



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

ETIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES BUCALES Y  
SISTÉMICAS DEL SÍNDROME DE APERT.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

JEAN MISHHELL NÚÑEZ MÁRQUEZ

TUTORA: Esp. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA

ASESORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO



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.

Dios sabes que día a día agradezco todas tus bendiciones, por cuidar a mi familia y a mis seres queridos, y en esta ocasión por dejarme concluir mis estudios satisfactoriamente y darme esa felicidad tan grande.

A mi mamita linda por apoyarme siempre, por darme su amor incondicional, por ser tan buena persona y enseñarme que a la vida hay que buscarle la manera para seguir adelante. Eres el pilar de mi vida, gracias por darnos la mejor educación con principios y valores, nunca podremos pagarte. Te amo y siempre serás mi guía hasta el final. A mi papá por tus enseñanzas y reflexiones, te quiero mucho y siempre que estés dispuesto y necesites nuestro apoyo estaremos ahí para ti.

A mi hermana por ser mi compañera y mi complemento, por ser mi ejemplo de vida desde que éramos pequeñas, sabes que te admiro y le agradezco a la vida por darme una hermana como tú, te ofrezco mi apoyo siempre. A mi cuñado por dejarnos ser parte de tu vida y de tus logros sabes que te quiero mucho, y agradezco todo lo que haces por nosotras.

Andrea aunque a veces te extraño mucho, lo que juntas pasamos nunca lo olvidaré estás en mi corazón todo el tiempo y en verdad agradezco tu paciencia y el tiempo que me brindaste. En este momento tan importante estás conmigo presente y sé que estarías muy feliz.

Cuchi!! gracias por ser parte de mi vida, de mis sueños, de mis logros, de lo que anhelo. TE AMO, estar a tu lado es perfecto ya que hemos crecido y madurado juntos y sé que lo nuestro es de verdad. Te agradezco infinitamente tu apoyo incondicional en todos los aspectos y darme un mundo de paz. Eres mi vida, y estaré contigo siempre.

A mis princesitas hermosas las amo con toda mi alma, estar con ustedes es perfecto, para mí cuidarlas es una satisfacción y cada día a su lado me demuestran la inocencia de la vida.

A mi familia Márquez ya que es muy importante para mí, cada personita de ella hace que sea muy especial y diferente, los quiero mucho a todos.

A mis amigos Aby, Rouse y Emanuelin, gracias por compartir conmigo este sueño, por su apoyo y por todo lo que vivimos juntos. Aby gracias! por lo que realizamos juntas y hacer que este camino en nuestras vidas fuera realmente satisfactorio. Te quiero amiga.

A la Esp. Rosa Isela por todo su tiempo y paciencia, por compartirme su conocimiento, por ser una excelente profesora y poner en alto a la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
Estoy muy orgullosa de egresar de la máxima casa de estudios!!.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>CAPÍTULO 1 DEFINICIÓN</b>	
1.1 Definición de distintos autores	7
<b>CAPÍTULO 2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b>	
2.1 Historia del Síndrome de Apert	9
<b>CAPÍTULO 3 GENERALIDADES</b>	
3.1. Cariotipo	14
3.1.1. Cromosoma 10	15
3.1.2. Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)	16
3.1.3. Receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR2)	17
3.1.4. Ciclo tirosin cinasa	19
3.2 Desarrollo embriológico del cráneo	21
3.2.1 Fontanelas	24
3.2.2 Cara	26
3.2.3 Paladar	29
3.2.4 Extremidades	30
<b>CAPÍTULO 4 ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE APERT</b>	
4.1 Etiología Autosómica dominante	35
4.2 Mutaciones de novo en el FGFR2	36
4.3 Asociada con la edad paterna	38
4.4 Mutación en relación con los osteoblastos	39
<b>CAPÍTULO 5 PREVALENCIA E INCIDENCIA</b>	
5.1 Países con mayor prevalencia a nivel mundial	41
5.2 Países con mayor prevalencia en el continente americano	42

<b>CAPÍTULO 6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b>	
6.1 Craneofaciales	44
6.2 Extremidades superiores e inferiores	49
6.3 Dermatológicas	51
6.4 Sistema nervioso central	53
6.5 Cardiovasculares y esqueléticas	54
6.6 Otras	54
6.7 Manifestaciones bucales	55
<b>CAPÍTULO 7 DIAGNÓSTICO PRENATAL</b>	
7.1 Estudio citogenético	62
7.2 Estudio bioquímico	63
7.3 Fetoscopia	64
7.4 Cordocentesis	64
7.5 Ultrasonografía o Ecografía	64
7.6 Técnicas radiológicas	65
7.7 Análisis de ADN de células circulantes en la sangre materna	65
7.8 Técnica por medio de la PCR	66
7.9 Técnica mediante microarreglos	66
<b>CAPÍTULO 8 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES</b>	
8.1 Síndrome de Crouzon	69
8.2 Síndrome de Carpenter	71
8.3 Síndrome de Sathere-Chatzen	72
8.4 Síndrome de Pfeiffer	73
8.5 Síndrome de Jackson- Weiss	75
<b>CAPÍTULO 9 PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO</b>	
9.1 Craneotomía	77
9.2 Cirugía del paladar hendido	80
9.3 Tratamiento para la sindactilia	81
9.4 Distracción ósea	84
9.5 Tratamiento sistémico	86
9.6 Tratamiento dental	87
<b>CONCLUSIONES</b>	89
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y HEMEROGRÁFICAS</b>	91

## **INTRODUCCIÓN**

El ADN es crucial en la formación de un nuevo ser, está presente en todas nuestras células y es tan exacto que un sólo cambio o error en la síntesis por mínimo que éste sea, repercutirá para que se manifiesten un conjunto de signos y síntomas característicos de un síndrome o de una enfermedad.

En esta investigación hemerográfica y bibliográfica se revisó minuciosamente la etiología del Síndrome de Apert y como influye la herencia en los cambios moleculares, que se llevan a cabo en el cromosoma 10, ahí se identificó el gen encargado de regular el ciclo celular de varias células, por lo tanto las funciones que realizan, no serán las adecuadas e indudablemente afectarán de manera específica en el desarrollo embriológico para que el síndrome se manifieste.

La importancia de este trabajo radica en que a pesar de que el síndrome de Apert es poco frecuente, existe, y se debe tener los conocimientos fundamentales para poder identificarlo, ya que el compromiso sistémico de estos pacientes es muy amplio, incluyendo múltiples anomalías en la región de cabeza y cuello, parte de nuestra área de trabajo, lo que nos hace partícipes del diagnóstico y tratamiento multidisciplinario. De igual manera es significativo conocer las características clínicas predominantes que se presentan, ya que pueden confundirse y dar como resultado un diagnóstico erróneo.

Las anomalías que se presentan, afectan no solamente la salud física del paciente sino también la salud mental, ya que en ocasiones se privan de realizar actividades por cuestiones de autoestima o por que son pacientes que han vivido parte de su vida dependiendo de los cuidados intrahospitalarios y de los padres.

# CAPÍTULO 1

## DEFINICIÓN



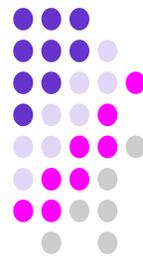
## CAPÍTULO 1

### DEFINICIÓN

El Síndrome de Apert (SxA) o también denominado acrocefalosindactilia tipo I, es un desorden genético con un patrón de herencia mendeliana autosómico dominante o una mutación espontánea, ocasionado por la mutación en el cromosoma 10, que afecta al receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR2), caracterizado por el cierre prematuro de las suturas craneales dando como resultado un crecimiento asimétrico del cráneo. El SxA se caracteriza por presentar una tríada patognomónica: acrocefalia, sindactilia cutánea y ósea simétrica que por lo general afecta a los cuatro miembros, e hipoplasia del tercio medio de la cara. Se acompaña de dismorfia facial y alteraciones neuronales, es frecuente que aparezca retraso mental de grado variable, alteraciones en tegumentos y otros órganos internos.<sup>1, 2,3</sup>

## CAPÍTULO 2

# ANTECEDENTES HISTÓRICOS



## CAPÍTULO 2

### ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Las primeras descripciones clínicas del SxA son atribuidas a Hipócrates y Galeno ya que identificaron dos casos que presentaban sinostosis sagital lo cual confirma que la craneosinostosis es un trastorno desde la época antigua en los seres humanos.<sup>4</sup>

En 1894, Wheaton, describió los dos primeros casos del SxA, y comentó que existen anomalías en el cráneo, en las extremidades, deficiencias respiratorias y sindactilia, e indicaba que se debía a la inflamación que presentaba el feto en el cerebro.<sup>5</sup>

Eugene Charles Apert, pediatra francés en 1906 describió nueve casos de pacientes que presentaban malformaciones en cráneo, se caracterizaban por acrocefalia, sindactilia de manos y pies con fusión completa distal y tendencia a fusión de las estructuras óseas. Comparó las manos de los pacientes con la forma de una “cuchara”. Además mencionó que se trataba de una condición hereditaria de tipo autosómica dominante.<sup>6</sup>

