

11237  
205  
47



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios Superiores



C. H. "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

**"SINDROME DE PFEIFFER CON ANOMALIA DE  
CRANEO EN FORMA DE HOJA DE TREBOL"**

(Revisión bibliográfica y reporte de un caso).

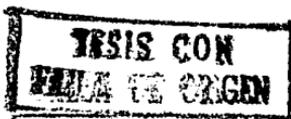
# **Tesis de Postgrado**

Que para obtener el título en la  
especialidad de Pediatría,

presenta

**DR. JOSE RICARDO ZARCO ORDOÑEZ**

MEXICO, D. F.



FEBRERO, 1983



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



posteriores.

Asimétricas: El cierre unilateral de la sutura coronal o lambdoidea resulta en deformación asimétrica con desplazamiento orbital cigomático maxilar y problemas en la frente y la región occipital, esto se llama disostosis craneofacial aislada o plagiocefalia.

Atrofia-Hipoplasia : Dependiendo de la edad, se afecta el hueso, el tejido blando y la piel, que no crece y se atrofia deformando la cara. Es más severa al inicio de la vida.

Neoplasia-Hiperplasia : Estas pueden ser ocasionadas por Linfangiomas, Hemangiomas, displasia fibrosa, prognatismo mandibular.

No Clasificadas : A) Involucración de múltiples órganos.

B) Involucración de un solo órgano : lengua, nariz, ojo, labio, oreja o mandíbula.

El Síndrome de Pfeiffer fué descrito originalmente por Pfeiffer en 1964 y consiste en una craneostenosis que resulta en turribraquicefalia acompañado de dedos pulgares anchos al igual que los primeros ortijos, sindactilia parcial de tejidos blandos de las manos y de los pies.

Con manifestaciones craneofaciales : cráneo turribraquicéfalo, hipoplasia del maxilar superior, con relativo prognatismo,

próptosis, estrabismo.

Puede asociarse a anomalía de cráneo en forma de hoja de trebol.

Manos y pies : Dedos pulgares y primeros ortejos gruesos y con desviación en varo.

Sindactilia parcial entre el segundo y tercer dedo y a veces entre el tercer y cuarto dedos de las manos y de los pies y entre el primero y segundo ortejo.

Esqueleto : La falange proximal de ambos pulgares es trapecoidal o triangular.

La falange proximal del primer ortejo es trapecoidal y con desviación en varo y el primer metatarso es grueso.

Se ha reportado fusión del carpo y tarso con las porciones terminales de los mismos.

Se ha reportado fusión de vertebra cervicales.

Sinostosis radfocubital y radiohumeral.

Boca : Arco palatino alto, úvula bífida, maloclusión.

Otras : Estenosis pilórica, válvula aórtica bicuspeida, arteria umbilical única, hernia umbilical, atresia de

SINDROME DE PFEIFFER CON  
ANOMALIA DE CRANEO EN FORMA  
DE HOJA DE TREBOL .

ZARCO, O.J.R.

-4-

de coanas, hernia umbilical, sordera, ( 2 ).

El modo de transmisión es autosómica dominante,  
de penetrancia completa y expresividad variable ( 2 - 3 ).

Martsof, en 1971 ( 4 ) publicó otro caso de Síndro  
me de Pfeiffer, mencionando en su reporte la clasificación hecha por  
Temtamy y McKusick que dividen la acrocefalosindactilia (ACS) en cin  
co tipos :

ACS Tipo I	(Síndrome de Apert)
ACS Tipo II	(Cefalodactilia)
ACS Tipo III	(ACS con asimetría del cráneo y sindac tilla cutánea)
ACS Tipo IV	( Tipo Waardenburg)
ACS Tipo V	(Síndrome de Pfeiffer)

Saldino, en 1972 reportó una familia con tres de sus  
miembros afectados la madre y sus dos hijas en las que se encontró --  
anormalidades en el cráneo y sindactilia cutánea en los pies así como  
fusión de las vértebras cervicales. ( 5 )

Naveh Y, en 1976 reportó dos casos, padre e hijo  
con Síndrome de Pfeiffer, además de que el abuelo y una tía presenta--  
ban anomalías similares a las del hijo. ( 6 ).

