

# Síndrome de Pfeiffer familiar

E. Moreno Gómez, I. Alía Arroyo, P. García Gutiérrez, G. Sacoto Erazo, E. Gallego Matey, J.V. Martínez Robles, M.P. Aragón García, M.Á. Palomero Domínguez<sup>1</sup>  
*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>1</sup>Hospital «Ntra. Sra. del Prado». Talavera de la Reina (Toledo)*

## Resumen

Presentamos una casuística familiar de síndrome de Pfeiffer, con 15 miembros afectados a lo largo de cuatro generaciones. Los 5 casos pediátricos fueron atendidos y diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2002 y 2008, con un seguimiento clínico y radiológico.

Se revisa el diagnóstico diferencial con el resto de las craneosinostosis autosómicas dominantes (síndromes de Apert, Crouzon...) y se muestra la heterogeneidad en su expresión clínica de los diferentes probandos en la serie familiar.

En cuanto a la genética molecular, estos síndromes familiares comparten mutaciones en el receptor tipo 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR), si bien el síndrome de Pfeiffer también presenta alteraciones en el FGFR tipo 1.

Hoy día es posible también realizar el diagnóstico prenatal mediante ultrasonidos y obtener un mejor pronóstico en las formas familiares con un tratamiento neuroquirúrgico precoz.

## Palabras clave

Síndrome de Pfeiffer, craneosinostosis, sindactilias, factor de crecimiento de los fibroblastos

## Abstract

*Title:* Familial Pfeiffer syndrome

We report a family case series of Pfeiffer's Syndrome, with 15 affected members along 4 generations. 5 pediatric cases were attended and diagnosed in the University

Clinical Hospital of Valladolid between 2002-2008, with clinical and radiological follow up.

Each case underwent differential diagnosis with the rest of the autosomal dominant craniosynostosis (Apert, Crouzon...) and displayed heterogeneity on its clinical expression.

Genetically, the affected members of a family syndrome share mutations in the fibroblast growth factor receptor (FGFR) type 2, while Pfeiffer Syndrome also presents alterations in the type 1 FGFR.

Today it is possible in the familial cases, to do prenatal diagnosis by ultrasound and offer an early neurosurgery treatment and a better prognosis.

## Keywords

Pfeiffer syndrome, craniosynostosis, syndactyly, fibroblast growth factor receptor (FGFR)

## Introducción

Este síndrome fue descrito por primera vez por Pfeiffer en 1964. Es poco frecuente, afecta aproximadamente a 1 de cada 100.000 individuos<sup>1-5</sup>. La clínica del síndrome de Pfeiffer asocia anomalías craneofaciales: braquicefalia con craneosinostosis de la sutura coronal, variable de la sagital, cráneo «en trébol», occipucio plano, frente alta prominente, hipertelorismo, órbitas poco profundas con proptosis, estrabismo, nariz pequeña con puente nasal bajo, anomalías de manos y pies (falanges distales del pulgar y primer dedo del pie ensanchadas, sindactilias variables en manos y pies), hipoacusia, estrabismo, laringotraqueobroncomalacia, malformaciones digestivas, genitourinarias y afectación del sistema nervioso central (SNC) (retraso mental, malformación de Chiari, convulsiones...)<sup>4,5,12</sup>.

Cohen realiza una subclasificación clínica en tres tipos, según la gravedad del fenotipo:

- Tipo 1. Corresponde a las formas familiares con herencia autosómica dominante, de penetrancia completa y expresividad variable, y que asocian un mejor pronóstico<sup>10,11</sup>.
- Tipo 2 y 3. Casos esporádicos, de mayor dificultad diagnóstica. El pronóstico es más comprometido al asociar cráneo «en trébol» (tipo 2) y mayor retraso mental. Son formas genéticamente más heterogéneas, y en estos casos se ha observado una asociación con una edad paterna avanzada<sup>3,5,6,12</sup>.

