

Medicent Electrón. ene.-mar. 2016;20(1)

**CENTRO PROVINCIAL DE GENÉTICA MÉDICA
HOLGUÍN**

INFORME DE CASO

Síndrome de Pfeiffer. Presentación de una familia afectada

Pfeiffer syndrome. Presentation of an affected family

MSc. Dra. Elayne Ester Santana Hernández¹, MSc. Dr. Víctor Jesús Tamayo Chang²

1. Especialista de Primer y Segundo Grados en Medicina General Integral y en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín. Cuba. Correo electrónico: esantana@hpuh.hlg.sld.cu
2. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín. Cuba. Correo electrónico: vtamayo@hpuh.hlg.sld.cu

DeCS: acrocefalosindactilia.

DeCS: acrocephalosyndactylia.

Este síndrome fue descrito por Rudolf Arthur Pfeiffer en 1964, quien publicó el caso de una familia con varios de sus miembros afectados durante varias generaciones.¹ Se transmite de padres a hijos, según un patrón autosómico dominante, y puede estar causado por dos tipos de mutaciones: la que afecta al gen FGFR1, situado en el cromosoma 8, o la del gen FGFR2 en el cromosoma 10.¹ El síndrome de Pfeiffer se caracteriza por la asociación de craneosinostosis, pulgares gruesos de los pies, anchos y desviados, además sindactilia parcial en manos y pies. Ocasionalmente puede presentarse hidrocefalia, junto con protrusión ocular marcada, codos anquilosados, vísceras anormales y retraso del desarrollo psicomotor.^{1,2}

Esta enfermedad se clasifica en tres subtipos clínicos:

- Tipo 1 o «clásico»: manifestaciones leves que incluyen braquicefalia, hipoplasia medifacial y anomalías en dedos de manos y pies. Se asocia a un desarrollo neurológico e intelectual normal.
- Tipo 2: consiste en una deformidad trilobulada del cráneo (cráneo en forma de trébol), proptosis extrema, anomalías en dedos de manos y pies, anquilosis o sinostosis del codo, retraso del desarrollo y complicaciones neurológicas. El cráneo en forma de trébol puede ocasionar limitación en el crecimiento cerebral, y la extrema proptosis suele causar afectación visual.
- Tipo 3: es similar al tipo 2, pero sin cráneo en trébol.²⁻⁴

Se trata de un síndrome genéticamente heterogéneo. La mayoría de los casos publicados presentan un patrón de herencia autosómico dominante perteneciente al tipo I, causado por mutaciones en los genes FGFR1 o FGFR2. Los casos esporádicos pertenecen a los tipos II y III, ocasionados, generalmente, por mutaciones en el gen FGFR2 solamente. Las mutaciones en el gen FGFR1 se asocian casi siempre a manifestaciones más leves.⁵⁻⁸

Este estudio tiene como objetivo presentar una familia con características fenotípicas del síndrome de Pfeiffer clásico; se ratifica el método clínico como la herramienta fundamental para realizar el diagnóstico. Aún los laboratorios en nuestro país no cuentan con tecnología para implementar estudios que permitirían caracterizar genéticamente a esta familia.

Presentación de la familia

En la consulta de Genética Clínica, se atiende a una familia con características faciales peculiares, donde el menor presenta iguales dismorfias faciales y similares anomalías en manos y pies que su mamá, además de discapacidad intelectual ligera; en el interrogatorio se constata que él es el tercer afectado en la familia por vía materna, como se puede observar en la Figura 1.

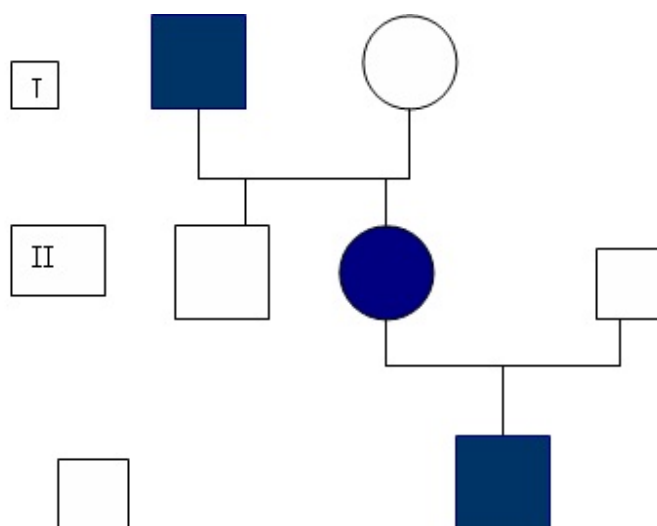


Figura 1. Árbol genealógico de la familia.

Se determinó que esta familia muestra una acrocefalosindactilia –específicamente un síndrome de Pfeiffer tipo I– después de realizado el examen físico y delinear bien el fenotipo, por las dismorfias que presentan en el cráneo, la cara y las extremidades. En los tres enfermos se describen alteraciones en el cierre precoz de las suturas coronaria y sagital, que provocan en ellos turribraquicefalia (disminución del diámetro anteroposterior del cráneo), es decir, el cráneo aumenta en tamaño hacia arriba y hacia los lados con acrocefalia (cabeza en forma de cono). En la cara se observa asimetría facial, frente alta, hipoplasia malar, hipertelorismo (separación de los cantos internos de los ojos más de 2,5 cm), nariz con puente nasal ancho, como se muestra en la Figura 2.



Figura 2. Características faciales y del cráneo.

En las extremidades, se aprecia braquidactilia (a expensas del acortamiento de las falanges de las manos, que hacen que estas sean más pequeñas); sindactilia membranosa ligera, primer dedo grueso y desviado, acompañado de clinodactilia en los dedos de las manos, como observa en la Figura 3.