En 1933 Vogt describió varios casos que presentaban malformaciones características del SxA, haciendo hincapié en que está presente hipoplasia del maxilar, sindactilia severa y observó que es muy frecuente que no se encuentren fusionados los dedos meñique y pulgar.<sup>7</sup>

Posteriormente en 1960, Blank realizó estudios en Gran Bretaña a 54 pacientes con SxA, lo cual distinguió dos categorías clínicas. En la primera fueron características “típicas” de acrocefalosindactilia y la segunda

características “atípicas”. Estableciendo que solo 39 de los 54 pacientes tenían SxA y los 14 restantes presentaban otro tipo de alteración.<sup>8</sup>

En 1966 Schauerte y Aubin señalaron que la sinostosis se manifiesta con sindactilia en manos y pies, carpo y tarso; además de anomalías en las vértebras cervicales; por tal motivo la denominó “sinostosis progresiva” y mencionan que en la mayoría de los casos con SxA es de manera espontánea y solo 2 casos presentaban transmisión hereditaria.<sup>7</sup>

En 1970 Dodson y cols. describieron la etiología del SxA y mencionan que se debe a una deleción-translocación del brazo corto del cromosoma 2 y el brazo largo del cromosoma 11 ya que lo pudieron identificar en 3 casos.<sup>9</sup>

En 1971 Roberts y Hall observaron el síndrome en una madre y su hija y de igual manera lo hicieron Weech y Van de Bosch con típicas deformaciones.<sup>10</sup>

En 1973 Cohen hizo una reseña de todos los síndromes de craneosinostosis. Realizó una recopilación sobre la prevalencia de nacimientos con SxA en Dinamarca, Italia, España y en 4 zonas de Estados Unidos lo cual dió como resultado 15.5 por cada 1,000,000 de nacidos vivos y esto representa el 4.5% de todos los casos de craneosinostosis.<sup>11</sup>

En 1981 Peterson, Falzone, Kalous, y cols. mencionan que debido a la hipoplasia del tercio medio de la cara provoca que la altura de la faringe se reduzca.<sup>12</sup>

En 1982 Leonard y cols. realizaron diagnóstico prenatal por medio de la fetoscopia.

En 1988, Rollnick describió una teoría acerca de la posible teoría de la transmisión del síndrome. En este mismo año Patton y cols. realizaron estudios a distintos pacientes con SxA y mencionan que el 48% de esta población estudiada no presentaba retraso mental, el 25 % presentaban leve retraso, 20% moderado y solo el 7% presentaba severo retraso mental. Cohen y Kreiborg en 1990 indican que esto se debía a malformaciones en el cuerpo caloso, estructuras límbicas o ambos.<sup>13</sup>

En 1992 Kreiborg y cols. realizaron un estudio comparativo donde indicaron que en el SxA es mas frecuente que se fusionen las vértebras C5-C6 mientras que en el síndrome de Crouzon se fusionan C2-C3 e indicó que se requiere una radiografía de columna para los pacientes con estos síndromes, antes de realizar anestesia general.

En 1994 Pelz y cols. reportaron una niña de 18 meses de edad que presentaba estenosis esofágica, además de las manifestaciones típicas del SxA.<sup>2</sup>

En 1995 Wilkie y cols. realizaron una clasificación de sindactilia de acuerdo a los dígitos que se encuentran fusionados en clases: I, II y III, de igual manera para las extremidades superiores e inferiores. En el mismo año Cohen y Kreiborg estudiaron 44 pares de manos y 37 pares de pies, exhibiendo hallazgos clínicos y radiográficos y recalcaron que las extremidades superiores son más afectadas que las inferiores.<sup>7</sup>

En 1996 Reiner y cols. realizaron pruebas a 70 pacientes con SxA, para saber cuál era su coeficiente intelectual (IQ), encontrando un IQ mayor a 70 en 50% de los niños que tenían una descompresión craneal antes de 1 año de edad y solo 7.1% en pacientes que les realizaron la cirugía tiempo después. Otro factor importante, es el ambiente en el que los niños fueron

criados, el IQ fue normal en el 39.3% de los pacientes que viven con su familia, pero solo el 12.5 % en pacientes que viven en instituciones.<sup>7</sup>

En 1988 Chang y cols. incluyeron el diagnóstico del SxA en el feto de una mujer afectada con una mutación en el gen FGFR2, (P253R).

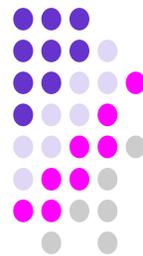
Para 1998 Cohen y Kreiborg indicaron que en el SxA están afectadas, la cavidad nasal, el puente nasal está deprimido y existe un espacio nasofaríngeo disminuido, además observaron la maxila retraída y por tal motivo indicaba pseudoprognatismo y una maloclusión clase III. Describieron al paladar estrecho, alto y arqueado, además mencionan que en el 75% de los casos existe una fisura en el paladar o presentan úvula bífida. Con estas características de los maxilares, repercute en la colocación irregular de los dientes y a su vez en apiñamiento, lo que resulta de mordida abierta anterior y cruzada posterior.<sup>7</sup>

En el 2000 Cohen y MacLean establecieron que estos pacientes presentaban anomalías cardiovasculares, respiratorias e intestinales.

Mantilla y Capacho en el 2005 describieron a una niña con el SxA con las características típicas y polidactilia de las manos y pies. Ella no tenía paladar hendido, su caso fue el primero confirmado por el análisis genético donde reveló mutación del FGFR2 (S252W). Y concluyeron que la polidactilia debe ser considerada parte de las anomalías del SxA.<sup>15</sup>



CAPÍTULO 3  
GENERALIDADES



## CAPÍTULO 3

### GENERALIDADES

#### 3.1 CARIOTIPO

Es el procedimiento en el cual se lleva a cabo una demostración gráfica de los cromosomas, funciona para determinar anomalías morfológicas y numéricas de los mismos. Son 46 cromosomas ordenados de manera decreciente según su tamaño, son 23 pares homólogos, 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales o gonosomas, representados por dos cromosomas XX en la mujer y XY en el hombre. Los cromosomas que se muestran en un cariotipo son cromosomas en etapa de metafase de la mitosis. De acuerdo a la nomenclatura de París, los cariotipos se describen según un sistema de símbolos que en general siguen el siguiente orden: el número total de cromosomas, el complemento gonosómico y la descripción si existe una anomalía. El cariotipo de una mujer es 46 XX y el de un hombre 46 XY.<sup>16</sup>

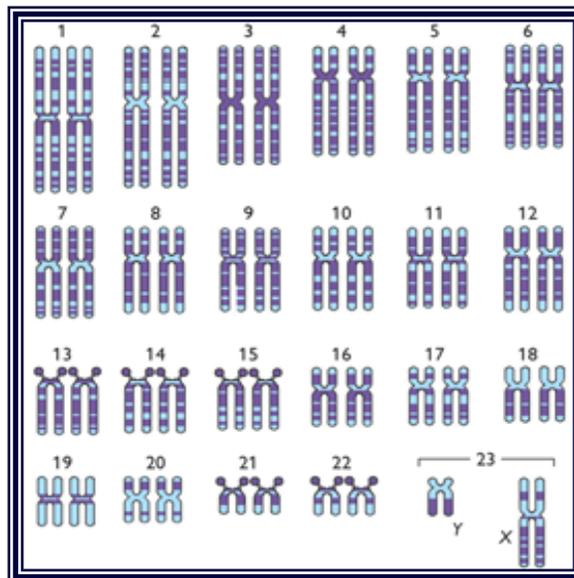


Fig. 1 Cariotipo humano.<sup>17</sup>

### 3.1.1 CROMOSOMA 10

El cromosoma 10 es uno de los 23 pares de cromosomas del ser humano, normalmente se encuentran dos copias de este cromosoma. Es de tamaño mediano, submetacéntrico. Contiene entre 800 y 1.057 genes que a su vez cada uno codifica a una proteína específica para que realice una función particular. Se compone de más de 135 millones de pares de bases y representa entre el 4 y 4,5% del total de ADN en las células.