La utilidad de esta clasificación es proporcionar un pronóstico realista a la familia, aunque a veces la clínica se superpone<sup>4,5</sup>.

En cuanto a la genética molecular, las craneosinostosis comparten mutaciones en el receptor tipo 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR), que se localiza en el cromosoma 10q25-q26, si bien el síndrome de Pfeiffer también presenta alteraciones en el FGFR tipo 1, localizadas en el fragmento cromosómico 8p11.22-p12<sup>4,7,13,14</sup>.

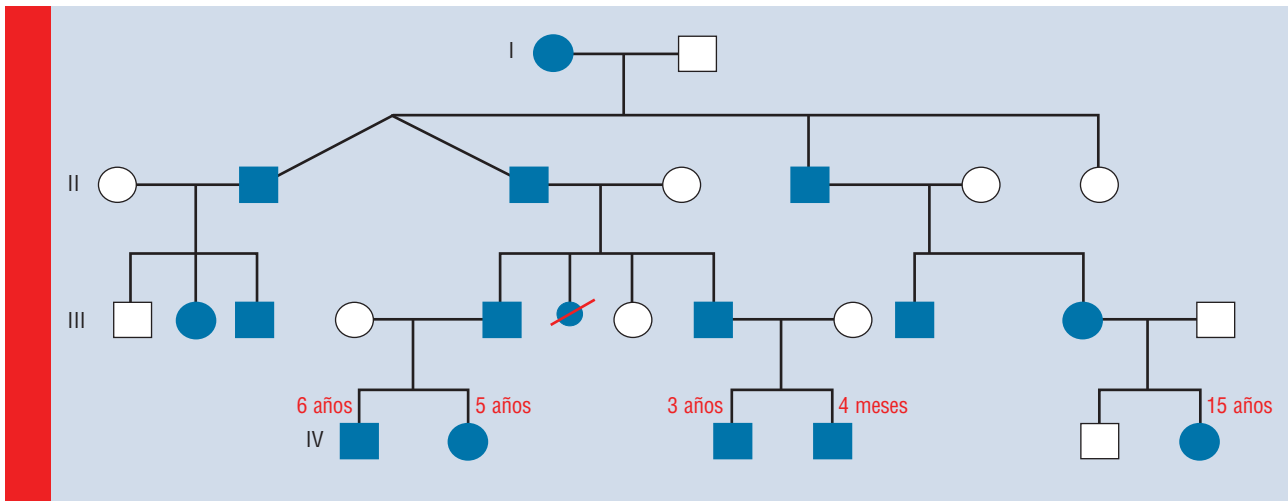


Figura 1. Árbol genealógico de una familia afectada por síndrome de Pfeiffer

Respecto al diagnóstico, en la actualidad es posible realizarlo prenatalmente mediante amniocentesis, biopsia de las vellosidades coriónicas (semanas 9-14), funiculocentesis y por hallazgo ecográfico de la craneosinostosis a partir de la semana 20<sup>8</sup>, así como mediante la constatación de las dismorfias craneofaciales y de los miembros presentes desde el nacimiento, la radiología de cráneo y las extremidades, la ecografía cerebral e incluso la tomografía computarizada (TC). Finalmente, la genética molecular supone actualmente el aspecto más novedoso, al detectar las mutaciones de los receptores ya citados (las alteraciones en el receptor 1 y 2 producen el síndrome de Pfeiffer tipo 1, y los tipo 2 y 3 se deben exclusivamente a mutaciones en el receptor 2)<sup>6,13,14</sup>. El análisis genético es crucial para confirmar el diagnóstico, sobre todo en los casos recurrentes.