Baraitser, en 1980 reporta cuatro casos de una

familia, tres de ellos con manifestaciones en los pies ( sindactilia par-  
cial ), pero uno de ellos presentaba además acrocefalia y primeros or-  
tejos gruesos ( 7 ).

La anomalía de Kleeblattchadel ( cráneo en forma  
de hoja de trébol ) no es un desorden sui generis, puede ser una anoma-  
lía que ocurre en diferentes entidades :

- A) Como una anomalía aislada, o en asociación con
- B) Anquilosis de miembros
- C) Enanismo tenatofórico
- D) Síndrome de Crouzón
- E) Síndrome de Carpenter
- F) Síndrome de Pfeiffer
- G) Síndrome de Apert
- H) Pudiendo ocurrir también como una anomalía iatrógena producida en  
pacientes sujetos a procedimientos de descompresión subtemporal bila-  
teral. ( 2 )

Descrita originalmente por Holtermuller y Wiede-  
man en 1960, que reportaron doce casos. ( 8 ).

Angle notó anomalías de los huesos largos pare-  
cidos a los de la acndroplasia. ( 9 ).

Comings, publicó otro caso presentándolo como una

forma severa de hidrocefalia, cráneo trilobulado, desplazamiento de las orejas con una posición paralela con los hombros, raíz nasal pequeña y deprimida, exoftalmos, opacificación corneal y en las radiografías de cráneo una imagen en panal de abejas, ausencia de la porción escamosa de los huesos craneales. ( 10 )

Partington, notó que la anomalía puede ocurrir con anquilosis de los miembros especialmente codos y rodillas y además la anomalía fué una parte integral de varios casos de enanismo tenatofórico. ( 11 ).

Feingold reportó la anomalía a Síndrome de Apert. ( 12 ).

Hall y Cols., notaron en un caso de cráneo en hoja de trébol, sinostosis de todas las suturas craneales y rasgos faciales del Síndrome de Crouzón, sugiriendo que podría ser interpretado como un ejemplo de Kleeblattschädel ( cráneo en forma de hoja de trébol ) por neomutación más bien que una familia afectada con Síndrome de Crouzón. ( 13 ).

Cohen reportó un caso de Síndrome de Carpenter con esta malformación ( 14 ).

Tentamy y McKusick, reportaron 8 casos de Síndrome de Pfeiffer uno de los cuáles cursaba con esta anomalía ( 15 ).

En México, existe el informe de dos casos que presentaron además de las características básicas: espina bífida y sin dactilia del tercer y cuarto dedos ( Síndrome de Pfeiffer ) Carnevale y Cols. ( 16 )

Las anomalías craneofaciales se presentan en forma conjunta o aislada. Esta presentación se hace para describir una anomalía que se asoció a Síndrome de Pfeiffer.

La justificación de esta descripción es reportar un caso estudiado en el Centro Hospitalario " 20 De Noviembre " ( I.S.S.S.T.E. ) y facilitar el diagnóstico de este tipo de malformaciones para brindar un consejo genético adecuado.

#### Descripción

Fué hijo de la primera gestación, de madre de 23 años y padre de 29 años. El embarazo tuvo curso normal con movimientos fetales al cuarto mes, tomó polivitaminas y sulfato ferroso del cuarto al séptimo mes y diuréticos en los dos últimos meses por edema de miembros inferiores. Hábito tabáquico y alcohólico negativos, tampoco se le tomaron radiografías a la madre. Por fecha de última menstruación fué de 38 semanas de gestación.

El trabajo de parto fué de 6 a 12 horas de duración con ruptura de membranas de 40 horas antes, con salida de material amniótico normal. Se aplicó maniobra de Kristeller, se evaluó con Apgar de 5 al minuto y 8 a los cinco minutos, empleando en su atención aspirado de secreciones bucales y oxígeno a través de un cono.

