

Mi Universidad

SINDROME DE APERT

Carla Sofía Alfaro Domínguez

Síndrome

Parcial 4

Genética Humana

Q.F.B Hugo Nájera Mijangos

Licenciatura en Medicina Humana

Tercer Semestre grupo "A"

19 de noviembre del 2024, Comitán de Domínguez, Chiapas.

SINDROME DE APERT

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Apert es un tipo de acrocefalosindactilia, un trastorno congénito caracterizados por deformaciones en el cráneo, cara, manos y pies. Se suele clasificar como un síndrome del arco branquial, con afectación del primer arco branquial; que en los humanos es precursor del maxilar y mandíbula. Las perturbaciones en el desarrollo de los arcos branquiales en el desarrollo fetal provocan efectos duraderos y generalizados. En 1906, Eugène Apert, un médico francés, describió a nueve pacientes que compartían atributos y características similares.¹ Lingüísticamente Acrocefalosindactilia tendría el siguiente origen; "acro" es una palabra griega para designar una "cumbre", refiriéndose a la frente alta que es característica común en el síndrome. "Céfalo", que también proveniente del griego, significa "cabeza". Sindactilia hace referencia a la fusión de dedos de manos y pies. Este síndrome está causado por mutaciones en el gen FGFR2 (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2), que se encuentra en el cromosoma 10 (10q26).

Mutaciones comunes:

La mayoría de los casos de síndrome de Apert se deben a mutaciones puntuales en los codones que codifican los residuos de aminoácidos Ser252Trp o Pro253Arg en el gen FGFR2.

Mecanismo: Las mutaciones en FGFR2 provocan una activación anormal del receptor, lo que afecta el desarrollo óseo y de tejidos blandos.

Se estima en aproximadamente 1 por cada 65,000 a 88,000 nacidos vivos. Algunos

Factores principales:

Mutaciones genéticas:

Las mutaciones de novo en el gen FGFR2, específicamente en los codones que codifican los aminoácidos Ser252Trp o Pro253Arg, son responsables de la activación anormal del receptor, afectando el desarrollo óseo y de tejidos blandos.

Edad paterna avanzada:

Existe una fuerte correlación entre la edad avanzada del padre y la aparición de mutaciones de novo en FGFR2. Esto se debe a un aumento en la probabilidad de errores genéticos durante la formación de los espermatozoides

Herencia autosómica dominante:

Aunque la mayoría de los casos son mutaciones de novo, el síndrome puede ser heredado si uno de los padres tiene la mutación en FGFR2. La transmisión es de tipo autosómica dominante, lo que significa que solo se necesita una copia del gen mutado para que se exprese la enfermedad

Factores ambientales:

Aunque no se han identificado factores ambientales directos asociados al síndrome de Apert, la mayoría de los casos están vinculados a causas genéticas específicas. estudios amplían esta incidencia hasta 1.2 casos por cada 100,000 nacidos vivos.



DEFINICION

El síndrome de Apert es una enfermedad genética rara caracterizada por anomalías craneofaciales y en las extremidades.

Los signos distintivos incluyen:

Craneosinostosis: cierre prematuro de las suturas craneales, lo que lleva a deformaciones del cráneo.

Hipoplasia facial: subdesarrollo del tercio medio de la cara.

Sindactilia: fusión de los dedos de manos y pies.

A menudo, se asocia con anomalías cognitivas (aunque la inteligencia puede ser normal) y problemas funcionales como apnea obstructiva del sueño y retraso en el desarrollo motor.

ETIOLOGIA

El síndrome de Apert es causado por mutaciones en el gen FGFR2 (Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos 2), ubicado en el cromosoma 10 (10q26). Este gen regula el desarrollo óseo y de tejidos blandos durante el crecimiento fetal.

Mutaciones específicas:

Las mutaciones más comunes son Ser252Trp y Pro253Arg, que afectan la función del receptor FGFR2, llevando a una señalización anómala que altera el desarrollo de los huesos y el tejido conectivo.

Origen de la mutación:

Mutaciones de novo: La mayoría de los casos surgen de mutaciones espontáneas, sin antecedentes familiares.

Herencia autosómica dominante: En casos raros, se transmite de un progenitor afectado, ya que basta con una copia alterada del gen para manifestar la enfermedad.

Factores de riesgo:

Edad paterna avanzada: Se asocia con un aumento de mutaciones espontáneas en FGFR2 durante la formación de espermatozoides.