El tratamiento se basa en la cirugía correctora de la craneosinostosis precoz. A las 4 semanas se puede hacer ya una craneotomía descompresiva endoscópica, sobre todo si la presión intracraneal está elevada, seguida de una remodelación a los 4-6 meses y, por último, una adicional cirugía de expansión a los 2-3 años<sup>1,2,9</sup>. Se intentan prevenir las secuelas visuales y auditivas y mejorar el aspecto estético con una corrección funcional de las sindactilias, e incluso de las alteraciones en la arcada dentaria. Los síndromes de Pfeiffer tipo 2 y 3 precisan tratamientos más agresivos por las alteraciones en la vía respiratoria superior, por lo que tienen un peor pronóstico<sup>3,9</sup>.

Los objetivos de nuestra aportación son mostrar la variabilidad clínica en varios casos de síndrome de Pfeiffer de una misma familia y revisar las técnicas que facilitan actualmente su diagnóstico, así como el diagnóstico diferencial con otras variantes de craneosinostosis familiares.

## Casos clínicos

Presentamos el árbol genealógico de una familia con múltiples miembros afectados de síndrome de Pfeiffer a lo largo de cua-

tro generaciones. Los 5 casos pediátricos fueron atendidos y diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2002 y 2008, con un seguimiento clínico y radiológico (figura 1).

### Caso 1

Mujer de 15 años de edad, cuya madre era portadora de una dismorfia craneal.

Nació tras un embarazo controlado y normal. El parto se produjo a las 41 semanas de gestación, de forma instrumental y con sufrimiento fetal, con un test de Apgar de 3/4/8. Requirió reanimación profunda. Ingresó en el periodo neonatal por presentar asfixia grave y dificultad respiratoria.

Inicialmente fue diagnosticada como síndrome de Apert por presentar braquicefalia, hendiduras palpebrales antimongoloides, raíz nasal deprimida, hipoplasia maxilar, paladar ojival, occipucio plano, fontanelas amplias, frente aplanada, pabellones auriculares de implantación baja, etc. (figura 2).

En la radiografía de cráneo se observó una sinostosis de la sutura coronal y dehiscencias del resto. En la radiografía de las extremidades se apreciaba hexadactilia, sindactilia membranosas del primer dedo del pie más el supernumerario y clinodactilia del quinto (figura 3). La ecografía cerebral mostró una discreta ventriculomegalia. La ecografía renal y el cariotipo fueron normales. En su evolución presentó un abombamiento de las fontanelas e hipotonía muscular. La TC craneal no mostró signos de hidrocefalia. Se realizó la intervención quirúrgica a los 3 años.

### Caso 2

Varón de 6 años de edad, cuyo padre estaba afectado de una dismorfia craneal. Nacido tras un embarazo y un parto normales. El fenotipo que presentaba al nacimiento consistía en turricéfalia, occipucio plano, fontanelas amplias, hendiduras antimongoloides, hipertelorismo y clinodactilia del quinto dedo



Figura 2. Fenotipo del caso 1

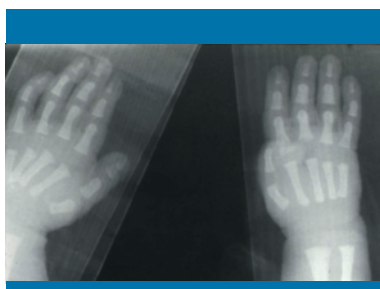


Figura 4. Clinodactilia del quinto dedo

(figura 4). La radiografía del cráneo mostraba una sutura coronal cerrada y sagital amplia. La radiografía de las extremidades y el tórax, así como la ecografía cerebral y las otoemisiones acústicas, fueron normales.

En su evolución presentó parálisis del VI par izquierdo y edema bilateral de papila, con una TC y una resonancia magnética cerebral concordantes. A los 4 años y 2 meses de edad se realizó una craneotomía con remodelamiento y reintervención por fístula del líquido cefalorraquídeo (LCR), con implantación de una válvula lumboperitoneal (figura 5).

