
Síndrome de Pfeiffer asociado a cráneo en trébol: Primer caso descrito en Venezuela

Caridad Martínez-Basalo, Francisco Álvarez-Nava, María Elena González-Inciarte, Luisandra González-Inciarte, Wilmer Delgado-Luengo, Eduardo Mora-La Cruz, Joaquín Peña, Benito Rodríguez, Gladys Gómez-Polo, Juana Delgado-Luengo.

Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 15374, Maracaibo. Venezuela

Palabras claves: Síndrome de Pfeiffer, pulgares anchos, ortejo grande, cráneo en trébol

Resumen. En 1964, Pfeiffer describió un síndrome que consiste en craneosinostosis, pulgares anchos, primer ortejo grande y sindactilia cutánea parcial de manos y pies, por lo que se incluyó en el grupo de los síndromes de acrocefalosindactilia. Se describe un lactante menor, masculino, producto de VII gesta, embarazo simple, a término, no controlado, sin complicaciones, madre y padre sanos, no consanguíneos, de 32 y 50 años, respectivamente; quien llena los criterios diagnósticos y pronósticos de Síndrome de Pfeiffer, subtipo 2. Se discuten los aspectos clínicos, radiológicos, tomográficos y genéticos.

Pfeiffer's syndrome associated to cloverleaf skull: First case described in Venezuela.

Invest Clin 38(2): 95-106, 1997.

Key Words: Pfeiffer's syndrome, broad thumbs, great toes, cloverleaf skull

Abstract. In 1964, Pfeiffer described a syndrome consisting of craniosynostosis, broad thumbs, broad great toes, and partial soft tissue syndactyly of the hands and feet. It belongs to acrocephalosyndactyly syndromes. We describe a male baby product of an eighth full-term uncomplicated no controlled pregnancy, mother and father normals and unrelated, 32 and 50 years old, respectively. He had all diagnostic and pronostic crite-

ria of Subtype 2 Pfeiffer's Syndrome. The clinical, radiological, tomographic, and genetic aspects are discussed.

Recibido: 26-6-96. Aceptado: 8-4-97.

INTRODUCCIÓN

En 1964, Pfeiffer describió un síndrome que consiste en craneosinostosis, pulgares anchos, primer orjejo grande y sindactilia cutánea parcial de manos y pies en una familia con 8 miembros afectados en 3 generaciones, tanto a varones como a hembras, y con transmisión varón a varón, por lo que sugirió un mecanismo de transmisión autosómico dominante (1).

Esta entidad pertenece al grupo de las acrocefalosindactilias (ACS), las cuales se caracterizan por cierre prematuro de suturas craneales y anomalías de manos y pies. McKusick (2), clasifica al Síndrome de Pfeiffer (SP) como ACS tipo V, aunque la mayoría de los autores están ahora de acuerdo con la existencia de al menos 3 tipos distintos: ACS tipo I (Síndrome de Apert), ACS tipo III (Síndrome de Saethre-Chotzen) y ACS tipo V (3). Recientemente, Cohen (4) divide la ACS tipo V en 3 subtipos según las características clínicas. El subtipo 1 o SP clásico. El subtipo 2 con iguales características que el 1 pero con cráneo en trébol, proptosis ocular severa, trastornos del Sistema Nervioso Central, anquilosis o sinostosis del codo, de aparición esporádica y con otras anomalías. El subtipo 3, similar al 2, pero con ausencia de cráneo en trébol.

En este trabajo se describe un lactante menor, quien llena los criterios diagnósticos de SP, subtipo clínico 2.

REPORTE DEL CASO

El propósito es un lactante menor, de 2 meses de edad, masculino, producto de VII gesta, embarazo simple a término (38 semanas según fecha de última regla), no controlado, sin complicaciones. Madre y padre, aparentemente sanos, no consanguíneos, de 32 y 50 años, respectivamente, al momento de la concepción; parto vaginal, presentación cefálica, requirió maniobras de reanimación cardiopulmonar al nacer.