CARACTERÍSTICAS DEL SINDROME

El síndrome de Apert es un trastorno genético complejo con características clínicas definidas, principalmente en los sistemas esquelético, craneofacial y de las extremidades. Basado en fuentes científicas, las características principales son:

1. Anomalías craneofaciales

Craneosinostosis: Cierre prematuro de las suturas craneales (principalmente la sutura coronal), lo que da lugar a un cráneo con forma anómala (braquicefalia o torre craneana).

Hipoplasia facial: Subdesarrollo del tercio medio de la cara, que incluye la región maxilar.

Ojos prominentes (exoftalmos): Debido a la hipoplasia de la base del cráneo.

Alteraciones dentales: Dientes apiñados, erupción tardía o paladar ojiva

2. Anomalías en las extremidades

Sindactilia: Fusión completa o parcial de los dedos en manos y pies. Es característica la fusión ósea y cutánea, más notable en los dedos centrales (mano "en mitón").

Deformidades del pulgar: Puede presentarse más ancho o mal alineado.

3. Complicaciones funcionales

Apnea obstructiva del sueño (AOS): Debido a las anomalías craneofaciales y respiratorias.

Problemas auditivos: Pueden derivar de malformaciones en el oído medio.

Retraso en el desarrollo motor y cognitivo: Aunque no en todos los casos, algunos presentan discapacidad intelectual leve a moderada.

4. Anomalías esqueléticas

Malformaciones óseas adicionales en otras partes del cuerpo, como codos y rodillas.

5. Otras manifestaciones

Problemas cardíacos: (en casos raros).

Alteraciones dermatológicas: Acné severo en la adolescencia y adultez.

6. Causa genética

Mutaciones en el gen FGFR2, ubicadas en el cromosoma 10, afectan la regulación del desarrollo óseo y tejido conectivo.

CLINICA

La clínica del síndrome de Apert incluye una variedad de características físicas y funcionales que resultan de la mutación en el gen FGFR2. Las principales manifestaciones incluyen:

Manifestaciones craneofaciales:

Craneosinostosis: Fusión prematura de las suturas craneales, lo que puede causar formas anormales del cráneo como braquicefalia (cabeza corta y ancha) o acrocefalia (cabeza en forma de torre). Estas anomalías pueden llevar a presión intracraneal elevada si no se corrigen quirúrgicamente.

Hipoplasia del tercio medio facial: Subdesarrollo de la parte media de la cara, resultando en un perfil facial aplanado.

Ojos prominentes (exorbitismo): Ojos abultados debido a órbitas superficiales, a menudo acompañados de hipertelorismo (distancia amplia entre los ojos).

Anomalías dentales: Incluyen apiñamiento, mordida abierta y erupción dental retardada. En algunos casos, también se observa paladar hendido.

Malformaciones de extremidades:

Sindactilia: Fusión de dedos en manos y pies. Puede ser completa, afectando todos los dedos, o parcial, con mayor afectación en las manos que en los pies. Estas fusiones pueden incluir huesos y tejidos blandos.

Deformidades en los pulgares: Pulgares cortos o anchos, y movilidad reducida de las extremidades superiores.

Otros aspectos clínicos:

Problemas respiratorios: La hipoplasia facial puede contribuir a la obstrucción de las vías respiratorias superiores, causando dificultad respiratoria o apnea obstructiva del sueño.

Alteraciones neurológicas: En algunos casos, la compresión cerebral por craneosinostosis no tratada puede afectar el desarrollo neurológico.

Complicaciones oculares: Por la exposición de los ojos, es común el riesgo de infecciones y dificultad para cerrar completamente los párpados.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

1. Pruebas genéticas

El diagnóstico definitivo se realiza mediante análisis genético para detectar mutaciones en el gen FGFR2 (ubicado en el cromosoma 10q26).

Técnicas comunes:

Secuenciación Sanger: Detecta las mutaciones puntuales más frecuentes, como Ser252Trp y Pro253Arg.

PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa): Amplifica regiones específicas del gen FGFR2 para su análisis.

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification): Útil para identificar duplicaciones o deleciones en FGFR2, aunque es menos común para este síndrome.

Diagnóstico prenatal:

Se puede realizar a partir de una muestra de vellosidades coriónicas o líquido amniótico si hay antecedentes familiares o sospecha en ecografías prenatales.

2. Pruebas complementarias

Aunque no específicas, estas pruebas pueden ayudar a evaluar las complicaciones asociadas:

Radiografías: Confirman craneosinostosis y sindactilia mediante imágenes óseas.