Contiene 2 principales genes frágiles RET y FGFR2; los cuales se ven implicados en desórdenes de novo mutación y se debe generalmente a anomalías en la espermatogénesis. Se han asociado 53 genes en el cromosoma 10 con 75 desórdenes genéticos incluyendo enfermedades hematopoyéticas, inmunodeficiencias, malformaciones congénitas, distintos tipos de tumores, deficiencias enzimáticas, desórdenes neurodegenerativos, entre otros.<sup>18</sup>

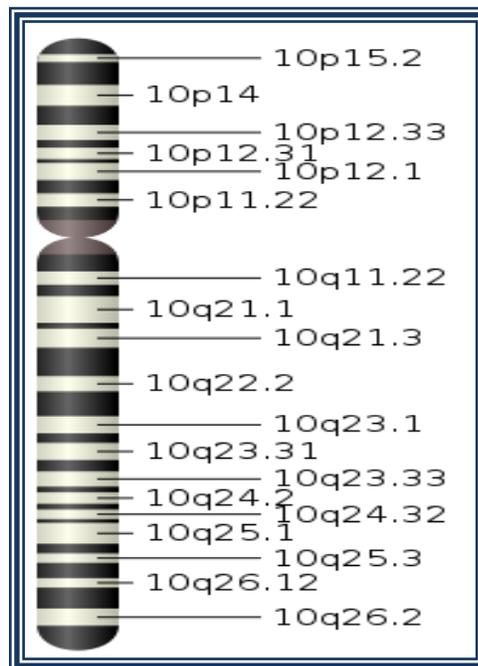


Fig. 2 cromosoma 10.<sup>19</sup>

### 3.1.2 FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO (FGF)

Son una familia de al menos 22 moléculas de señalización. Llevan a cabo varias funciones, la principal es aumentar la actividad mitótica y síntesis de ADN facilitando la proliferación de varias células precursoras, como el condrocito, osteocito y queratinocito, formando el tejido conjuntivo fibroso de unión y soporte del cuerpo. Además promueven la diferenciación y migración celular. Contribuyen a diferentes tipos de respuestas, como la cicatrización de heridas, la hematopoyesis, la angiogénesis, desarrollo de las extremidades, la inducción del mesodermo y la diferenciación de los patrones neuronales. Varios tipos de FGF participan en la diferenciación del músculo esquelético y cardíaco, en la maduración de los pulmones y en la especificación de los hepatocitos.<sup>20</sup>

Los FGF secretados se asocian de forma estrecha a la matriz extracelular, que sirve como almacén de factores inactivos y tienen que unirse con el heparán sulfato, para activar a sus receptores, que dará como resultado una unión muy estable o dimérica. Traducen señales de crecimiento a través de 4 receptores con actividad tirosin cinasa.<sup>20</sup>

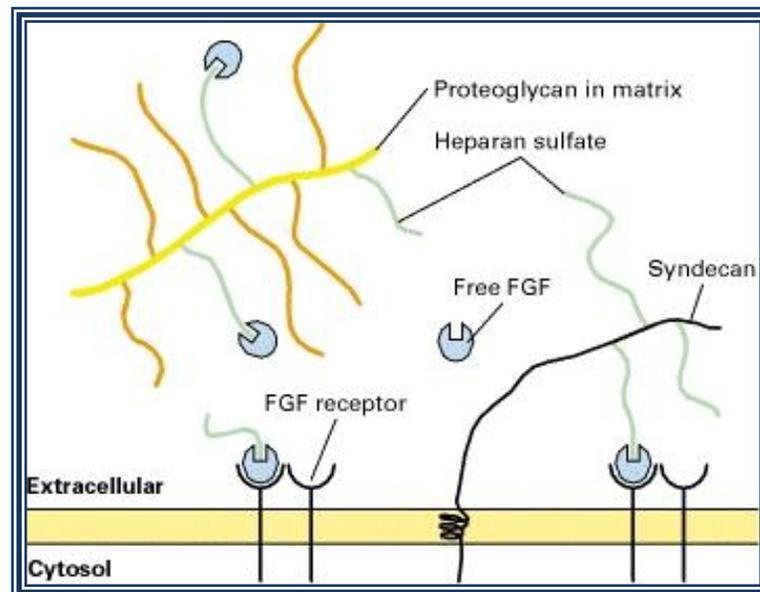


Fig. 3 Interacción del FGF con heparán sulfato en la membrana celular.<sup>21</sup>

### 3.1.3 RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO (FGFR2)

El gen FGFR2 pertenece a una familia de genes llamados CD, proporciona instrucciones para la fabricación de una proteína llamada receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos. Juegan un papel importante en el crecimiento óseo, especialmente durante el desarrollo embrionario. Por ejemplo, esta proteína transmite señales a ciertas células inmaduras en el embrión en desarrollo para convertirse en células óseas en la cabeza, manos y pies.<sup>22</sup>

Se conocen 3 isoformas del receptor: FGFR2b que codifica para células epiteliales, FGFRc y FGFR2a células mesenquimatosas. Son receptores diméricos transmembrana con actividad tirosin cinasa, su estructura es en 3 dominios de unión de inmunoglobulina-like (IgI, IgII, IgIII). Contienen un grupo amino inicial y un grupo carboxilo terminal.<sup>22</sup>

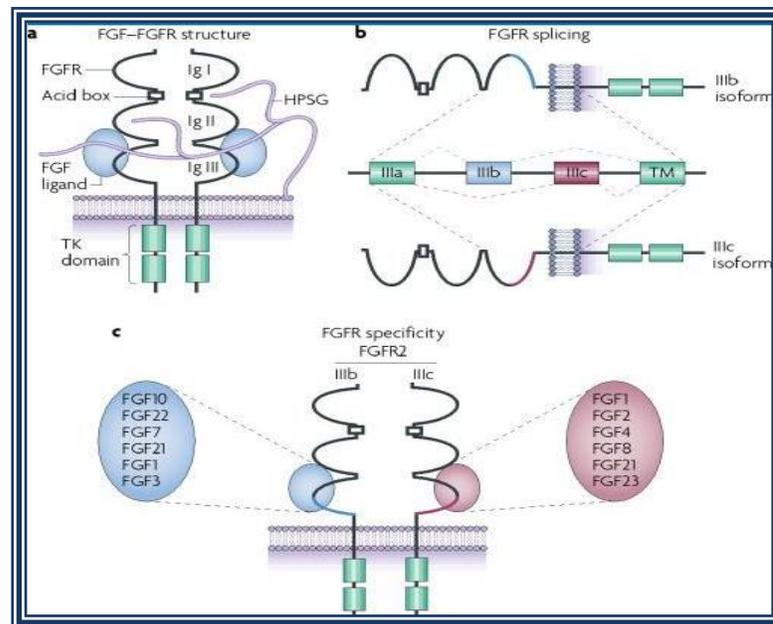


Fig. 4 Estructura del FGFR2 y sus dominios.<sup>23</sup>

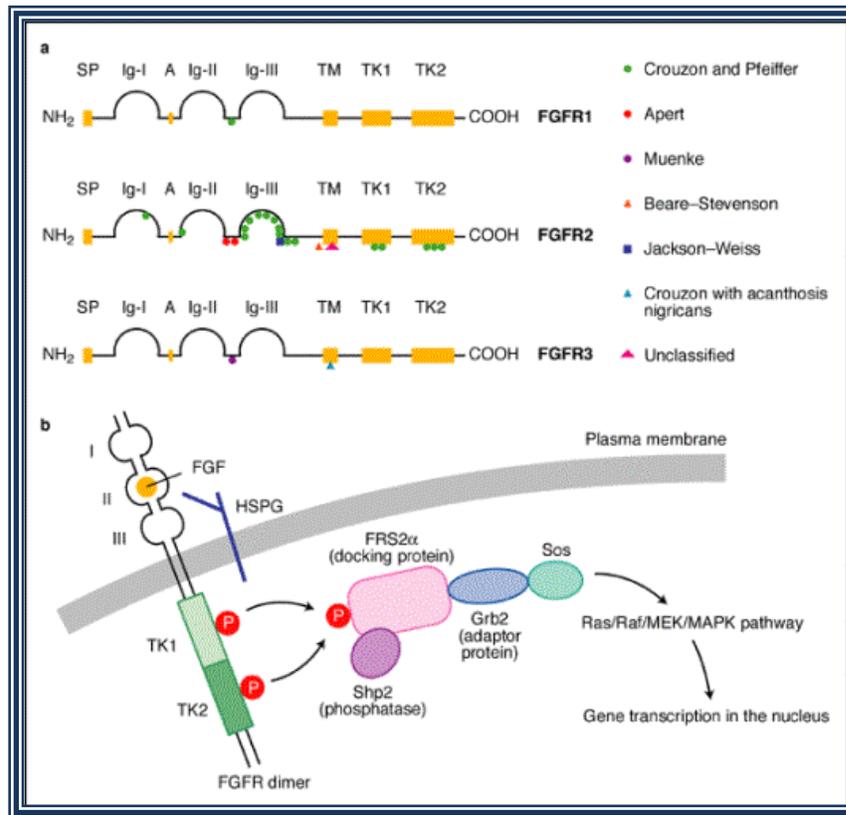


Fig. 5 Estructura y función de los FGFRs. <sup>21</sup>

Su función es la transducción de señales al interior de la célula, de modo que un extremo de la proteína permanece en el interior de la célula y el otro en la superficie externa. Esta posición permite que la proteína FGFR2 interactúe con los factores de crecimiento específicos fuera de la célula y de ésta manera recibir las señales que ayudan a la célula de responder a su entorno. Cuando los factores de crecimiento se adhieren a la proteína FGFR2, el receptor promueve una cascada de reacciones químicas dentro de la célula que la instruye a someterse a ciertos cambios, tales como la madurez para asumir funciones especializadas.

