

Síndrome de Pfeiffer

materno y neonatal

Maternal and neonatal Pfeiffer syndrome

José Luis Quezada Galindo, MD, MgSc¹*, Louciana Marisol Garay García, MD, MgSc¹, Rebeca Alexandra Cuenca López, MD², María Elisa Torres Correa, MD², Karla Elizabeth Tuárez Macías, MD³, María Gabriela Asitimbay Regalado, MD⁴, Mayra Alejandra Méndez Delgado, MD³, Mariela del Carmen Uyaguari Morocho, MD³

¹Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Misereror-Gualaquiza. Provincia de Morona Santiago. República del Ecuador.

²Médico Residente de Ginecología y Obstetricia. Hospital Misereror-Gualaquiza. Provincia de Morona Santiago. República del Ecuador.

³Médica General. Ministerio de Salud Pública. Hospital Homero Castanier Crespo. Provincia de Morona Santiago. República del Ecuador.

⁴Médica General. Ministerio de Salud Pública. Hospital Homero Castanier Crespo. Provincia de Cañar. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: José Luis Quezada Galindo, MD, MgSc. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Misereror-Gualaquiza. Provincia de Morona Santiago. República del Ecuador. Teléfono: +593 992450047. Correo: quelindo51@hotmail.com

Resumen

Introducción: El síndrome de Pfeiffer es un trastorno congénito autosómico dominante, que afecta aproximadamente a 1 de cada 100.000 recién nacidos vivos, fue descrito como una acrocéfalo-sindactilia: craneosinostosis bicoronal, hipoplasia medio facial, pulgares y primeros artejos anchos y sindactilia cutánea parcial variable, con un amplio rango de severidad.

Caso clínico: Se trata de una paciente con diagnóstico de síndrome de Pfeiffer, atendido en el Área Materno Infantil del Hospital "Misereor" cuyo embarazo terminó por parto céfalo-vaginal, obteniéndose un recién nacido de sexo femenino también con características fenotípicas de síndrome de Pfeiffer. El diagnóstico fue establecido inicialmente intraútero en el control prenatal y posteriormente mediante examen clínico y estudios de imagen, actualmente tanto madre como neonato permanecen en buenas condiciones.

Conclusión: El diagnóstico se basa en la presencia de hallazgos clínicos característicos que incluyen craneosinostosis, rasgos faciales, y malformaciones variables de manos y pies. En algunos casos puede ser necesario realizar exámenes radiológicos. Por ser una patología poco frecuente a nivel mundial este caso sirve como referencia para mejorar nuestros conocimientos en cuanto a formas de diagnóstico y manejo tanto materno como del recién nacido.

Palabras claves: Síndrome de Pfeiffer craneosinostosis, embarazo, sindactilia.

Abstract

Background: Pfeiffer's syndrome is an autosomal dominant congenital disorder that affects approximately 1 in 100,000 live births. It was described as an acrocephalon-syndactyly: bicoronal craniosynostosis, facial hypoplasia, thumbs and first wide arches and variable partial cutaneous syndactyly, with a wide range of severity.

Case report: This is a case of a patient with a diagnosis of Pfeiffer's syndrome, attended in the Maternal and Child Health Area of the Hospital "Misereor", whose pregnancy ended with cephalo-vaginal delivery, obtaining a female newborn with phenotypic characteristics of Pfeiffer's syndrome. The diagnosis was initially intra-uterus established in the prenatal control and later by the clinical method and imaging studies, currently both mother and neonate remain in good condition.

Conclusion: The diagnosis is based on the presence of characteristic clinical findings including craniosynostosis, facial features, and variable malformations of the hands and feet. In some cases radiological examinations may be necessary. As a rare disease worldwide, this case serves as a reference to improve our knowledge of ways to diagnose and manage both maternal and newborn

Key words: Pfeiffer syndrome, craniosynostosis, pregnancy, syndactyly.