Al examen físico, el peso fué de 3.000 g (percentil 3), midió 45 cm (percentil < 3); fontanela anterior 1x1 cm, sutura lambdoidea cerrada, turrabraquicefalia, órbitas pequeñas, exoftalmos, hendiduras palpebrales antimongoloides, hipertelorismo, úlcera corneal en ojo izquierdo, hipoplasia maxilar, prognatismo, puente nasal deprimido, implantación baja de pabellones auriculares, rotados y displásicos, paladar alto y arqueado, 3 dientes natales, asimetría facial; cuello corto (Fig. 1); hernia umbilical, diastasis de los rectos; imposibilidad de extensión de los codos, pulgares flexionados sobre las palmas y el resto de los dedos flexiona-



Fig. 1. Aspecto físico del propósito

dos sobre él, pliegue único bilateral, pulgares anchos, uñas triangulares; primeros orjeos anchos, segundos hipoplásicos, con sindactilia cutánea parcial con los terceros; talipes calcáneo varo; pelvis estrecha; hipertonia discreta en miembros superiores, hiporrefléxico.

El estudio radiológico de cráneo reveló sinostosis de sutura coronal y lambdaidea; con obliteración de la fontanela posterior; las órbitas se visualizan muy pequeñas y con ligero aumento en el espacio interorbitario, pérdida de la continuidad ósea a ese nivel; hipoplasia maxilar con asimetría en la disposición del maxilar superior y de la mandíbula, indicando cierto grado de prognatismo (Figs. 2 y 3). Manos: falanges distales de ambos dedos pulgares



Fig. 2. Radiografía antero-posterior de cráneo



Fig. 3. Radiografía lateral de cráneo

lucen de amplitud importante y de aspecto triangular; braquimesofalangia (Fig. 4). Brazos: sinostosis radiocubital proximal bilateral; húmero normal (Fig. 5). Pies: falanges distales de primeros orfejos lucen amplias, de forma triangular, sindactilia del segundo con el tercero (Fig. 6). Columna vertebral: hemivértebras a nivel de región dorsal superior, comprometiendo aparentemente la cuarta vértebra dorsal; el diámetro transversal del canal espinal cervical luce muy amplio, con cambios que sugieren la factibilidad de disrafismo cervical (Fig. 7). Pelvis y fémur: normales.

La tomografía computada de cráneo muestra configuración braquiocefálica, con mayor amplitud del diámetro transversal a nivel del hemisferio cerebral izquierdo (Fig. 8); dilatación de las cavidades del tercer ventrículo, astas temporales

de ambos ventrículos laterales, el cuarto luce pequeño, puntiforme (Fig. 9); las cavidades orbitarias lucen pequeñas (Fig. 10); no se observan calcificaciones patológicas.

El cariotipo del propósito resultó 46, XY. El tamizaje metabólico en orina, calcemia, fosfatemia, fosfatasas ácidas y alcalinas séricas, resultaron normales.

DISCUSIÓN

Nuestro paciente y los reportados en la literatura como SP subtipo 2 tienen en común las características mostradas en la Tabla I.

En los 3 subtipos de SP se han reportado casos clínicos superpuestos (5), lo que implica que los subtipos no son entidades diferentes desde el punto de vista nosológico o genético, por lo que tal distinción tiene un valor útil en el pronóstico, y en el