### 3.1.4 CICLO TIROSIN CINASA.

Las proteínas receptoras se localizan generalmente en la membrana celular y la unión con su ligando lleva a cabo una cascada de acontecimientos intracelulares secundarios que culminan en la activación o represión de un factor de transcripción, lo que producirá una respuesta específica en la célula.

La transducción de señales se origina mediante tres tipos de receptores: con actividad tirosina cinasa, receptores acoplados a la proteína G y receptores con actividad enzimática intrínseca. El ciclo de la tirosin cinasa comienza con la unión del FGF y su FGFR2 y esto origina una dimerización estable y en este momento comienza la fosforilación de la tirosina que es una subunidad del receptor.

Una vez fosforilados los receptores, se activa una vía especial que se lleva a cabo por RAS que es una cascada de la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) que son factores que actúan en el ciclo celular estimulando la división celular activando el factor de transcripción en el ADN.<sup>24</sup>

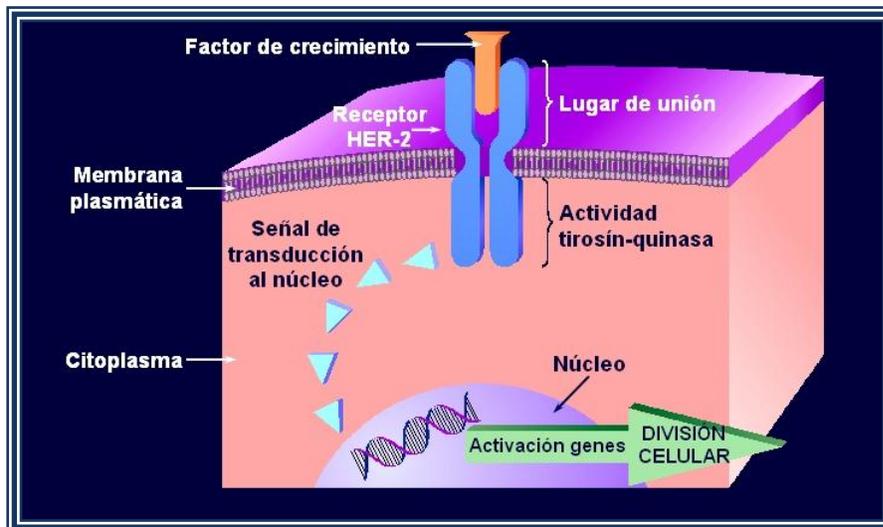


Fig. 6 Esquema del ciclo de la tirosin cinasa.<sup>25</sup>

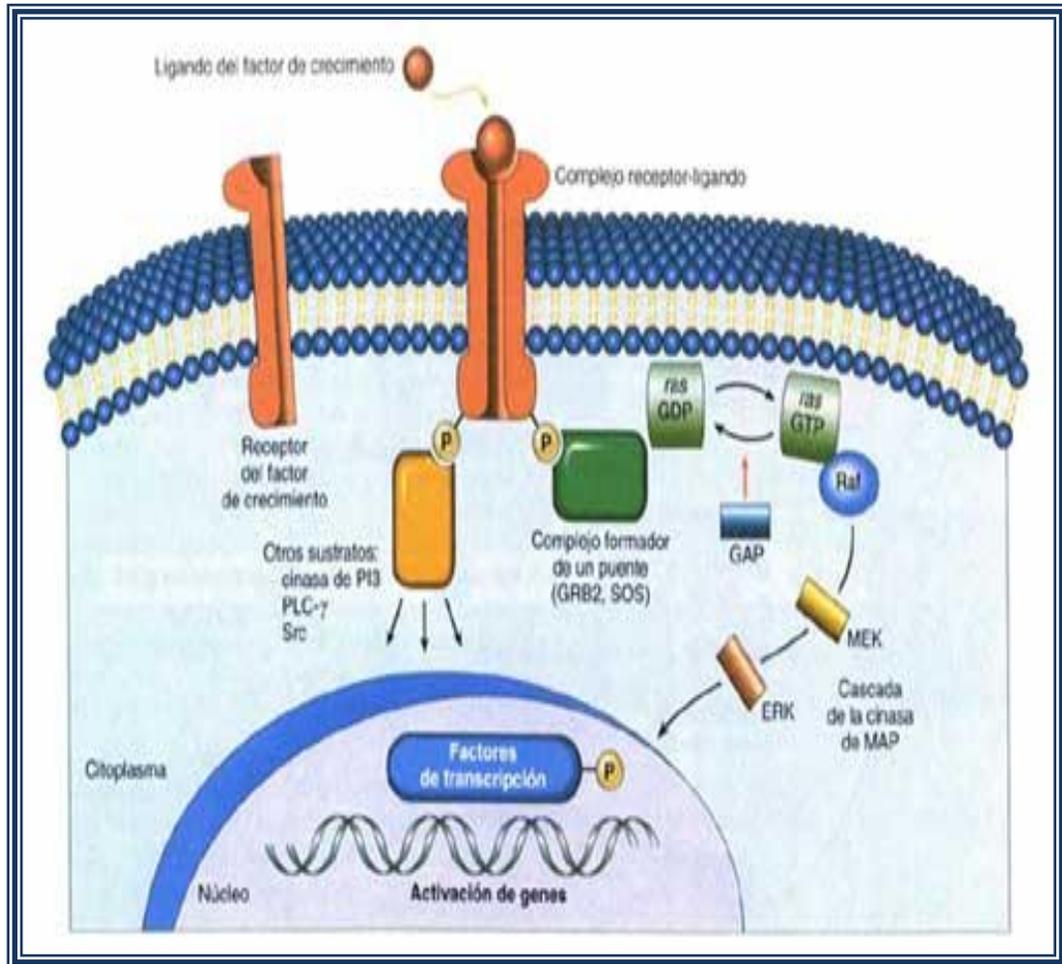


Fig. 7 Ciclo tirosin cinasa y como actúa en cascada.<sup>26</sup>

### 3.2 DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DEL CRÁNEO

El cráneo se forma a partir de la placa lateral del mesodermo, mesodermo paraaxial y de la cresta neural. Los huesos del cráneo se forman a partir de dos mecanismos: osificación intramembranosa y osificación endocondral. Su desarrollo se constituye en dos partes denominadas: neurocráneo y viscerocráneo.<sup>27</sup>

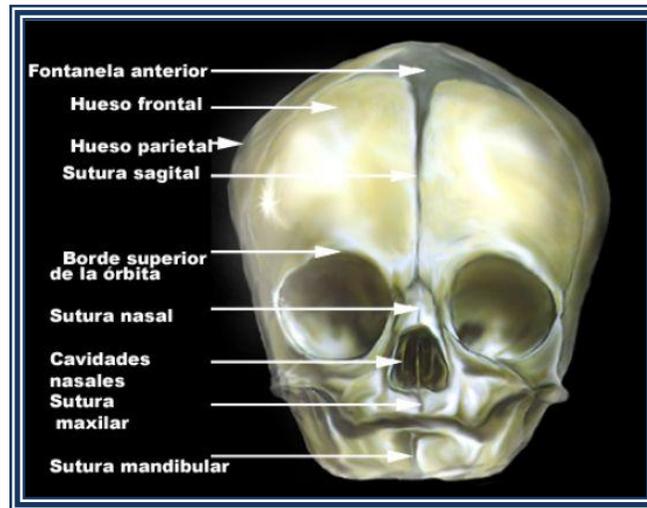


Fig.8 Cráneo del recién nacido.<sup>28</sup>

El neurocráneo se divide en dos por su tipo de osificación, cartilaginosa y membranosa. El neurocráneo membranoso inicia su desarrollo a partir de células mesenquimatosas; denominada fase de desmocráneo donde existe proliferación celular, en el que aproximadamente a los dos meses de desarrollo, comienza la formación de la base cartilaginosa denominada fase de condocráneo. El proceso de condricación comienza su formación alrededor del extremo superior de la notocorda y se fusiona con los cartílagos derivados de los somitas occipitales. Esta masa cartilaginosa contribuye a la formación de la base del hueso occipital, en donde más tarde crecen extensiones alrededor del extremo superior de la médula espinal y se forman los límites del agujero occipital. Alrededor de la hipófisis en desarrollo se forma el cartílago hipofisiario que se fusiona para dar origen al cuerpo del esfenoides. Después las trabéculas craneales se fusionan para

formar el cuerpo del etmoides y el ala orbitalis forma el ala menor del esfenoides. Después aparecen cápsulas óticas que darán origen a los rudimentos del oído interno y forman la porción petrosa y mastoidea del hueso temporal.<sup>27</sup>

Capa germinal	Partes	Estructura	Osificación
Cresta neural	Precordal anterior de la silla turca	Etmoides Esfenoides	Endocondral
Mesodermo paraaxial	Cordal posterior a la silla turca	Porción petrosa del temporal, proceso mastoideo del temporal y hueso occipital	

Tabla 1 neurocráneo cartilaginoso.<sup>29</sup>

El neurocráneo membranoso resulta del mesénquima, en los extremos y por arriba del encéfalo, formando la calota o también denominada bóveda craneal. Durante la vida fetal los huesos planos de la calota están separados por fontanelas que forman articulaciones fibrosas o suturas.