158

Introducción

El síndrome de Pfeiffer (SP) es considerado una forma de acrocefalosindactilia, se trata de un trastorno autosómico dominante cuya expresión clínica está determinada por un grupo de malformaciones congénitas hereditarias, caracte-

rizadas por craneosinostosis bicoronal, distintas malformaciones en manos y pies, como dedos anchos y desviados y sindactilia, entre otras manifestaciones asociadas¹. Es una enfermedad genética rara, descrita por Rudolf Arthur Pfeiffer,

que afecta a 1 de cada 100.000 recién nacidos vivos y asocia mutaciones del gen 1 y gen 2 del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGR1 en el cromosoma 8p11.2-p11 y *FGFR2* en el cromosoma 10q26), estos genes desempeñan un importante papel en la señalización celular en respuesta a su medio ambiente y su mutación trae como consecuencia la maduración temprana de las células óseas, lo que provoca fusión prematura de los huesos del cráneo, las manos y pies en un embrión en desarrollo².

Debido a su carácter autosómico dominante, los hijos de un individuo con SP tienen 50% de probabilidades de heredarlo, necesitándose solo un portador del gen, aunque puede presentarse en forma de una mutación *de novo*^{3,4}. Cohen en el año de 1.993 clasificó este síndrome en 3 tipos clínicos y sugirió que estos subtipos tienen importantes implicaciones diagnósticas y pronósticas, distinguiéndose por la gravedad y por la presencia de anomalías clínicas⁵.

El SP clásico o tipo 1 generalmente es causado por una mutación en el gen *FGFR1*, presenta manifestaciones leves que incluyen braquicefalia, hipoplasia mediofacial y anomalías en dedos de manos y pies. Por su curso leve tiene buen pronóstico y se asocia a un desarrollo neurológico e intelectual normal. El SP tipo 2 consiste en una deformidad del cráneo, de tal manera que este se encuentra trilobulado, como en forma de trébol, lo cual puede ocasionar limitación en el crecimiento cerebral. Además cursa con anomalías en dedos de manos y pies, anquilosis o sinostosis del codo, retraso del desarrollo, complicaciones neurológicas y proptosis, que cuando es extrema suele causar afectación visual. El SP tipo 3 es similar al tipo 2, ya que también es causado por mutaciones en el gen *FGFR2*, siendo las manifestaciones clínicas similares, excepto la presencia del cráneo en trébol⁶.

En relación al diagnóstico del SP, suele hacerse después del nacimiento, sin embargo el estudio ecosonográfico es capaz de realizar un diagnóstico prenatal al detectar craneosinostosis, hipertelorismo, proptosis y las anomalías típicas del SP en manos y pies. Por su parte, el diagnóstico postnatal se fundamenta en la presencia de los hallazgos clínicos característicos y puede ser confirmado mediante pruebas genéticas de biología molecular, donde será identificada la mutación en uno de los genes causales, *FGFR1* o *FGFR2*^{2,7}.

Es posible realizar el diagnóstico molecularmente, identificando la mutación; no obstante, en este caso es necesario considerar los diagnósticos diferenciales que incluyen aquellos síndromes que también se manifiestan con craneosinostosis y son causados por mutaciones en los mismos genes, es decir, *FGFR1* y *FGFR2*, entre ellos figuran Apert, Crouzon, Muenke, Jackson-Weiss y Beare-Stevenson⁸.

La vía de finalización del embarazo dependerá de las condiciones obstétricas materno-fetales, aunque se aconseja el parto por vía vaginal, se realizará cesárea en caso de existir indicaciones, tales como la desproporción cefalopélvica, distocia de presentación, cardiopatía clase III y IV, compromiso

del bienestar fetal, hidrocefalia fetal, malformaciones fetales que no permitan parto por vía vaginal^{6,7}. El tratamiento del SP debe ser multidisciplinario y dependerá de las características individualizadas en cada caso, sus complicaciones y gravedad. Requiere en oportunidades la realización de múltiples intervenciones quirúrgicas en el cráneo, lo que tiene principalmente dos finalidades, una es la descompresión cerebral para permitir el crecimiento y expansión del cerebro, y la otra mejorar la estética del paciente y su calidad de vida. De igual forma será necesario abordar los aspectos psicosociales de este síndrome².