Tomografía computarizada (TC) con reconstrucción 3D: Evalúa la gravedad de la craneosinostosis y guía el manejo quirúrgico.

Audiometría y estudios auditivos: Evalúan problemas de conducción del sonido asociados a anomalías del oído medio.

3. Marcadores moleculares específicos

Algunos estudios investigativos han buscado biomarcadores en el suero para diferenciar el síndrome de Apert de otras craneosinostosis, aunque no están disponibles rutinariamente en la práctica clínica.



TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de Apert es multidisciplinario y a menudo involucra un equipo de especialistas, incluidos pediatras, cirujanos craneofaciales, neurocirujanos, cirujanos ortopédicos y logopedas.

Intervenciones quirúrgicas

La cirugía es el pilar del tratamiento y tiene como objetivo corregir las anomalías causadas por la fusión ósea prematura.

Cirugía craneal

Remodelación de la bóveda craneal: Se realiza para corregir la forma del cráneo y permitir el crecimiento normal del cerebro. Esta cirugía suele realizarse durante el primer año de vida.

Avance fronto-orbitario: Corrige la posición de la frente y las cuencas de los ojos para mejorar la apariencia y la función.

Cirugía de extremidades

Liberación de sindactilia: Separa los dedos fusionados de las manos y los pies para mejorar la función de las manos y los pies. Es posible que se necesiten varias cirugías a medida que el niño crece.

Intervenciones no quirúrgicas

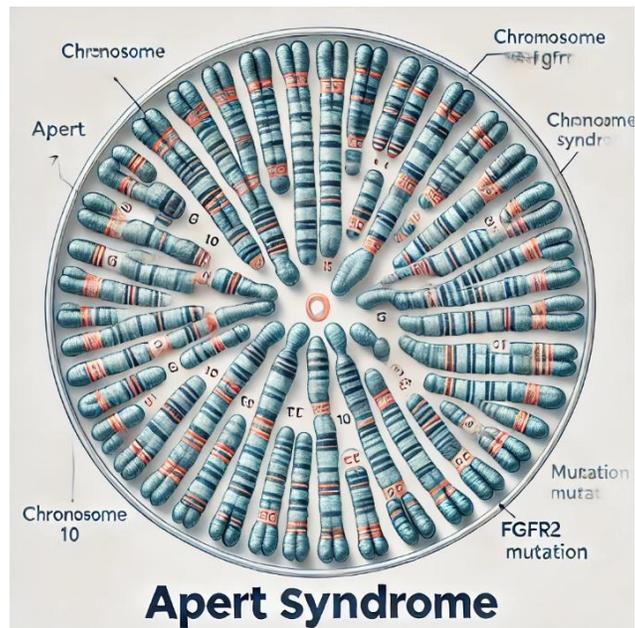
Terapia del lenguaje: Aborda las dificultades del habla y del lenguaje.

Terapia ocupacional: Ayuda con las habilidades motoras finas y las actividades de la vida diaria.

Audífonos: Para niños con pérdida auditiva.



CARIOTIPO



Cariotipo: El síndrome de Apert generalmente no se asocia con alteraciones cromosómicas estructurales, por lo que el cariotipo en la mayoría de los pacientes es normal (46,XX o 46,XY). Sin embargo, debido a la mutación en el gen *FGFR2*, los análisis moleculares, como la secuenciación genética, son más relevantes para el diagnóstico.

Por tanto, el cariotipo es normal, y el diagnóstico de este síndrome se confirma a través de pruebas genéticas moleculares que identifican la mutación específica en el gen *FGFR2*.



ARTICULO CIENTIFICO

Síndrome de Apert

Definición de la enfermedad

Es una forma frecuente de acrocefalosindactilia, un grupo de trastornos malformativos hereditarios congénitos, caracterizado por craneosinostosis, hipoplasia del tercio medio facial y anomalías de dedos de las manos y pies con/sin sindactilia.

Sinónimos: ACS1 (Acrocefalosindactilia tipo 1).

Prevalencia: 1-9 / 100 000

Herencia: Autosómica dominante

Edad de inicio o aparición: Prenatal, Neonatal

Resumen

Epidemiología

Se estima que la incidencia del síndrome de Apert (SA) es de 1/100.000 - 1/160.000 en nacidos vivos.