### Caso 3

Mujer de 5 años, nacida tras un embarazo y un parto normales. El periodo neonatal cursó sin incidencias. Presentó un cierre de la sutura coronal, dehiscencia de la sutura interparietal, fontanelas amplias y varias sindactilias membranosas. Las pruebas complementarias no mostraban alteraciones significativas. Se realizó cirugía correctora a los 3 años.

### Caso 4

Varón de 3 años de edad, nacido tras un embarazo y un parto normales. Presentó el cierre precoz de las suturas, arcos suprales prominentes, orejas dismórficas, sindactilias de los pies y cráneo lacunar. Las pruebas complementarias eran nor-



Figura 3. Sindactilia membranosa del primer dedo del pie más el supernumerario



Figura 5. Fenotipo al nacimiento y tras la intervención quirúrgica del cráneo (caso 2)

males. Al principio se rechazó la cirugía, pero finalmente se realizó a los 3 años.

### Caso 5

Varón de 4 meses de edad, fruto de un embarazo y un parto normales. Presentó un cierre de la sutura media, discreto hipertelorismo, pabellones de implantación baja con seudotubérculos, primer dedo del pie ensanchado con sindactilias entre los dedos 2 y 3, clinodactilia, hipospadias balanoprepucial y cráneo bífido (figura 6). La ecografía cerebral y los potenciales auditivos fueron normales. De momento no ha sido intervenido.

En la tabla 1 se revisa el diagnóstico diferencial con el resto de las craneosinostosis autosómicas dominantes, sobre todo con el síndrome de Apert, que cursa con mala oclusión dental, mayor retraso mental y, por tanto, peor pronóstico, y con el

## TABLA 1

## Diagnóstico diferencial de las craneosinostosis autosómicas dominantes

	Síndrome de Apert	Síndrome de Crouzon	Síndrome de Pfeiffer	Jackson Weiss & Saethre-Chotzen
Locus genético	10q25.3q26 FGFR2 (100%)	10q25.3q26 FGFR2 (mayoría) FGFR3	8p11.22-p12 o 10q25.3q26 FGFR2 (>95%) FGFR1 (<5%)	10q25.3-q26/7p21 Gen <i>TWIST1</i>
Prevalencia	1/65.000-160.000	1/25.000-60.000	1/100.000	Pocos casos
Craneosinostosis	Múltiples suturas	Múltiples suturas	Coronal ± sagital	Coronal unilateral o bilateral
Retraso mental	Casi siempre	Ocasional	Ocasional	Variable/ocasional
Pronóstico	Variable	Variable	Peor tipo 2	Variable

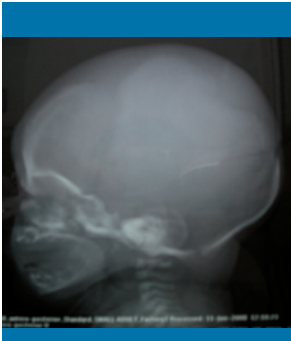


Figura 6. Cráneo bifido

síndrome de Crouzon, que se limita a la afectación craneofacial sin afectación de las manos ni de los pies<sup>15</sup>. Aproximadamente un 49% de los niños con síndrome de Apert tienen un coeficiente intelectual >70 si se intervienen antes del año de edad. El síndrome de Crouzon asocia hasta en un 75% malformación de Chiari severa y anomalías de la fosa posterior, lo que ensombrece el pronóstico en algunos casos.

## Discusión

El síndrome de Pfeiffer es una craneosinostosis autosómica dominante, de penetrancia completa y expresividad variable (tipo 1) o bien esporádica, de mayor dificultad diagnóstica al ser genéticamente heterogénea (tipo 2 y 3)<sup>16,17</sup>.

Junto con el síndrome de Crouzon, el síndrome de Pfeiffer es el síndrome craneofacial con mayor variabilidad fenotípica, por lo que el conocimiento estricto de su fisiopatología es de vital trascendencia para la planificación del tratamiento.

Asocia malformaciones diversas, predominantemente craneofaciales, que condicionan un fenotipo característico, pero cuenta con una supervivencia en general normal<sup>4</sup>.