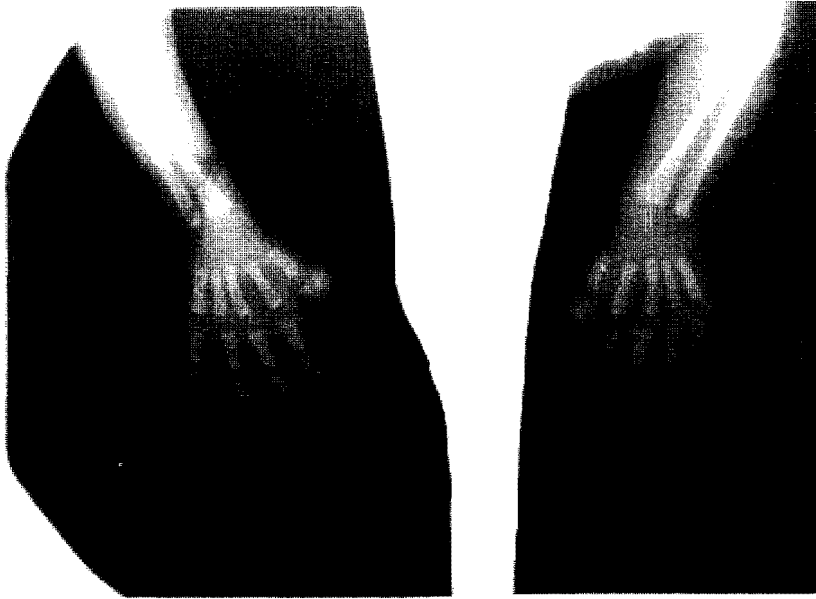


Fig. 4. Radiografía de ambas manos

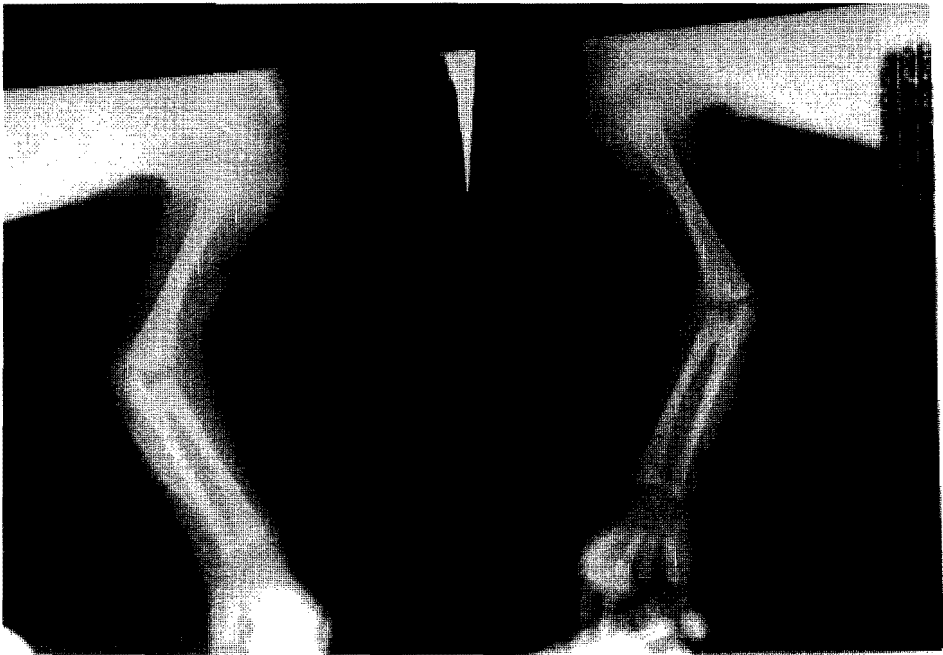


Fig. 5. Radiografía de miembros superiores



Fig. 6. Radiografía de ambos pies



Fig. 7. Radiografía lateral de columna vertebral

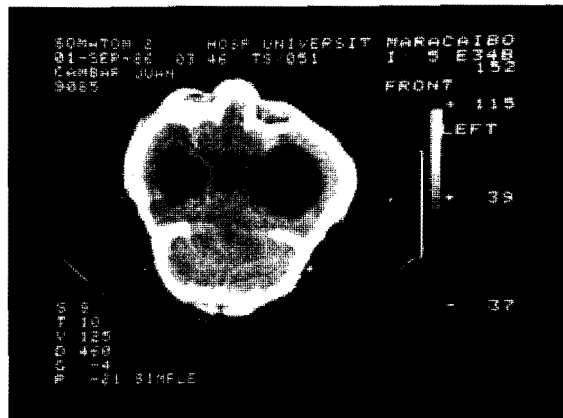


Fig. 8. Tomografía de cráneo: braquiocéfalia

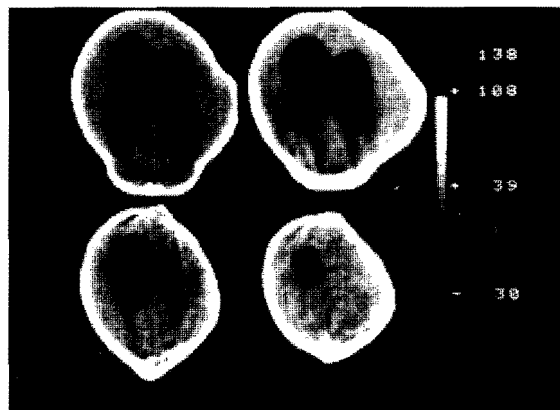


Fig. 9. Tomografía de cráneo: dilatación ventricular

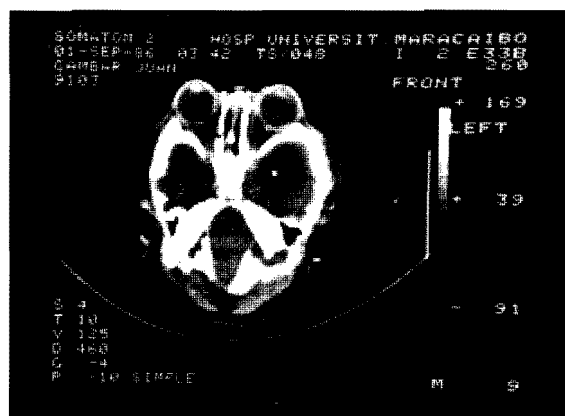


Fig. 10. Tomografía de cráneo: hipoplasia de órbitas

TABLA I
CARACTERISTICAS CLINICAS DEL SÍNDROME DE PFEIFFER

Hallazgos Clínicos	Subtipos			Propósito
	1	2	3	
A. Craneofaciales				
Craneosinostosis	+	+	+	+
Cráneo en Trébol	-	+	-	+
Proptosis ocular severa	-	+	+	+
Hipoplasia de hemifara	+	+	+	+
Atresia/Estenosis de coanas	-	+	+	+
Anomalías vértebras cervicales	+	+/-	+/-	-
B. Miembros				
Anquilosis/Sinostosis de codo	+/-	+	+	+
Pulgares anchos	+	+	+	+
Hallux grande	+	+	+	+
Sindactilia variable	+	+	+	+
Braquidactilia	+	+	+	+
Flexión de rodillas	-	+	+	-
C. Patrón de Herencia				
Autosómico dominante	+	-	-	-
Esporádico	-	+	+	+
D. Expectativa de vida				
Compatible con la vida	+	-	-	-
Muerte temprana(<2años)	-	+	+	+
E. Otras				
Malrotación Intestinal	-	+	+	-
Síndrome Prune-Belly	-	?	+	-
Hidrocefalia	-	+	+	+
Retardo del crecimiento	-	+	+	+
Retardo mental	+/-	+	+	+
Onfalocele	-	+	+	+

+ =Presente - =Ausente

asesoramiento genético (6). Así, el subtipo 1 tiene un patrón autosómico dominante, cursa con inteligencia normal y sobrevive hasta la adultez. Debido al severo retardo en el desarrollo y crecimiento, y a otras anomalías asociadas, los pacientes con subtipo 2 y 3 a menudo mueren en los 2 primeros años de vida, y todos los casos reportados hasta ahora son esporádicos (4, 7, 8). El caso presentado por nosotros, llena todos los criterios tanto clínicos como pronósticos, facilitando el asesoramiento genético a la familia consultante. El hallazgo de edad paterna avanzada también puede sugerir una mutación de novo.