Peso de 2 910 gr., talla 50 cm., perímetro cefálico 31.5 cm., torácico 33 cm., abdominal 32 cm., segmento superior 33 cm., segmento inferior 22 cm., brazada 37 cm.

A su ingreso a la Unidad de Cuidados Intermedios, se vió:

Cráneo en forma de "hoja de trébol", sutura sagital abierta, fontanela anterior de 1.4 cm., por 7.5 con prominencia de las zonas temporales, cuero cabelludo íntegro.

SINDROME DE PFEIFFER CON  
ANOMALIA DE CRANEO EN FORMA  
DE HOJA DE TEBOL.

ZARCO, O. J. R.

-9-

Ojos con proptosis, asimetría por ser más prominentes el izquierdo, cejas poco pobladas, hipertelorismo, dirección de la mirada hacia arriba, los párpados cubren en forma incompleta los globos oculares, con hiperemia conjuntival severa y cornea opaca. Narfz con puente deprimido, punto en pico, filtrum de aproximadamente 0.5 cm., íntegro. Labios con orientación de la comisura hacia abajo, con paladar íntegro, disminuído en anchura, ojival, bor des gingivales engrosados úvula central. Pabellones auriculares de aproximadamente 3.5 cm., de longitud, con implantación baja y ten dencia a tomar posición paralela con respecto a los hombros.

Cuello corto y simétrico.

Tórax simétrico con campos pulmonares bien ven tilados, ruidos cardiacos rítmicos.

Abdomen con muñón umbilical cubierto por piel en 3 - 4 cm., de su longitud, peristalsis presente.

Genitales con pene corto de 2 cm., de longitud, testículos en bolsa escrotal con un rafé muy pronunciado.

Miembros superiores íntegros de 19 cm., de lon gitud, relación brazo/antebrazo de 1/.66 alineados, anquilosis de codos, hombros simétricos con movilidad normal, manos simétricas con pulgar en aducción. Miembros inferiores íntegros de 20 cm.,

de longitud, relación muslo/pierna de 1/.7, tibia en varo, anquilosis de rodillas, cadera normal. Pies simétricos, alineados, con buena movilidad, primer y segundo ortejos anchos y en Hallux Varus, dedos completos en número de 5 en cada pie, pliegues plantares solo en el tercio anterior, las uñas sobrepasan el borde ungueal.

#### Evolución

En el primer día de vida fué examinado por la Genetista, quién hizo el diagnóstico de Síndrome de Pfeiffer con anomalía de "cráneo en hoja de trébol". Al tercer día de vida se vé icterico con bilirrubinas de 13.7 mg. alcanzando cifras hasta de 18 mg. por ciento, al octavo día de vida, solo utilizaron fototerapia para tratar la hiperbilirrubinemia. Su alimentación se daba con sonda orogástrica con leche modificada en proteínas del tipo maternizada al 16 % de su concentración.

A la semana de vida presenta fiebre y a los diez días de vida las bilirrubinas se reportan de 13.1 mg. e inicia un día después con Coriza, con rinoorrea hialina y dificultad respiratoria leve, siendo el resto del examen normal.

A los doce días de vida, presenta salida del globo ocular izquierdo fuera de la órbita, encontrándose ingurgitación venosa importante con miosis y respuesta ausente al estímulo luminoso.

Es valorado por Oftalmología, quién solicita una Tomografía Axial Computarizada ( T.A.C. ) de cráneo para ver piso anterior y posteriormente efectuar tarsorrafia ( esta última no se llevó a cabo ).

Del día 14 en adelante evolucionó con succión y deglución satisfactoria, habiendo cedido la letarjela y su estado clínico era aceptable a excepción de la rinorrea ya referida. Evolucionó sin cambios hasta el décimo noveno día de vida en que se observó la presencia de un absceso en la región occipital el cuál es drenado y se inicia dicloxacilina a 100 mg./Kg./día por vía intramuscular.

El cultivo reveló : Estafilococo aureus. Se mantuvo tratamiento local a base de extracción de material purulento y aseo diario utilizando el antibiótico por diez días.