A través de los 5 casos expuestos, se muestra la heterogeneidad con la expresividad clínica de los diferentes probandos en la serie familiar; todos ellos muestran una braquicefalia con craneosinostosis de las suturas coronal, sagital o no, frente alta prominente, hipertelorismo, órbitas poco profundas, proptosis, estrabismo, nariz pequeña con puente nasal bajo, falanges distales del pulgar y dedo gordo del pie ancho y medial-

mente desviado, y sindactilias parciales de las manos y los pies. Otras anomalías que no están presentes en esta serie familiar son la hipoacusia, el cráneo «en trébol», el retraso mental, la afectación del árbol respiratorio, las alteraciones digestivas y urinarias, etc., que se presentan con mayor frecuencia en los síndromes de Pfeiffer tipo 2 y 3 (formas esporádicas)<sup>3-5</sup>.

No obstante, en nuestro estudio sorprende la existencia de tan elevado número de casos de una patología cuyo carácter genético autosómico dominante era bien conocido por la familia.

El diagnóstico se basa en la historia familiar, en la clínica presente desde el nacimiento y en el estudio genético específico. Hoy día ya es posible también el diagnóstico prenatal del síndrome.

El tratamiento quirúrgico puede mejorar el aspecto físico y permite realizar una vida relativamente normal<sup>1,2</sup>. No obstante, no es posible hacer un planteamiento único o un «calendario quirúrgico». Con la descompresión craneal precoz, ya sea mediante expansión occipital o remodelación frontoorbitaria, se intenta liberar las estructuras neurológicas y orbitarias del espacio afectado por la craneosinostosis, así como mejorar el aspecto estético de estos niños. Se lleva a cabo habitualmente en el primer año de vida, en función de la gravedad de la craneosinostosis (entre los 3 y los 9 meses), y siempre de forma precoz ante el menor signo o síntoma de alarma. Algunos autores han demostrado un mejor pronóstico neurológico cuando esta cirugía se lleva a cabo en el primer año de vida<sup>18</sup>. Determinados pacientes pueden precisar una cirugía muy precoz, mientras que en otros el tratamiento podrá demorarse. Sin embargo, un elevado número de estos pacientes desarrollará una hipertensión intracraneal durante los primeros años de vida, por lo que el seguimiento multidisciplinario estricto, preferiblemente en el seno de una unidad de cirugía craneofacial, es la única forma de prevenir daños irreversibles en la esfera cognitiva y neurológica. Algunos de nuestros pacientes presentaron al inicio un papiledema descubierto incidentalmente durante el seguimiento, como el paciente del caso 2, por lo que una actitud de anticipación debe ser la norma en el manejo de los síndromes craneofaciales.

En general, y aunque se han descrito abordajes quirúrgicos mínimamente invasivos<sup>19</sup>, las osteotomías endoscópicas son

insuficientes, y es necesario realizar procedimientos de remodelación de la bóveda craneal y la fosa posterior extensas (es frecuente la asociación con la malformación de Chiari, las anomalías del drenaje venoso posterior...), que en ocasiones es necesario repetir a lo largo del crecimiento. La asociación de otras afecciones, como la estenosis traqueal (tráquea cartilaginosa sin formación de anillos) o laringomalacia, o la afectación de las órbitas con distopia y/o hipertelorismo, hace que el tratamiento de estos pacientes sea en ocasiones de alta complejidad. La tendencia actual es realizar el tratamiento quirúrgico de la craneosinostosis de forma precoz, y desde luego antes de la aparición de signos de elevación de la presión intracraneal. Por ejemplo, en el caso 1, lo ideal hubiera sido realizar una expansión craneal precoz mediante distracción osteogénica interna en torno a los 5-6 meses de edad. Respecto al caso 2, debemos resaltar que la fístula persistente del LCR en el postoperatorio está muy probablemente mantenida por la hipertensión intracraneal. La posibilidad de una malformación de Chiari adquirida en este caso tras la derivación lumboperitoneal debe tenerse muy en cuenta, así como la posibilidad de repetir nuevas expansiones craneales en el futuro por este motivo.