Los hallazgos radiológicos concuerdan con los casos reportados en la literatura (9, 10). La presencia de cráneo en trébol es un signo importante en la clasificación de los tipos de SP. Esta anomalía consiste en la presencia de un cráneo trilobular, debido a craneosinostosis de grado variable, que involucra varias suturas; puede asociarse con hidrocefalia y con hipoplasia de los huesos de la cara (órbitas, huesos nasales, maxilar, etc.). Puede presentarse de una manera aislada o asociada a otros trastornos (Tabla II) (11, 12). Aproximadamente el 20% de las malformaciones de cráneo en trébol son casos de SP (10).

TABLA II
PATOLOGÍAS ASOCIADAS CON CRÁNEO EN TRÉBOL*

Bandas Amnióticas/Ruptura Prematura de Membranas
Síndrome de Antley-Bixler
Síndrome de Apert
Displasia Campomélica
Síndrome de Carpenter
Síndrome de Prune-Belly
Síndrome COH
Síndrome Shprintzen-Golbert
Síndrome de Crouzon
Cutis Girata-Acantosis Nigricans
Duplicación 13q
Duplicación 15q
Anomalia de Cráneo en Trébol aislada
Displasia Osteoglofónica
Síndrome de Pfeiffer
Síndrome de Say-Poznanski
Síndrome Costilla corta-Polidactilia, tipo Beemer-Langer
Descompresión subtemporal por hidrocefalia
Displasia Tanatofórica

*Tomado de Saal y col (12)

El SP algunas veces es confundido clínicamente con los síndromes de Saethre-Chotzen y Jackson-Weiss. Los ortijos anchos pueden ocurrir en algunos casos de Saethre-Chotzen, pero son diferentes a los ortijos grandes del SP. Estos tienen una forma triangular y/o bulbar y están en posición valgus. Los ortijos anchos del SP pueden ocurrir en algunas situaciones en el síndrome de Jackson-Weiss, sin embargo, los pulgares anchos nunca se observan (4).

Se ha asociado edad paterna avanzada con herencia autosómica dominante (mutación de novo). El varón, que replica y repara el ADN en el ciclo espermatogénico en lapsos breves, es más vulnerable a las mutaciones de genes únicos; a diferencia de la mujer, donde la profase detenida por un largo tiempo, aumenta el riesgo de la no disyunción en el momento de la ovulación. La ineficacia del mecanismo de reparación con la edad hace que el varón sea más susceptible a las mutaciones de novo en las líneas germinales. El hallazgo de edad paterna avanzada en el caso descrito aquí probablemente se encuentre asociado con esta situación nosológica. Los padres y sus hermanos son fenotípicamente normales.

Actualmente, se han dilucidado las bases genéticas de varias condiciones que cursan con craneosinostosis. Jabs y cols. (13), Reardon y cols. (14), Rutland y cols. (15) y Wilkie y cols. (16) han identificado mutaciones en el Gen Receptor 2 del Factor de Crecimiento de Fibroblas-

tos (FGFR2) en los síndromes de Crouzon, Jackson-Weiss y Apert, y presentan evidencias de que mutaciones en el exón B (exón 7) del FGFR2 también pueden causar SP. Asimismo, se han demostrado en algunas familias con SP, una mutación del gen del Receptor 1 del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR1) (17). Estos dos hechos pueden sugerir la variabilidad genética que existe en los síndromes con craneosinostosis, y que una mutación puede provocar fenotipos distintos, posiblemente debido a diferencias en el fondo genético o a factores ambientales (2).