Presentación del caso clínico

Paciente gestante de 18 años de edad, sexo femenino, mestiza, ecuatoriana, soltera, instrucción primaria incompleta, católica, agricultora. Antecedentes patológicos personales: diagnosticada de SP y discapacidad física del 69% a los 17 años de edad. Antecedentes gineco-obstétricos: menarquia a los 12 años, ciclos menstruales regulares, primigesta. Embarazo actual: fecha de última menstruación no confiable, controles prenatales: 6, ecografías: 2, esquema de vacunación completo. Patologías durante el embarazo: infección de vías urinarias a las 21 semanas y anemia leve. A la semana 31 se encontró en la ecografía obstétrica: polihidramnios (ILA 28), flujos doppler de arteria umbilical alterados (índice de resistencia y pulsatilidad aumentados), sindactilia y asimetría de miembros superiores que junto al antecedente materno conllevó a la sospecha de SP fetal, los hallazgos fueron corroborados por ecografía en nivel III, **Figura 1**.

Figura 1. Ecografía Obstétrica 2D y 3D a la semana 21 de embarazo.



Además se realizó interconsulta con genetista quien diagnóstica de Síndrome de Craneosinostosis de Pfeiffer por la existencia en la madre de: braquicefalia, exoftalmos bilateral, hipertelorismo, implantación baja de pabellón auricular, frente amplia y alta, paladar ojival, polisindactilia en manos y pies (**Figura 2**), determinando un 50% de posibilidad de que se repita el síndrome en cada embarazo.

Figura 2. Polisindactilia en la madre con Síndrome de Pfeiffer.



Se realizaron controles semanales y se planificó la terminación del embarazo por vía vaginal, atendiéndose un parto eutócico a término (39 semanas), en posición elegida por la paciente (en cuclillas) en compañía de su hermana, ruptura espontánea de membranas intraparto con líquido meconial en escasa cantidad. Complicaciones maternas en el parto: desgarró perineal grado II reparado con Vicryl 2/0, hipotonía uterina y retención de restos placentarios, realizándose revisión de cavidad uterina y fimbrectomía bilateral posterior a la autorización de familiar y representante. Se recibió recién nacido vivo, sexo femenino, peso: 2840 gramos, talla: 49 cm, perímetro cefálico de 36 cm, APGAR 9-9, Ballard 41 semanas. Al examen físico se observa braquicefalia, craneosinostosis, proptosis ocular con ptosis palpebral, hipertelorismo, nariz puente nasal aplanado y desviado, fosas nasales estrechas pero permeables, paladar ojival. Tórax: campos ventilados, ruidos cardiacos normo fonéticos, no se auscultan soplos. Abdomen: blando, depresible, ruidos hidroaéreos conservados, no se lograron palpar visceromegalias. En extremidades se evidenció ectrodactilia en forma de tenazas de langosta en ambas manos y sindactilia completa en ambos pies, durante la valoración neurológica impresiona activo y reactivo, con reflejos arcaicos presentes. Impresión fenotípicamente compatible con SP Fetal, **Figura 3**.

Figura 3. Recién nacido con Fenotipo de Síndrome de Pfeiffer.



El neonato, permanece en alojamiento conjunto, presentó hipoglicemia a las 6 horas, que se corrigió posteriormente. Al cuarto día de vida presenta ictericia plano de Krammer IV por lo cual se solicitan bilirrubinas séricas y se indica ingreso a fototerapia simple, permanece bajo fototerapia durante 24 horas, se decide su alta médica. Al momento tanto la madre como el recién nacido se encuentran estables, han acudido a controles por Ginecología y pediatría respectivamente en espera de nueva valoración por genetista y exámenes complementarios, **Figura 4**.