En la forma familiar, el pronóstico es aceptable mediante un tratamiento neuroquirúrgico con un tiempo y una técnica adecuados, y es más comprometido en los casos esporádicos que asocian cráneo «en trébol». Esto supone un formidable reto quirúrgico que sólo puede acometerse en unidades de cirugía craneofacial multidisciplinarias con una amplia experiencia en el manejo y el seguimiento de la patología creaneofacial más compleja. ■

## Bibliografía

1. Sung Park M, Eon Yoo J, Chung J, Han Yoon S. A case of Pfeiffer syndrome. *J Korean Med Sci.* 2006; 21: 374-378.
2. Chung J, Ha Park D, Han Yoon S. Monoblock craniofacial internal distraction in a child with Pfeiffer syndrome: a case report. *J Korean Med Sci.* 2008; 23: 342-346.
3. Robin NH. Prognosis for children with Pfeiffer syndrome types 2 and 3: implications for classification. *Am J Med Genet.* 1998; 75: 240.
4. Smith J. Patrones reconocibles de malformaciones humanas, 6.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier Saunders, 2007; 472-473.
5. Vogels A, Fryns JP. Review Pfeiffer syndrome. *Orph J Rare Dis.* 2006; 1:19; doi:10.1186/1750-1172-1-19.
6. Cornejo-Roldan LR. Analysis of the mutational spectrum of the FGFR 2 gene in Pfeiffer syndrome. *Hum Genet.* 1999; 104: 425.
7. Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA. Genetics of craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol.* 2007; 14: 150-161.
8. Nazzaro A, Della Monica M, Lonardo F, Di Blasi A, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of a case of Pfeiffer syndrome without cloverleaf skull and review of the literature. *Prenat Diagn.* 2004; 24: 918-922.
9. Noorily MR, Farmer DL, Belenky WM, Philippart AI. Detroit, Michigan. Congenital tracheal anomalies in the craniosynostosis syndromes. *J Pediatr Surg.* 1999; 34(6): 1.036-1.039.
10. Naveh Y, Friedman A. Pfeiffer syndrome: report of a family and review of the literature. *J Med Genet.* 1982; 13: 277-280.
11. Carter C, Till K, Fraser TV, Coffey R. A family study of craniosynostosis, with probable recognition of a distinct syndrome. *J Med Genet.* 1982; 19: 280-285.
12. Thomas EH, Marilyn JS. Pfeiffer syndrome type II. *J Perinatol.* 2001; 21: 565-567.
13. Gorlin RJ. Fibroblast growth factors, their receptors and receptor disorders. *J Cran-Maxillof Surg.* 1997; 25: 69-79.
14. Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, et al. Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000; 66: 768-777.
15. Castro Gago M, Corretger JM. Malformaciones del SNC. Diagnóstico diferencial de las craneosinostosis. En: Cruz M, ed. *Tratado de pediatría*, 8.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ergon, 2001; 1.643-1.645.
16. Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, Baraitser M, Hayward R, Jones B, et al. Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet.* 1995; 9: 173-176.
17. Schaefer F, Anderson C, Can B, Say B. Novel mutation in the FGFR2 gene at the same codon as the Crouzon syndrome mutations in a severe Pfeiffer syndrome type 2 case. *Am J Med Genet.* 1998; 75: 252-255.
18. Reiner D, Arnaud E, Cinalli G, Sebag G, Zerach M, Marchac D. Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *J Neurosurg.* 1996; 85: 66-72.
19. Hinojosa J, Esparza J, Muñoz MJ. Endoscopic-assisted osteotomies for the treatment of craniosynostosis. *Childs Nerv Syst.* 2007; 23(12): 1.421-1.430.