Descripción clínica

Por lo general, los pacientes presentan importantes deterioros funcionales y estructurales relacionados con las deformidades craneales y de las extremidades. La craneosinostosis puede producir acrobraqicefalia o turribraqicefalia con retraso en el cierre de las fontanelas y un posible impacto en el crecimiento cerebral y el desarrollo neurológico. Se han descrito también casos de macrocefalia. Las malformaciones en las extremidades consisten principalmente en tejido blando y sindactilia de huesos de dedos de las manos y pies (involucrando un número variable de dedos), acortamiento ocasional rizomélico y anquilosis de codos, con deterioro funcional y restricción de la movilidad. Los rasgos faciales incluyen hipoplasia de moderada a grave del tercio medio facial con hipoplasia maxilar, de las cuencas de los ojos, estrabismo, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, y proptosis, así como puente nasal hundido y septo nasal desviado. Los hallazgos dentales incluyen erupción retrasada, impactación, amontonamiento, inflamación gingival gruesa y ausencia de dientes, junto con un elevado riesgo de caries. También es frecuente la alteración unilateral o bilateral de la mordida posterior. Algunas de las complicaciones asociadas más comunes incluyen la otitis media crónica, la pérdida de audición, y aumento de la

presión intraocular, que puede producir ceguera. También son comunes en el SA la discapacidad intelectual de moderada a grave y un retraso variable en el desarrollo (más del 50% de los casos). También se ha descrito que algunos pacientes presentan agenesia del cuerpo calloso, ventriculomegalia, hidrocefalia, vertebras cervicales fusionadas (normalmente C5-C6) y, ocasionalmente, defectos cardiacos y gastrointestinales, sinostosis radiohumeral, o hendidura del velo del paladar.

Etiología

Una mutación en el gen FGFR2 (10q25.3-10q26) implicado en la señalización celular durante el desarrollo embrionario es causante del síndrome de Apert. La edad paterna avanzada también se ha asociado con las mutaciones de novo, que se identifican en la mayoría de los casos.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos al nacimiento. En algunos casos es posible identificar el síndrome en la etapa prenatal. El diagnóstico se puede confirmar mediante una prueba genética molecular.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otros síndromes de craneosinostosis sindrómicas, como los síndromes de Pfeiffer, Crouzon, Saethre-Chotzen, Muenke y Jackson-Weiss (consulte estos términos).

Diagnóstico prenatal

Es posible utilizar la IRM (imágenes resonancia magnética) prenatal o la prueba genética molecular para diagnosticar los casos sospechosos.

Consejo genético

El síndrome de Apert sigue un patrón de herencia autosómico dominante y muestra penetrancia completa. El riesgo de recurrencia de hijos afectados para padres no afectados es bajo, pero el riesgo de que un paciente afectado transmita la enfermedad

a su descendencia es del 50%. Se debe proporcionar asesoramiento genético a las familias afectadas.

Manejo y tratamiento

Es necesaria una aproximación multidisciplinar de los cuidados con monitorización a lo largo de toda la vida. El tratamiento primario consiste en la liberación de la craneosinostosis, seguido de avance quirúrgico o distracción ósea de la hipoplasia de la línea media facial y tratamiento reparador o estético de otras malformaciones. El tratamiento exitoso puede mejorar la estética y el rendimiento funcional (respiración, masticación, salud oral y ocular). Por lo general, en los pacientes con sindactilia tipo manopla, la separación quirúrgica de los dedos proporciona poca mejora funcional. También debe tenerse en cuenta los aspectos psicosociales del síndrome.

Pronóstico

El pronóstico es moderado, aunque muchos individuos presentan complicaciones que amenazan la vida, incluyendo el compromiso de las vías respiratorias y del sistema nervioso central. Otros pueden desenvolverse relativamente bien con un abordaje médico y quirúrgico apropiado, aunque las limitaciones intelectuales siguen siendo muy comunes. La esperanza de vida varía entre pacientes con el SA debido a la variabilidad de la gravedad clínica y del éxito del tratamiento.

Última actualización: octubre 2014 - Revisor(es) experto(s): Dr Austin HAMM - Dr Nathaniel ROBIN



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rare Diseases - European Commission
RD-Action
European Medicines Agency
IRDIRC
Office of rare diseases research (US)
EC Expert Group on Rare Diseases (EU)
European Reference Networks
OJRD
2. WILLIAM F. RAYBURN. JUSTIN P. LAVIN, JR. Obstetrics for the House Officer.
Williams & Wilkins / Baltimore / London. 1994
3. Hoyos Serrano Maddelainne, Rojas Mamani Jimmy. SINDROME DE APERT
(SA). Rev. Act. Clin. Med