Figura 4. Radiografía de manos de la infante durante las consultas de control pediátrico.



Discusión

El SP es un trastorno clínico y genéticamente heterogéneo, pertenece al grupo de las acrocefalosindactilias, las cuales son enfermedades de muy baja prevalencia y están causadas por mutaciones en los genes que codifican los receptores del factor de crecimiento fibroblástico. El diagnóstico se puede sospechar durante el periodo prenatal mediante la observación de alteraciones características del SP, como la craneosinostosis y sindactilia, siendo estas más evidentes a partir del segundo trimestre. Resulta de gran utilidad la ecografía 3D para valorar el cierre precoz de la sutura coro-

nal y separación de la metópica, sin embargo la resonancia magnética fetal y la tomografía computarizada 3D son otras técnicas de imagen que también pueden ser útiles². En el caso expuesto, la realización de la ecografía obstétrica logró evidenciar, entre otros hallazgos, sindactilia y asimetría de miembros superiores, características que presentes en una mujer embarazada que padece SP, conllevan de forma casi inequívoca al diagnóstico de SP fetal.

En el caso suscitado en nuestro centro médico de primer nivel, el diagnóstico se realiza a las 21 semanas de gestación, al no encontrarse condiciones obstétricas desfavorables, se decide finalizar el embarazo por parto vaginal a las 39 semanas. Tanto en la madre como el neonato se evidenciaron fenotipos compatibles con el SP, siendo nuestras herramientas iniciales para el diagnóstico el examen físico y la ecografía, que de acuerdo a la bibliografía son los métodos más utilizados, sin dejar de lado la epidemiología, que en este caso jugaba un papel fundamental, debido al antecedente materno previo.

La mayoría de los casos se produce por mutaciones de novo en el gen FGFR2 y muy raramente, en los casos de SP tipo 1, por mutaciones en el gen FGFR1¹. Posiblemente en la madre se trataría de una mutación de novo, que puede producirse por factores ambientales o determinantes en la edad paterna (42 años en este caso), ya que las mutaciones de novo se han asociado con edad paterna avanzada. Por su parte, en el recién nacido existiría herencia autosómica dominante.

La afectación de manos y pies en el SP están involucrados en grado variable, los pulgares suelen ser amplios y se desvían radialmente. El paciente puede presentar una leve membrana de tejido blando de sindactilia entre el segundo, tercer y cuarto dedo de una o ambas manos y pies⁹. En relación al diagnóstico diferencial, la fusión de los dedos en el síndrome de Apert implica los tejidos blandos del segundo, tercer y cuarto espacio, esta manifestación es similar con la hallada en el SP, pero a menudo hay fusión de los huesos y los tejidos blandos en el síndrome de Apert¹⁰.

Otras anomalías presentes en el SP incluyen paladar hendido, atresia de coanas, cráneo en hoja de trébol, vértebras fusionadas, malformación de Arnold-Chiari, hidrocefalia y ano imperforado. Después del nacimiento, pueden desarrollar convulsiones y retraso mental¹¹. McCarthy y colaboradores encontraron anomalías de la vía aérea superior en 5 de 15 pacientes con SP, siendo la principal causa de muerte en dos pacientes¹². Las anomalías congénitas de las vías respiratorias superiores son claramente una causa importante de morbilidad y mortalidad en los tipos 2 y 3, pero son raras en la tipo 1¹³.

Los factores pronósticos dependerán en gran medida del tipo de SP y las anomalías asociadas, ya que los tipos 2 y 3 debido a las complicaciones respiratorias y neurológicas, conllevan a muerte precoz. Mientras que el tipo 1 tiene, en general, un buen pronóstico. Sin embargo, el tratamiento temprano y oportuno pueden conseguir avances favorables en la evolución de estos pacientes y con y algunos tipos 2 y 3 pueden sobrevivir con un manejo médico y quirúrgico agresivo⁷.