Capa germinal	Partes	Estructura	Osificación
Cresta neural	Porción principal del techo y caras laterales de la bóveda craneal	Hueso frontal, porción escamosa del hueso temporal	Intramembranosa
Mesodermo paraaxial		Hueso parietal Hueso occipital	

Tabla 2 Neurocráneo membranoso.<sup>29</sup>

En el viscerocráneo de igual manera que en el neurocráneo se distinguen dos tipos de osificación: cartilaginosa y membranosa. El cartilaginosa comienza su formación a partir de las células de la cresta neural que migran a los arcos faríngeos lo que dará origen a los huesos y el tejido conjuntivo de las estructuras craneofaciales.

Capa germinal	Origen	Estructura	Osificación
Cresta Neural	1er Arco Faríngeo		
	Proceso Maxilar	Maxilar	Intramembranosa
		Hueso Temporal	
		Cigomático	
		Palatino	
		Lagrimal	
		Vómer	
		Nasal	
		Cornete nasal inferior	
	Proceso mandibular	Mandíbula	Intramembranosa y endocondral
		Ligamento esfenomandibular	No se osifica
		Martillo	Endocondral
		Yunque	
	2do arco faríngeo	Apófisis estiloides	Endocondral
Estribo			
Hioides			
Ligamento estilohioideo		No se osifica	

Tabla 3. Viscerocráneo.<sup>29</sup>

El viscerocráneo membranoso lleva a cabo su osificación cuando aparece la prominencia maxilar del primer arco faríngeo para que después se formen los huesos faciales. El mesénquima en la prominencia mandibular del primer arco faríngeo se condensa alrededor de su cartílago para formar la mandíbula, de igual manera se produce cierta osificación endocondral en el plano medio del mentón y en cóndilo de la mandíbula. El cuerpo y rama se forman por osificación intramembranosa.

### 3.2.1 FONTANELAS

Son espacios de tejido conectivo fibroso, que se encuentran entre las suturas del cráneo del recién nacido. Existen 6 fontanelas: anterior, posterior, esfenoidales y mastoideas bilaterales.

La fontanela anterior o bregmática tiene forma romboidal o de estrella, es la mayor de ellas, está limitada por los huesos parietales con el frontal; por lo tanto está situada en la unión de las suturas sagital y coronal. A los 18 meses de edad los huesos circundantes del niño se han fusionado y la fontanela deja de ser clínicamente palpable.<sup>30</sup>

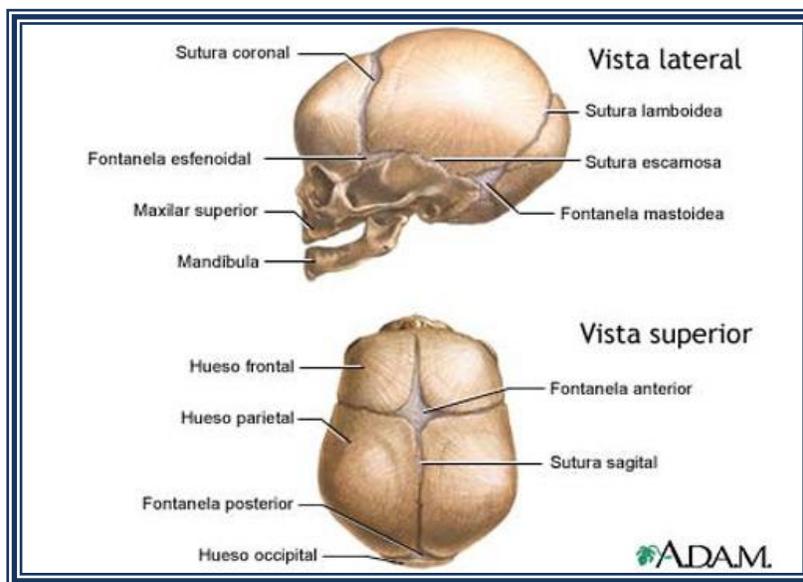


Fig. 9 Representación esquemática de las fontanelas, en el cráneo de un recién nacido.<sup>31</sup>

La fontanela posterior o también denominada lambdoidea tiene forma triangular, está limitada por los huesos parietales y el occipital, se sitúa entre las suturas lambdoidea y sagital. Comienza a cerrarse durante el segundo y tercer mes de vida. Las fontanelas esfenoidal y mastoidea, están cubiertas por el músculo temporal, se fusionan en el lactante.<sup>30</sup>

Las fontanelas cumplen una función importante durante el parto ya que permiten que la calvaria se modifique y de esta manera protegen al cerebro. Al paso del feto por el canal del parto, las dos secciones del hueso frontal se aplanan, el hueso occipital se desplaza hacia atrás y los huesos parietales se colocan uno sobre otro. Días después del nacimiento la calvaria recupera su normalidad.

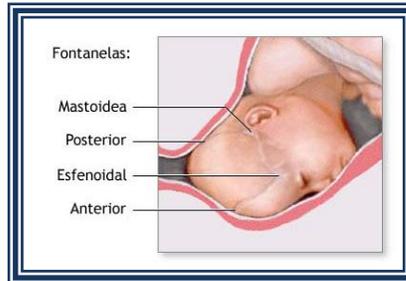


Fig. 10 Fontanelas en el momento del parto.<sup>32</sup>

Además, conforme las suturas fibrosas se van fusionando de manera normal permiten que el cráneo vaya aumentando de tamaño y se desarrolle adecuadamente; que será máximo durante los 2 primeros años. Las fontanelas deben ser planas y firmes, en el caso de que se aprecien abultadas o protuberantes, podría indicar que el lactante sufre un aumento de presión intracraneal, o si se encuentran hundidas pueden indicar una posible deshidratación.

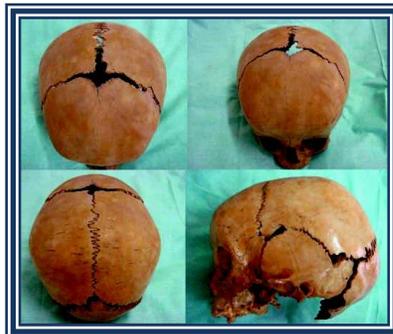


Fig. 11 Suturas en el cráneo de un infante.<sup>33</sup>

### 3.2.2 CARA

La formación de la cara comienza a partir de la cuarta a la octava semana, cuando se abre el tubo digestivo primitivamente hacia el exterior a través de una degradación de la membrana bucofaríngea, que corresponde a la fusión del ectodermo y del endodermo. Se sitúa en el fondo de una depresión transversal conocida como estomodeo que va profundizándose poco a poco debido al crecimiento de las estructuras que la rodean.

Caudalmente al estomodeo se encuentran los arcos o procesos mandibulares y cranealmente el proceso frontal, que son elevaciones del mesodermo.<sup>34</sup>

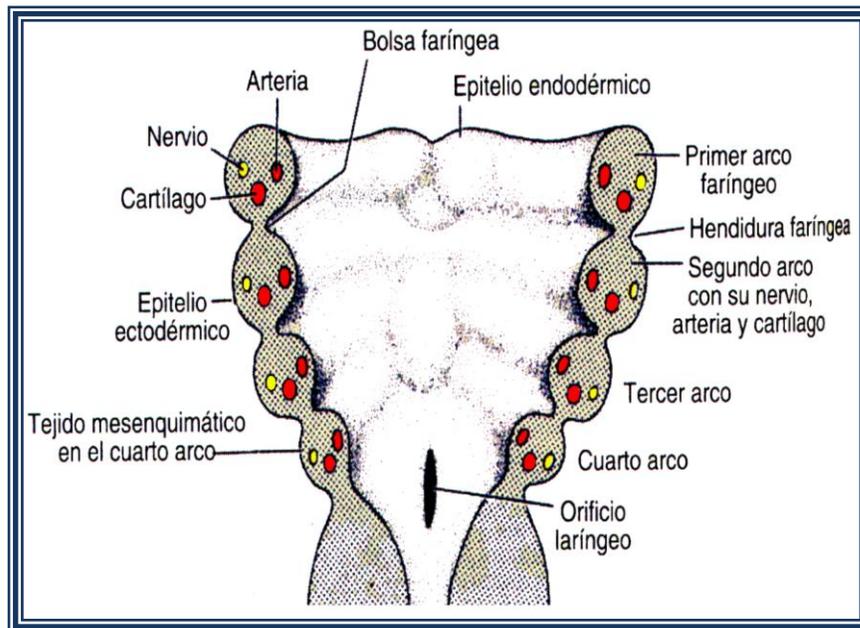


Fig. 12 Componentes de los arcos faríngeos.<sup>35</sup>

Después a cada lado de la prominencia frontal y encima del estomodeo se aprecia un engrosamiento que proviene del ectodermo denominada placoda nasal; en la parte superior de ésta se formarán los procesos nasales lateral y medial. Los procesos maxilares se acercan a los procesos nasolateral y medial para constituir un surco nasolacrimal. En su crecimiento hacia dentro los procesos van comprimiendo los procesos nasomedianos hasta fusionarse

entre sí y en una etapa anterior queda cubierta la hendidura que separa el proceso nasal medial del maxilar, de modo que el labio superior se forma como consecuencia de la fusión de los procesos maxilares y nasomedianos los que darán origen al filtrum del labio superior.<sup>34</sup>

Los procesos maxilares también se fusionan con el arco mandibular correspondiente de cada lado. Las alas de la nariz proceden de los procesos nasales laterales. Los dos procesos nasomediales y en continuidad con los procesos frontales, formarán el proceso frontonasal.