Desde el vigésimo día de vida hasta el trigésimo segundo día, su estado clínico cursó sin variaciones de importancia, solo palidez de moderada intensidad y decaimiento que mejoró posteriormente. Es examinado por el servicio de Cardiología el cuál reportó corazón sano.

El día trigésimo tercero empieza a dejar residuo gástrico, al día siguiente presenta decaimiento y dificultad respiratoria discreta. Al trigésimo sexto día de vida, presenta paro

respiratorio, se aspira y se recupera, un día después se encuentra pálido, náuseo, bradicárdico, cianótico, diagnosticándose Bronco-neumonía y presentó paro cardiorespiratorio irreversible.

#### Exámenes de Laboratorio

Química Sanguínea: Urea 28, creatinina 0.9, glucosa 97, albúmina 4.2

Globulina 2.0, prot. totales 6.2, Rel A/C 2.1/1

Electrolitos: Na 130, K 4.3, Cl 98, Ca 9.9, P 4.7

Biometría hemática: Hematocrito 42

Examen General de Orina: Color vogel 1, aspecto transparente, pH 8, albúmina trazas, sedimento escaso de células epiteliales.

Coprocultivo del día 22 de junio de 1982 : E. Coli 0111.

Bilirrubinas: Mayo 24    Mayo 27    Mayo 28    Junio 10.

Total :            13.7        18.2        18.2        13

Hematocrito:    47            52            44            42

Cultivo de Absceso Occipital : Estafilococo dorado.

Cariotipo : 46 XY.

#### Exámenes de Gabinete

E.E.G. : Mostró trazo anormal difuso y puede corresponder a alteración subcortical.

E.C.G. : Normal

Tópe de Tórax : Normal

T.A.C. de Cráneo : Se observa aumento considerable de las fosas temporales en relación con el resto de la bóveda craneana, es decir aumento en el diámetro biparietal.

Cursa con hidrocefalia, presenta especulaciones de la tabla interna biparietal. Dilatación ventricular supratentorial. No se observa cuarto ventrículo.

T.U.C. : Se practicó ultrasonido observándose deformación de los ventrículos laterales tanto en las tomas sagital, coronal, occipital, anterior y posterolateral.

La figura ( 5 ), es una toma parasagital a 7 cm., de profundidad donde se observa el ventrículo lateral deformado y dilatado; dicha deformación es secundaria a las anomalías óseas de cráneo que presentaba este paciente.

El estudio de Anatomía Patológica  
reveló :

Desnutrición Grado I

Ictericia

Fístula rodeada de zona hiperqueratósica en región occipital.

Cráneo trilobulado con crecimiento de fosas temporales en forma

SÍNDROME DE PFEIFFER CON  
ANOMALIA DE CRANEO EN FORMA  
DE HOJA DE TREBOL.

ZARCO, O. J. R.

-14-

bilateral y aumento del diámetro bipartetal.

Acrocefalia.

Sutura sagital y coronal parcialmente ocluidas.

Cara chata, con hipertelorismo, con implantación baja en ambos pabe

liones auriculares.

Exoftalmos avanzado.

Ombbligo cutáneo.

Anquilosis de ambos codos y rodillas.

Pie varo izquierdo.

Implante bajo del pulgar y primer orjeo.

Fístula en región sacrocoxígea ( posible espina bifida ).

Enfisema pulmonar en ambos lóbulos superiores con áreas de conden  
sación en bases.

Pene corto, escroto hflido.

Encéfalo con severa hidrocefalia, pequeñas zonas con polimicrogría.

Lengüeta de cerebelo descendida. Arnold Chiari incompleto.

Hepatomegalia ( 120/87 gr. ).

El estudio Histopatológico

reveló :

Hígado con signos de lisis.

Bazo congestivo.

Pulmones con engrosamiento de los tabiques alveolares, infiltrado inflamatorio, linfocitos, macrófagos, células reticulares.