La importancia de reportar este caso radica en primer lugar, en lo poco prevalente y raro del SP, ya que según la bibliografía consultada, en Latinoamérica se han descrito tan solo 4 casos y hasta la fecha aproximadamente 60 casos han sido reportados en la literatura a nivel mundial^{14,15}. En segundo lugar, se trata de un caso con afectación materna y neonatal. Por otra parte, resulta importante acotar que el parto en la posición elegida por la paciente y con acompañamiento es posible en estos casos, con las ventajas que esto implica, siendo probable que en caso de desconocimiento del manejo se hubiera llevado a considerar una cesárea para la culminación del embarazo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con el tema en estudio.

Agradecimientos

A todo el personal del Hospital Misereor, que trabaja día a día por mejorar la salud de su población. A nuestras pacientes por la confianza depositada en el personal médico.

Referencias

1. Bannink N, Joosten KF, van Veelen ML, Bartels MC, Tasker RC, van Adrichem LN et al. Papilledema inpatients with Apert, Crouzon, and Pfeiffer syndrome: prevalence, efficacy of treatment, and risk factors. *J Craniofac Surg* 2008; 19: 121-127.
2. Roldán Arce J, Villarroel Cortés C. Síndrome de Pfeiffer tipo 2. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediátrica México*. 2014;34(1):43-47.
3. Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Hearing Loss in Syndromic Craniosynostoses: Introduction and Consideration of Mechanisms. *Am J Audiol*. junio de 2014;23(2):135-41.
4. Ettinger N, Williams M, Phillips JA. Variable expressivity and clinical heterogeneity can complicate the diagnosis and management of Pfeiffer syndrome. *J Craniofac Surg*. 2013;24(5):1829-32.
5. Cohen MM. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet*. 1993;45:300-307.
6. Buchanan EP, Xue AS, Hollier LH. Craniofacial syndromes. *Plast Reconstr Surg*. julio de 2014;134(1):128e-153e.
7. Júnior H-M, de Aquino S-N, Machado R-A, Leão L-L, Coletta R-D, Burle-Aguiar M-J. Pfeiffer syndrome: Clinical and genetic findings in five Brazilian families. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. enero de 2015;20(1):e52-8.
8. Carver EA, Oram KF, Gridley T. Craniosynostosis in Twist heterozygous mice: a model for Saethre-Chotzen syndrome. *Anat Rec*. 1 de octubre de 2002;268(2):90-2.
9. Panthaki ZJ, Armstrong MB. Hand abnormalities associated with craniofacial syndromes. *J Craniofac Surg*. 2003;14:709-712.
10. Wilkie AO, Patey SJ, Kan SH, van den Ouweland AM, Hamel BC. FGFRs, their receptors, and human limb malformations: clinical and molecular correlations. *Am J Med Genet*. 2002;112:266-278.
11. Vallino-Napoli LD. Audiologic and otologic characteristics of Pfeiffer syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*. 1996;33:524-529.
12. McCarthy JG, Glasberg SB, Cutting CB, Epstein FJ, Grayson BH, Ruff G, Thorne CH, Wisoff J, Zide BM. Twenty-year experience with early surgery for craniosynostosis: II. The craniofacial synostosis syndromes and pansynostosis-results and unsolved problems. *Plas Reconstr Surg*. 1995;96:284-298.
13. Stone P, Trevenen CL, Mitchell I, Rudd N. Congenital tracheal stenosis in Pfeiffer syndrome. *Clin Genet*. 1990;38:145-148.
14. Goodrich JT. Craniofacial syndromes. In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD, editors. *Principles and practice of pediatric neurosurgery*. New York: Thieme; 1999: 243-259.
15. Plomp AS, Hamel BC, Cobben JM, Verloes A, Offermans JP, Lajeunie E, Fryns JP, de Die-Smulders CE. Pfeiffer syndrome type 2: further delineation and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1998;75:245-251.