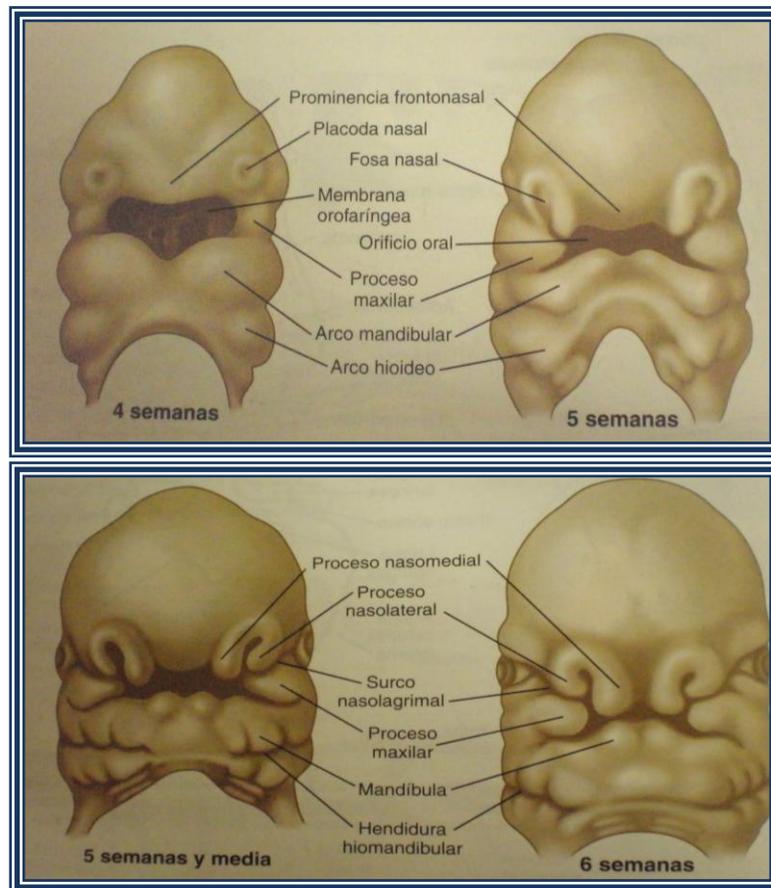


Fig. 13 Formación de la cara.<sup>35</sup>

En profundidad las prominencias mesodérmicas crecen y se fusionan entre sí para separar la cavidad bucal de la fosa nasal. Esta fosa nasal también va a quedar dividida en dos cavidades, las placodas olfativas crecen hacia la

profundidad constituyendo cavidades, esta división se debe a la existencia de un tabique que se forma a partir del proceso frontal y de los procesos nasomedianos lo que corresponde a la formación del vómer. Los senos paranasales se desarrollan en forma de divertículos a partir de la pared de la fosa nasal, extendiéndose hacia el maxilar, el etmoides, el frontal y el esfenoides.<sup>34</sup>

ESTRUCTURAS DE LA CARA	
Estructuras	Origen
Labio superior	Prominencia maxilar Prominencia nasal medial
Labio inferior	Prominencia mandibular
Saco lagrimal Conducto nasolacrimal Nariz	Un surco nasolacrimal que separa la prominencia nasal lateral y la prominencia maxilar. Prominencia frontonasal. Prominencia nasal media. Prominencia nasal lateral.
Mejillas	Prominencia maxilar.
Philtrum Paladar Primario Porción del maxilar que contiene los incisivos centrales y laterales	Segmento intermaxilar.

Tabla 4. Estructuras definitivas de la cara.<sup>29</sup>

El surco nasolacrimal queda cerrado en la superficie, pero persiste en la profundidad en forma de conducto que enlaza la cavidad orbitaria con la cavidad nasal, con el fin de que la secreción lacrimal sea vertida en dicha fosa nasal.<sup>34</sup>

### 3.2.3 DESARROLLO DEL PALADAR.

La separación entre la cavidad bucal definitiva y las cavidades nasales se realiza a partir de los procesos nasales mediales unidos con los procesos maxilares en la línea media. Tal separación será el paladar. En sentido lateral el segmento intermaxilar contribuye probablemente a formar una pequeña porción de la parte media lateral de la nariz y en dirección craneal se continúa con el tabique nasal.<sup>34</sup>

- ✚ El paladar primario se desarrolla en el inicio de la 6a semana, se forma hueso de manera progresiva en él, lo que da origen a la premaxila que alojará a los cuatro incisivos.<sup>34</sup>

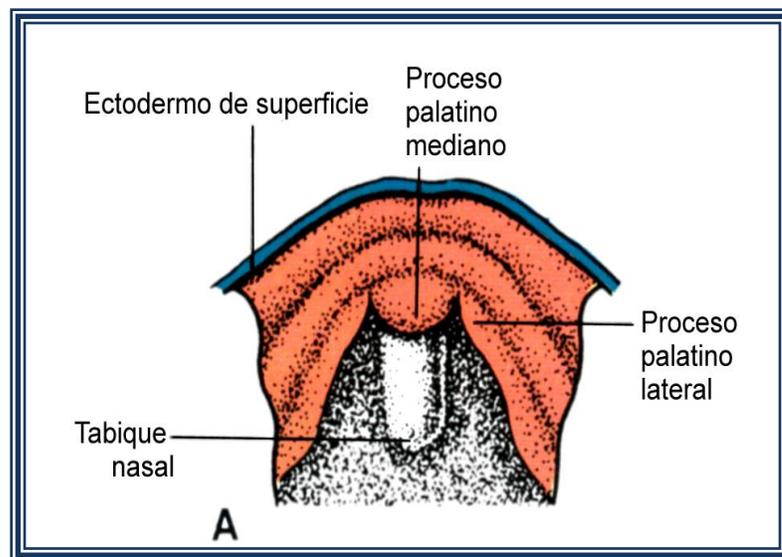


Fig. 14 Formación del paladar primario.<sup>35</sup>

- ✚ El paladar secundario se forma al constituirse una prolongación o cresta palatina, del proceso maxilar en dirección casi vertical, pero más tarde asciende hasta alcanzar una posición horizontal debido al descenso de la lengua, finalmente ambas crestas se fusionan entre sí con el tabique nasal.

El tabique nasal no se une a la zona posterior de ambas crestas palatinas, lugar donde se va a formar el paladar blando y la úvula, que a su vez sufre un proceso de proliferación.<sup>34</sup>

El paladar secundario se constituye por los huesos palatinos y las crestas palatinas, desde caninos hasta terceros molares.

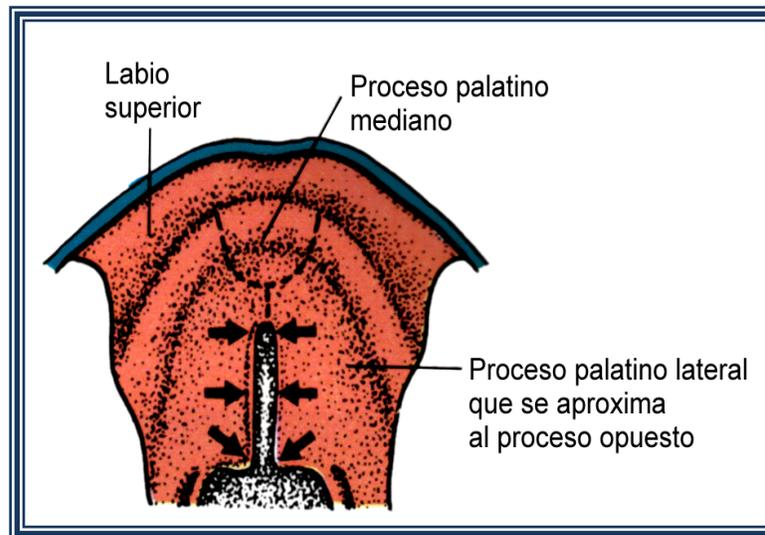


Fig. 15 Formación del paladar secundario.<sup>35</sup>

El paladar definitivo deriva del paladar primario y secundario y entre ambos se alojará un orificio que da paso al conducto incisivo.