Encéfalo : La corteza muestra localmente alteraciones en la arquitectura y número de capas ( microgíria ). Proliferación en las células trabeculares aracnoideas. Sin proceso inflamatorio meníngeo, ni parenquimatoso.

Existe retención en el proceso de la migración en forma focal y mínima.

El resto de los órganos sin alteraciones.

#### Los diagnósticos finales

Anatomopatológicos fueron :

Malformaciones congénitas múltiples, consistentes en :

S.N.C. : Cráneo en hoja de trébol; encéfalo trilobulado.

Descenso de amígdalas cerebelosas ( Arnold Chiari incompleto )

Hidrocefalia severa.

Polimicrogíria.

Defecto focal mínimo en la migración neuronal.

Craneofaciales : cara chata, hipertelorismo, exoftalmos severo, implantación de pabellones auriculares, acrocefalia, sinostosis ( sutura sagital y coronal ).

Esqueléticas : pie varo izquierdo, anquilosis de ambos codos y

**SINDROME DE PFEIFFER CON  
ANOMALIA DE CRANEO EN FORMA  
DE HOJA DE TREFOL.**

**ZARCO, O.J.R.**

**-16-**

**rodillas, implante bajo de pulgar y primer orjejo.**

**Fistula en región occipital ( lambda ).**

**Fistula en región sacrocoxigea.**

**Otras : pene corto, escroto bífido.**

**Ictericia.**

**Hepatomegalia ( 120 gr. /87 gr. )**

**Causa inmediata de muerte : Bronconeumonía reportada  
clínicamente.**

#### Discusión

El caso reportado, tenía dedos pulgares y primeros ortejos anchos, así como la presencia de cráneo trilobulado, consideramos que este paciente tuvo un Síndrome de Pfeiffer con anomalía de cráneo en forma de hoja de trébol.

Banna, en 1980 ( 17 ) presenta un caso de cráneo en hoja de trébol en la que los padres eran primos hermanos, sugiriendo la posibilidad de herencia autosómica recesiva, pero en la actualidad se sabe que la anomalía de cráneo en hoja de trébol se asocia a otras entidades y en este caso que corresponde a un Síndrome de Pfeiffer, la forma de transmisión es autosómica dominante de penetrancia completa y expresividad variable . No existiendo consanguinidad entre los padres. No se propuso manejo quirúrgico a nivel de cráneo como ya se ha realizado en otros sitios ( 18 ), ya que su condición clínica no lo permitió.

En este paciente hubo salida del globo ocular izquierdo sin pérdida del mismo que cedió con maniobras externas, diferente a lo reportado previamente en que sí hubo necesidad de enucleación (19).

El diagnóstico se les informó a los padres, que recibieron también orientación sobre su forma de transmisión. Siendo los cariotipos de los padres normales.

Debe mencionarse que cualquier niño con anomalía de cráneo facial debe ser ubicado según sus características clínicas y dependiendo de ellas se formulará un consejo genético y sus implicaciones. La posibilidad de tener un hijo que tenga la malformación, las recomendaciones para su cuidado en casa, sobre todo en su alimentación, además informar la edad de vida a la que puede llegar.

El estudio inicial de este paciente se orientó principalmente a las malformaciones óseas del cráneo, pero posteriormente al observar que cursaba con malformaciones a otros niveles como en los miembros, se integró el Síndrome genético.

#### Conclusión

La anomalía de cráneo en forma de hoja de trébol puede ir unida a diferentes entidades. Siendo en este caso unido a un Síndrome de Pfeiffer, por tal motivo es necesario llegar al diagnóstico de estas entidades para poder brindar un consejo genético adecuado.



Fig. 1:

Se observa la configuración trilobulada del cráneo, con tendencia de las orejas a tomar una posición paralela con los hombros.

Fig. 2:

Se observa la proptosis importante, con presencia de párpados que cubren en forma incompleta los globos oculares.





Fig. 3:

Se observa los primeros ortijos gruesos, grandes y con desviación en varo.

Fig. 4:

En esta radiografía AP de cráneo, observamos la configuración característica de cráneo en forma de "hoja de trébol" .