Figura 3. Características de las manos de una afectada de la familia.

Comentario

Las acrocefalosindactilias son síndromes caracterizados por afectaciones del cráneo (craneosinostosis), la cara (hipertelorismo, retromaxilismo), manos y pies (sindactilia ósea o cutánea). Se heredan de manera autosómica dominante, aunque también se han descrito casos esporádicos. Este grupo de enfermedades incluye síndromes muy manifiestos, con expresividad variable y distintos grados de penetrancia.¹⁻³

El diagnóstico de síndrome de Pfeiffer se basa en la presencia de craneosinostosis y pulgares anormales. Existe una gran variabilidad clínica, incluso dentro de una misma familia, donde se presentan varios afectados. Existe gran heterogeneidad de locus, pero aun así, los datos moleculares pueden ser un complemento importante en el fenotipo clínico para confirmar el diagnóstico. Cuando existe sospecha de un síndrome complejo craneofacial, debe realizarse un adecuado examen físico y estudios complementarios que permitan plantear un diagnóstico clínico, además de ser necesario, para su caracterización molecular, realizar investigaciones como los estudios moleculares, incluido el análisis de la mutación FGFR1 (exón 7), FGFR2 (exón 8), FGFR2 (exón 10) y FGFR3 (exón 7).⁴⁻⁶

Las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) causan el síndrome de Pfeiffer: gen FGFR1 (en el cromosoma 8p11.2-p11) y el gen FGFR2 (en el cromosoma 10q26).

Estos dos genes, al parecer, desempeñan un papel importante en la señalización de la célula o en la división de maduración. Se conoce que una mutación en ellos puede ser causa de señalización prolongada, y favorecer la maduración temprana de las células óseas en un embrión en desarrollo y la fusión prematura de los huesos en el cráneo, las manos y los pies.⁵

El principal diagnóstico diferencial incluye los síndromes que se caracterizan por craneosinostosis (Apert, Carpenter, Crouzon, cráneo en forma de trébol y la displasia tanatofórica). Las mutaciones en el mismo gen FGFR pueden dar lugar a diferentes síndromes de craneosinostosis, por lo que se plantea un mismo mecanismo patológico en el gen FGFR causante del síndrome de Pfeiffer y el síndrome de Apert. Estos últimos presentan algunas similitudes, pero con un buen examen físico se logra definir cada uno, y genéticamente también. El síndrome de Crouzon es fenotípicamente similar al de Pfeiffer, pero carece de las anomalías de pies y manos. A veces el síndrome de Pfeiffer ha sido confundido con el de Saethre Chotzen-Jackson, por las características en los dedos de los pies, muy similares en ambos.⁷⁻⁹

La heterogeneidad genética alélica y no alélica de locus puede explicar la variabilidad fenotípica intrafamiliar de estas anomalías en las extremidades superiores. El seguimiento de estos afectados debe ser multidisciplinario, en conjunto con el asesoramiento genético a la familia. Las decisiones de tratamiento deben ser individualizadas y determinadas por el tipo y la gravedad de la presentación clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Hearing loss in syndromic craniosynostoses: introduction and consideration of mechanisms. Am J Audiol [internet]. 2014 Jun. [citado 15 sep. 2014];23(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4131981/>
2. Ettinger N, Williams M, Phillips JA. Variable expressivity and clinical heterogeneity can complicate the diagnosis and management of Pfeiffer syndrome. J Craniofac Surg [internet]. 2013 [citado 15 sep. 2014];24(5):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Variable+expressivity+and+clinical+heterogeneity+can+complicate+the+diagnosis+and+management+of+Pfeiffer+syndrome>
3. Wiwanitkit V. FGFR mutation in Pfeiffer syndrome. J Craniofac Surg. 2013 Jul.;24(4):1503.
4. Buchanan EP, Xue AS, Hollier LH Jr. Craniofacial syndromes. Plast Reconstr Surg [internet]. 2014 Jul. [citado 15 sep. 2014];134(1):[aprox. 25 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028828>
5. Martelli Júnior H, Nascimento de Aquino S, Assis Machado R, Lima Leão L, Della Coletta R, Burle-Aguiar MJ. Pfeiffer syndrome: Clinical and genetic findings in five Brazilian families. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [internet]. 2014 Aug. 17 [citado 15 sep. 2014];20(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320421/>
6. Kalathia MB, Parikh YN, Dhami MD, Hapani PT. Pfeiffer syndrome. J Pediatr Neurosci [internet]. 2014 Jan.-Apr. [citado 15 sep. 2014];9(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4040047/>
7. Kouga T, Tanoue K, Matsui K. Airway statuses and nasopharyngeal airway use for airway obstruction in syndromic craniosynostosis. J Craniofac Surg [internet]. 2014 May. [citado 15 sep. 2014];25(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24820706>

8. Cerrato FE, Nuzzi LC, Theman TA, Taghinia A, Upton J, Labow BI. Upper extremity anomalies in Pfeiffer syndrome and mutational correlations. *Plast Reconstr Surg* [internet]. 2014 May. [citado 15 sep. 2014];133(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24776567>
9. Nur BG, Pehlivanoğlu S, Mihçi E, Çalışkan M, Demir D, Alper OM, et al. Clinicogenetic study of Turkish patients with syndromic craniosynostosis and literature review. *Pediatr Neurol* [internet]. 2014 Jan. 11 [citado 15 sep. 2014];50(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656465>

Recibido: 5 de febrero de 2015

Aprobado: 17 de septiembre de 2015

MSc. Dra. Elayne Ester Santana Hernández. Especialista de Primer y Segundo Grados en Medicina General Integral y en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Holguín. Cuba. Correo electrónico: esantana@hpuh.hlg.sld.cu