### 3.2.4 DESARROLLO DE LAS EXTREMIDADES

Comienza a partir de la cuarta semana de formación del embrión con la proliferación de células mesenquimatosas en el mesodermo lateral y este proceso es regulado por genes Hox (homosecuencia). Los esbozos de las extremidades aparecen en la profundidad a una banda gruesa de ectodermo (CEA). Los esbozos se van alargando por la proliferación de células mesenquimatosas y aparecen en una posición desproporcionada ya que se

colocan debajo del tronco del embrión y esto es por el desarrollo temprano de la mitad superior, que es primordial.

Hacia el final de la cuarta semana aparecen los esbozos pero ya como elevaciones en la pared ventrolateral. Los esbozos de las extremidades superiores son visibles entre los días 26-27 y los de las extremidades inferiores aparecen 2 días después. Existen muchas diferencias en cuanto a la formación de las manos y los pies, debido a su forma y función. Los esbozos de las extremidades superiores se encuentran delante de los segmentos cervicales inferiores, y los esbozos inferiores se encuentran frente a los segmentos lumbares y sacros superiores.<sup>36</sup>

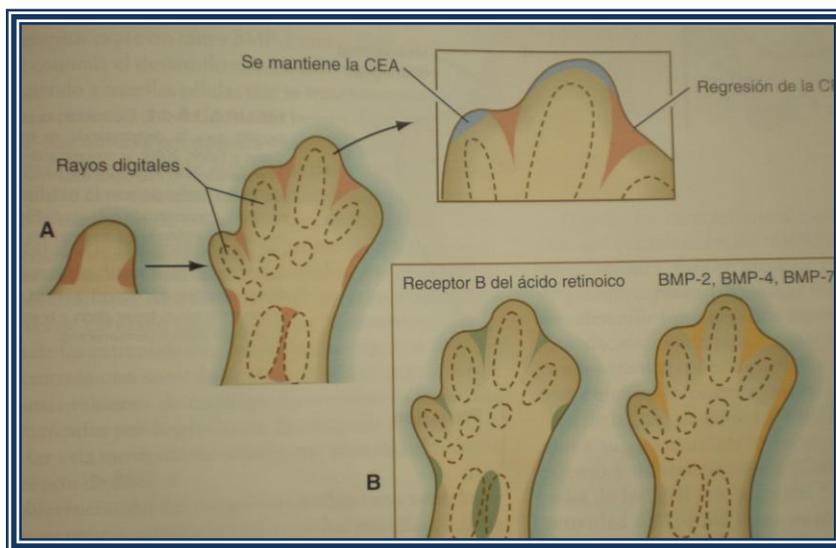


Fig. 16 Expresión genética en zonas de muerte celular en el embrión.<sup>20</sup>

En el extremo de cada esbozo de cada extremidad el ectodermo presenta un engrosamiento para formar una cresta ectodérmica apical “CEA”, y para su formación es necesaria la señalización de proteína morfogenética ósea. La CEA es una estructura epitelial con múltiples capas y es inducida a su vez por el mesénquima adyacente, y es primordial en la formación de las extremidades ya que ejerce una influencia inductora en el mesénquima que inicia el crecimiento y desarrollo en dirección proximal-distal. Estudios

experimentales muestran que la expresión de factores de crecimiento fibroblástico y genes T-box son primordiales para su formación.

Las células mesenquimatosas se agrupan en el borde posterior del esbozo de las extremidades para formar una zona de actividad celular. Y es así como los factores de crecimiento fibroblástico de la CEA activan esta zona lo que provoca una expresión de los genes Shh y la secreción de estos genes que son morfogenéticos, controlan la formación de las extremidades en el eje anterior-posterior.

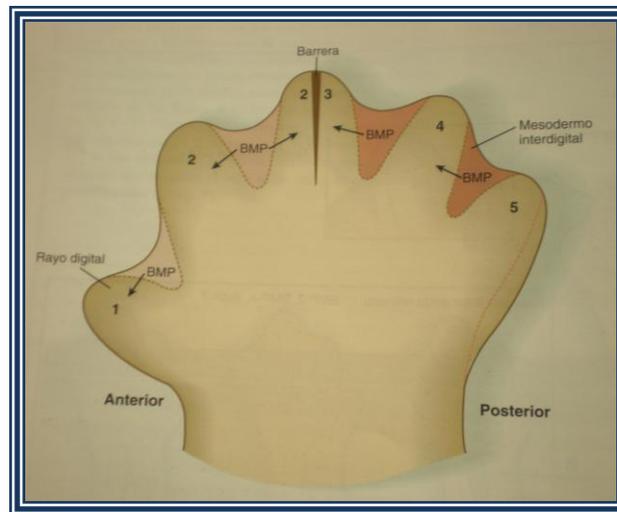


Fig. 17 Concentración en el mesénquima de proteína morfogenética.<sup>20</sup>

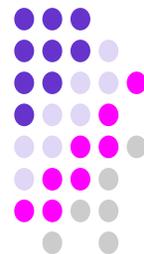
El mesénquima adyacente a la CEA representa células indiferenciadas teniendo una proliferación rápida, mientras que las células proximales se diferencian en vasos sanguíneos y modelos óseos de cartílago. Los extremos distales de los esbozos de las extremidades se aplanan en forma de pala para dar formación a las manos y los pies. Hacia el final de la sexta semana las células mesenquimatosas se condensan para formar los radios digitales que se perfilan para la formación de los dedos, y durante la sexta semana se forman los radios digitales de los pies y en los extremos de los radios la CEA induce el desarrollo de los rudimentos de las falanges.

Existen espacios entre los radios digitales y están ocupados por tejido mesenquimatoso laxo, que poco después el tejido irá desapareciendo formando hendiduras entre los radios digitales. Conforme desaparece el mesénquima se forman dedos separados de las manos y los pies al final de la octava semana.

La muerte celular programa también denominada “apoptosis” es importante en el proceso en el momento que los dedos se separan y está mediada por proteínas morfogenéticas óseas que son moléculas que reciben señales del factor de crecimiento beta.<sup>36</sup>

## CAPÍTULO 4

# ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE APERT



## CAPÍTULO 4

### ETIOLOGÍA

“Herencia Mendeliana en el Hombre” (MIM) es una base de datos la cual ha clasificado a distintos desórdenes genéticos hasta ahora bien definidos, actualmente se han registrado mas de 15.000 y a todos se le asigna un número específico para una mayor organización e identificación de cada anomalía. De acuerdo al catálogo el SxA es clasificado con el número 101200.

#### 4.1 ETIOLOGÍA AUTOSÓMICA DOMINANTE

El SxA es el resultado de una mutación genética que se puede heredar de un padre que sufre del mismo síndrome. Un patrón de herencia mendeliana autosómica dominante significa que una persona sólo necesita recibir el gen anormal del SxA de uno de los padres para heredar la enfermedad, existe una de dos posibilidades que este síndrome se herede de padre a hijo, en porcentaje se expresa en el 50% de los hijos y se debe a que cada ser humano obtiene la mitad de cromosomas de la madre y la mitad de cromosomas del padre para todo nuestro material genético, el gen causante de este síndrome se encuentra en los autosomas.<sup>2</sup>

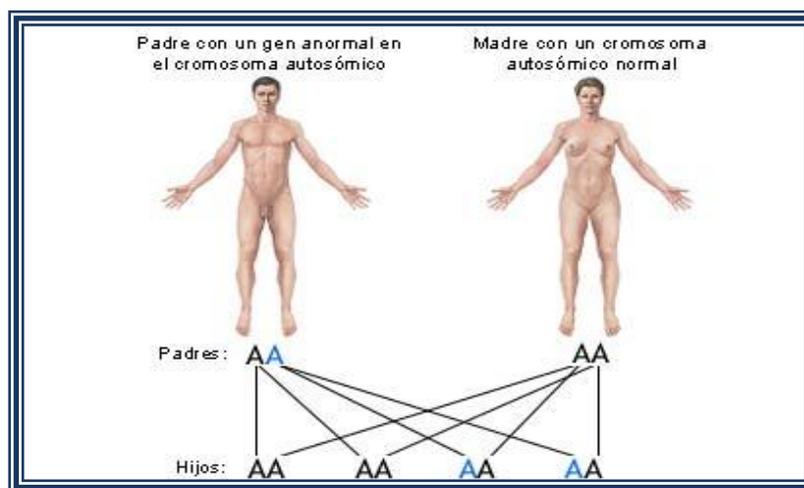


Fig. 18 Probabilidad de transmitir el gen anormal es del 50% en cada embarazo.<sup>37</sup>

Sin embargo, un hijo normal de un padre con el SxA es más probable que tenga un hijo con este síndrome que cualquier otra persona sin esta condición.

