los niños afectados.

No se dispone de una casuística a nivel de Ecuador para establecer su incidencia, en tal virtud nos acogemos a la casuística de España que oscila entre, 0,11 por 10.000 recién nacidos vivos, sin mayor diferencia con el sexo (Arroyo y col., 1999).

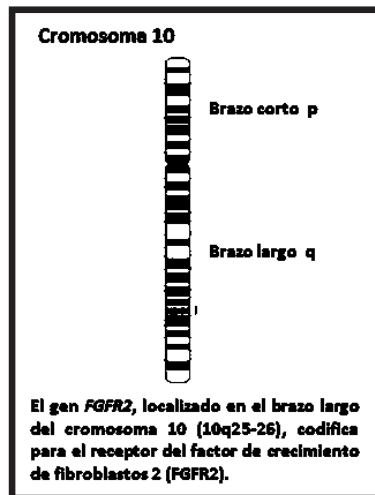
Las manifestaciones craneofaciales y de las manos se corroboran con la literatura revisada, dejando ver una variable expresividad clínica.

El síndrome de Apert puede estar causado por dos mutaciones en el gen que codifica para el receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR2*). La primera de ellas sustituye una molécula de serina por otra de triptófano en el aminoácido 252 (S252W). Por su parte, la segunda provoca el cambio de una prolina por una arginina en la posición adyacente, la 253 (P253R) (Revista digital, 2015).



Existen líneas de investigación interesantes sobre opciones de tratamiento médico. Una de estas opciones es la proteína Noggin, investigada primeramente en un hidrozoo hidroides de la familia Hydridae llamado *Hydra magnipapillata*; dicha proteína antagoniza a la proteína ósea morfogenética tipo 4 (BMP4 por sus siglas en inglés), la cual modula la expresión de las células mesenquimales. La proteína Noggin previene el cierre de las suturas craneales y su regulación se encuentra a la baja en el SA. También se tiene la línea del calphostin C, que es un inhibidor de la proteincinasa C, elemento crucial en la señalización anómala en el SA. El calphostin actúa mediante la modificación covalente del dominio regulatorio de la unión lipídica de la proteincinasa C, inhibiendo el cierre prematuro en las suturas craneales en modelos animales. (Reséndiz y col., 2013), (Revista digital, 2015).

Figura 4. El gen de FGFR2, localizado en el brazo largo



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams y Víctor. (2002). Principios de neurología. Séptima edición. Interamericana.
- Arroyo Carrera, I; Martínez-Frías, Pérez Marco J., L. Paísán Grisolia, Cárdenes, C., Rodríguez, F., Egüés, J., Morales, M.C., Fernández. Et al. (1999) Síndrome de Apert: análisis clínico-epidemiológico de una serie consecutiva de casos en España. Anales Españoles de pediatría.
- Carro, P. (2005). Revista Cubana de Pediatría. Volumen 77. Número 33. Disponible en Internet: [scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312005000300009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312005000300009)
- Clínicas pediátricas de Norteamérica. (2003). Vol. # 1. Oftalmología. Mc Graw Hill Interamericana.
- Farreras, R. (1995). Medicina interna. Deci-

mocuarta edición. Sección 9. Capítulo 169

- Galdo, M Cruz. Tratado de exploración clínica en pediatría. Masson .S. A.
- Marks, G. (2004). Manual de neurocirugía. Volumen I. Edición journal. Capítulo 6.
- Merrit. (2002). Neurología. Mc Graw Hill Interamericana. Capítulo 78.
- Mueller, R. (2001). Genética. 10 ediciones. Capítulo 15.
- Nelson. (1997). Compendio de pediatría. Tercera edición. Interamericana. Capítulo 542.
- Nelson. (2002). Compendio de pediatría. Cuarta edición. Mc Graw Hill Interamericana. Capítulo 4.
- Paparella, S. (1994). Otorrinolaringología. Editorial médica. Panamericana. Capítulo 39.
- Ramón, J. (2002). Manual moderno. Segunda edición. Capítulo 6.
- Reséndiz, I, Nava, E. (2013). Síndrome de Apert. Acta Médica grupo ángeles. Volumen 11.
- Revista digital (2015) Disponible en Internet: [http://www.ivami.com/noticia\\_indiv.php?id\\_noticia=2119&opc=5&id=2067&lang=es](http://www.ivami.com/noticia_indiv.php?id_noticia=2119&opc=5&id=2067&lang=es)
- William, W. (2004). Manual Moderno. Décima tercera edición. Capítulo 23.