Por otra parte, existe heterogeneidad génica en el SP, ya que se presenta un mismo fenotipo producido por alteraciones de dos genes diferentes (FGFR1 y FGFR2), probablemente como consecuencia de que los productos génicos de otros loci pueden interactuar con el FGFR2 mutante; o que las mutaciones idénticas que dan fenotipos diferentes, nunca se observan juntas en una misma familia, ya que las secuencias polimórficas en otra parte del mismo gen (actuando en cis), afecten su expresión fenotípica. Al parecer, muchos síndromes con craneosinostosis son variantes alélicas de un mismo gen (15).

Hasta que no se diluciden los mecanismos moleculares que están involucrados, creemos que la clasificación propuesta por Cohen (4) es válida, pues permite una guía para el diagnóstico y el asesoramiento genético del SP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- GORLIN R., PINDBORG J., COHEN M.: Syndrome of the head and neck. McGraw-Hill Book Company, New York, USA, 1976. p. 220-223.
- 2- McKUSICK V.: Mendelian Inheritance in Man. 10th edition, Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1992.
- 3- RASMUSSEN S., FRIAS J.: Mild expression of the Pfeiffer syndrome. Clin Genet 1988; 33: 5-10.
- 4- COHEN M.: Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. Am J Med Genet 1993; 45: 300-307.
- 5- SOEKARMAN D., FRYNS J., VAN DEN BERGHE H.: Pfeiffer acrocephalosyndactyly syndrome in mother and son with cloverleaf skull anomaly in the child. Genet Couns 1992; 3(4): 217-220.
- 6- BARAITSER M., BOWEN M., SALDAÑA P.: Pitfalls of genetic counselling in Pfeiffer's syndrome. J Med Genet 1980; 17: 250-256.
- 7- BARONE C., MARION R., SHANSKE A., ARGAMASO R., SHPRINTZEN R.: Craniofacial, limb, and abdominal anomalies in a distinct syndrome: relation to the spectrum of Pfeiffer syndrome type 3. Am J Med Genet 1993; 45: 745-750.
- 8- STONE P., TREVENEN C., MITCHELL I., RUDD N.: Congenital tracheal stenosis in Pfeiffer syndrome. Clin Genet 1990; 38: 145-148.
- 9- HALL J.: Mild expression of the Pfeiffer syndrome (letter). Clin Genet 1990; 34(2):144. 1990.
- 10- HILL L., GRZYBEK P.: Sonographic findings with Pfeiffer syndrome. Prenatal Diagn 1992; 14: 47-49.
- 11- NAVEH Y., FRIEDMAN A.: Pfeiffer syndrome: report of a family and review of the literature. J Med Genet 1976; 13: 277-280.
- 12- SAAL H., BULAS D., FONDA J., VEZINA L., WALTON D., ROSENBAUN K.: Patient with craniosynostosis and marfanoid phenotype (Shprintzen-Goldberg syndrome) and cloverleaf skull. Am J Med Genet 1995; 57: 573-578.
- 13- JABS E., et al.: Jackson-Weiss and Crouzon syndrome are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. Nature Genet 1994; 8: 275-279.
- 14- REARDON W., WINTER R., RUTLAND P., PULLEYN L., JONES B., MALCOLM S.: Mutations in the fibroblast growth factor 2 gene cause Crouzon syndrome. Nature Genet 1994; 8: 98-103.
- 15- RUTLAND P., PULLEYN L., REARDON W., BARAITSER M., HAYWARD R., JONES B., MALCOLM S., WINTER R., OLDRIDGE M., SLANEY S., POOLE M., WILKIE A.: Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crou-

- zon syndrome phenotypes. *Nature Genet* 1995; 9: 173-176.
- 16- WILKIE A., et al.: Apert syndromes results from localised mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nature Genet* 1995; 9: XX-YY.
- 17- MUENCKE M., et al.: A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nature Genet* 1994; 8: 269-274.