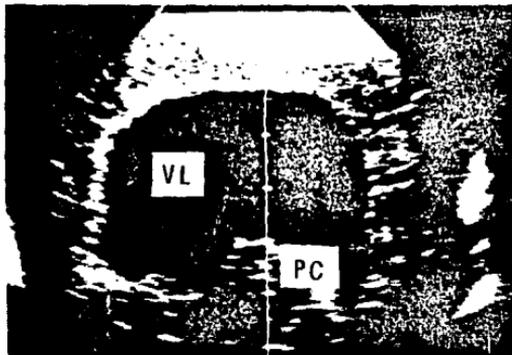


Fig. 5 :

T.U.C. : Corte Parasagital

P.C. : Plexo Coroides

V.L. : Ventrículo lateral

## B i b l i o g r a f f a

- 1.- Whitaker L.A., Pashayan H., Reichman J. : A Proposed New Classification of Craniofacial Anomalies. Cleft Palate, J, 1981, 18:161.
- 2.- Gorlin R.J., Pindborg J.J., Cohen M.M. Jr., Pfeiffer Syndrome. Syndromes of the Head and Neck, 22 Edición 1976, 117:609.
- 3.- Mckusick V.A.: Acrocephalosyndactily type V ( Pfeiffer Syndrome ). Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X linked phenotypes, 1975.
- 4.- Martosolf J.T., Cracco J.B., Carpenter GG, O'Hara E : Pfeiffer Syndrome Amer J Dis Child, 1971, 121 : 257.
- 5.- Saldino R.M., Steinbach H.L., Epstein CH, J.: Familial Acrocephalosyndactily ( Pfeiffer Syndrome ). Am. J. Roentgenol 1972, 116:609.
- 6.- Naveh Y., Friedman A. : Pfeiffer Syndrome : report of a family and review of the literature. J of Medical Genetics, 1976, 13:277.
- 7.- Barattser M, Bowen - Bravery M., Saldaña - García : Pitfalls of genetic counselling in Pfeiffer ' s Syndrome J of Medical Genetics, 1980 17 : 250
- 8.- Holtmuller K. Wiedemann H. R. : Kleeblattshadel Syndrom. Med. Monatschr, 1960 14 : 439
- 9.- Angle C.R. Mc Intire MS, Moore RC : Cloverleaf skull : Kleeblattschadel deformity syndrome. Amer J Dis Child, 1967 114:198
- 10.- Comings D.E.: The Kleeblattschadel Syndrome a grotesque form of hydrocephalus J Pediat, 1965, 67 : 126
- 11.- Partington M.W., González - Crusell, Khakee S.G. et al : Cloverleaf skull and thanatophoric dwarfism. Arch Dis Child, 1971, 46:656
- 12.- Feingold M, O'JF, Berkman M et. al : Kleeblattschadel Syndrome, Amer J Dis Child, 1969, 118 : 589

- 13.- Hall B.D., Smith DW, Shiller J : Kleeblattschadel ( Cloverleaf Syndrome ) : severe form of Crouzon ' s Disease J Pediat., 1972 80 : 526
- 14.- Cohen MM. Jr. : The Kleeblattschadel Phenomenon : Sign of Syndrome Amer J Dis Child, 1972 124 : 944
- 15.- Temtamy S.A., McKusick V : Pfeiffer Syndrome ( Syn. Acrocephaly with broad thumbs and toes, and mild syndactyly ) Genetic of hand malformations : 331
- 16.- Carnavale A, Gomez H., Mendoza y Cols. : Anomalia de Cráneo en hoja de trébol " Bol. Med. Hosp. Infant. Mex., 1978 35:311
- 17.- Banna M, Omojola MF, To. A. de Sa DJ : The cloverleaf Skull. Br J Radiol, 1980, 53: 730
- 18.- Muller PJ, Hoffman HJ : Cloverleaf skull syndrome J Neurosurg, 1975 43 : 86
- 19.- Watters EC, Hiles DA, Johnson EL : Cloverleaf skull Syndrome Amer J Ophthalm, 1973, 76:716