Del mismo modo, si el padre tiene un hijo con SxA y él no tiene el síndrome no va a ser más propenso a tener otro hijo con el SxA que cualquier otra persona en la población. Todas las mutaciones del FGFR identificadas hasta la fecha en este síndrome se heredan de forma dominante actuando por varios mecanismos de acuerdo a que receptor se refiera.<sup>2</sup>



Fig. 19 Pacientes con SxA con padres que presentan la misma anomalía.<sup>38</sup>

#### 4.2 MUTACIONES DE NOVO EN EL FGFR2

El SxA es uno de los cinco síndromes con craneosinostosis, el locus es 10q26.13 encontrado en el 98% de los pacientes afectados dando como resultado mutaciones alélicas del gen del receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR2), que se encuentra en este cromosoma y que a su vez este gen se ve involucrado con los factores de crecimiento fibroblástico para que lleve a cabo una función específica y correcta en el organismo. En el 90% de los casos reportados en este síndrome son consecuencia de mutación de novo, lo cual surge de manera esporádica y esta mala información se transmite al gen.

La mutación comienza en la región de unión entre los dominios IgII e IgIII que se encuentra conservada en los cuatro FGFRs humanos, específicamente en

el exón 7 y se ha demostrado que origina cambios en la orientación de los dominios II y III, de igual manera se ve afectada la señalización celular que llevan a cabo el FGFR con su FGF en el ciclo de la tirosin cinasa ya que desde este momento la información en cascada no será la adecuada, y una vez que el receptor sea fosforilado manda la señal a las moléculas RAS que son una familia de proteínas que controlan diferentes fenómenos tales como: la mitosis, proliferación, diferenciación, adhesión, migración celular y la apoptosis lo que da como resultado un señal errónea para dichos fenómenos importantes en diferentes células y tejidos en desarrollo.<sup>39</sup>

En estudios realizados se ha confirmado que existen 2 isoformas muy particulares de esta mutación en el 92.9% de los pacientes afectados producidas por dos mutaciones en aminoácidos:

✚ Ser252Trp

✚ Pro253Arg

Es consecuencia de una translocación balanceada donde existe un cambio de una Citosina por una Guanina y se encuentra en la sustitución del codón TCG  $\longrightarrow$  TGG, que se lleva a cabo en la región C934G lo que da como resultado la mutación Ser252Trp, molecularmente el aminoácido serina se cambia por un triptófano, para llevar a cabo la mutación.

La mutación de Ser252Trp se presenta de manera más frecuente ya que representa el 71 % en las personas afectadas. Y explica que existe una correlación genotipo-fenotipo ya que esta anomalía repercute para que se presente labio y paladar hendido.

Por otro lado y de igual manera existe un cambio de una citosina por una guanina y se encuentra en la sustitución del codón CCT  $\longrightarrow$  CGT, que se lleva a cabo en la región C937G lo que produce la mutación Pro253Arg y lleva al cambio del aminoácido de prolina por arginina.

La mutación Pro253Arg representa el 26% de las dos isoformas de la mutación lo cual se caracteriza por que los pacientes presentan sindactilia ya sea ósea o cutánea en las manos, en los pies o en ambas extremidades.<sup>39</sup>

### 4.3 ASOCIADA CON LA EDAD PATERNA

El conocimiento de la etiología en el SxA en cuanto al cromosoma afectado y el locus, proporciona la oportunidad de estudiar directamente el origen de la mutación en relación con la edad de los padres.

Es marcada la asociación de que las mutaciones de novo en el SxA se asocian con la edad paterna en relación con la edad materna. Distintos autores han publicado en artículos una íntima relación del síndrome con la edad del padre específicamente, y en diferentes estudios y pacientes se ha demostrado que las mutaciones son identificadas durante la espermatogénesis.<sup>40</sup>

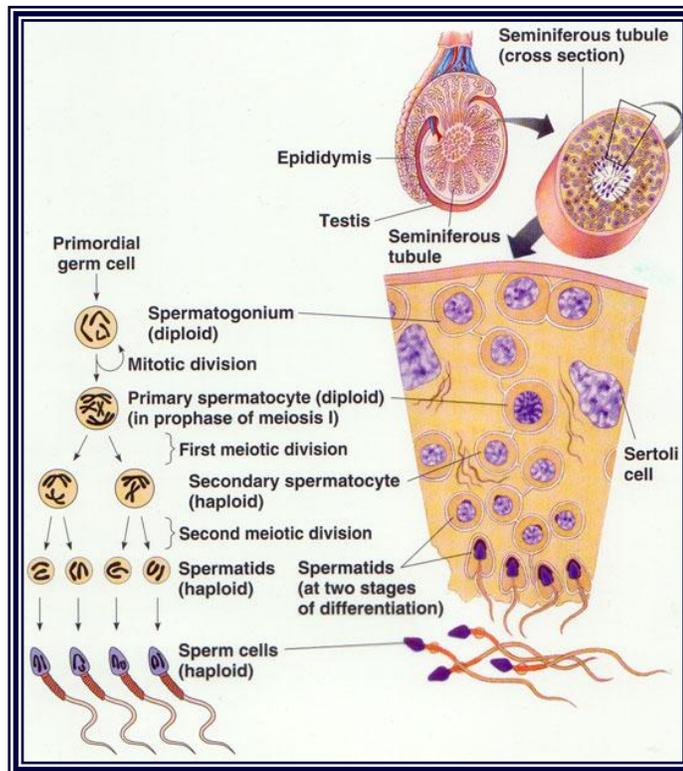


Fig. 20 Formación de los espermatozoides y origen.<sup>41</sup>

Debido a la constante producción de espermatozoides en la meiosis, existe una gran probabilidad que se presenten mutaciones, y este fenómeno aumenta con la edad ya que no existe en el cuerpo un control de la calidad de los espermatozoides, dando como resultado una estructura defectuosa o ciertos cambios en el material genético que se encuentra en ellos. Esta teoría es la posible explicación que los autores asocian con el SxA.<sup>40</sup> La edad de la madre está en discusión pero se le atribuye en menos del 30% del síndrome de todos los casos.<sup>40</sup>

Moloney y cols. en el artículo "Exclusivo origen paterno en el Síndrome de Apert" en la revista *Nature genetic*, realizó estudios en 100 familias para determinar si realmente la edad de los padres era directamente proporcional con el SxA. Los resultados fueron interesantes ya que demostraron que existe mayor asociación con la edad del padre y que en la madre es casi nula, y el rango de edad en hombres es en mayores de 34-39 años de edad con una media de 36.5. Además destacó que el alelo mutante es de origen paterno en todos los casos que la mutación de Ser252Trp es más frecuente que Pro253Arg.<sup>40</sup>

#### **4.4 MUTACIÓN EN RELACIÓN CON LOS OSTEOLASTOS**

Distintos estudios muestran que en las mutaciones en el FGFR2 existe una reducción de la expresión del gen con el factor de crecimiento fibroblástico y esto a su vez en la respuesta de señalización que conducen a un aumento en el número de células precursoras que entran en la vía osteogénica, llevando en última instancia a un aumento de la formación de la matriz ósea subperióstica y osificación prematura de la bóveda craneal durante el desarrollo fetal ya que se altera el balance mitosis-apoptosis produciendo una inhibición de la apoptosis.<sup>39</sup>

## CAPÍTULO 5

# PREVALENCIA E INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE APERT



## CAPÍTULO 5

### 5.1 PAÍSES CON MAYOR PREVALENCIA A NIVEL MUNDIAL

El SxA representa el 4.5% de todos los casos de craneosinostosis. Está respaldada la incidencia de este síndrome por datos epidemiológicos específicos, y oscila entre 1 en 50.000 nacimientos, y 1 en 160.000 según los estudios realizados en regiones de Estados Unidos donde aquí la prevalencia es de 12.4 por millón de nacimientos.

Los estudios incluyen siete áreas geográficas de Estados Unidos y Europa, entre ellas España, con datos de recién nacidos vivos entre 1976 y 1988, la cifra reflejada es de 0.13 por 10.000 recién nacidos vivos, es muy similar a la actual con datos que corresponden ahora a un mayor período de tiempo.<sup>42</sup>

La craneosinostosis sindrómica ocurre en aproximadamente 1 en 2.100 nacidos vivo. La prevalencia del SxA según Surman es de 1 en 200.000, nacidos vivos y constituyen una pequeña proporción de todos lo casos de craneosinostosis y afecta por igual a hombres y mujeres.<sup>1</sup>

Para los asiáticos la prevalencia es de 22 por 1 millón de nacidos vivos, para las personas de procedencia europea es de 15 por millón de nacidos vivos, y los hispanos incluyendo a España, es de 7 por cada millón de nacidos vivos.



Fig. 21 Personas asiáticas con mayor prevalencia de 22 por millón de nacidos vivos.<sup>43</sup>

## 5.2 PAÍSES CON MAYOR PREVALENCIA EN EL CONTINENTE AMERICANO

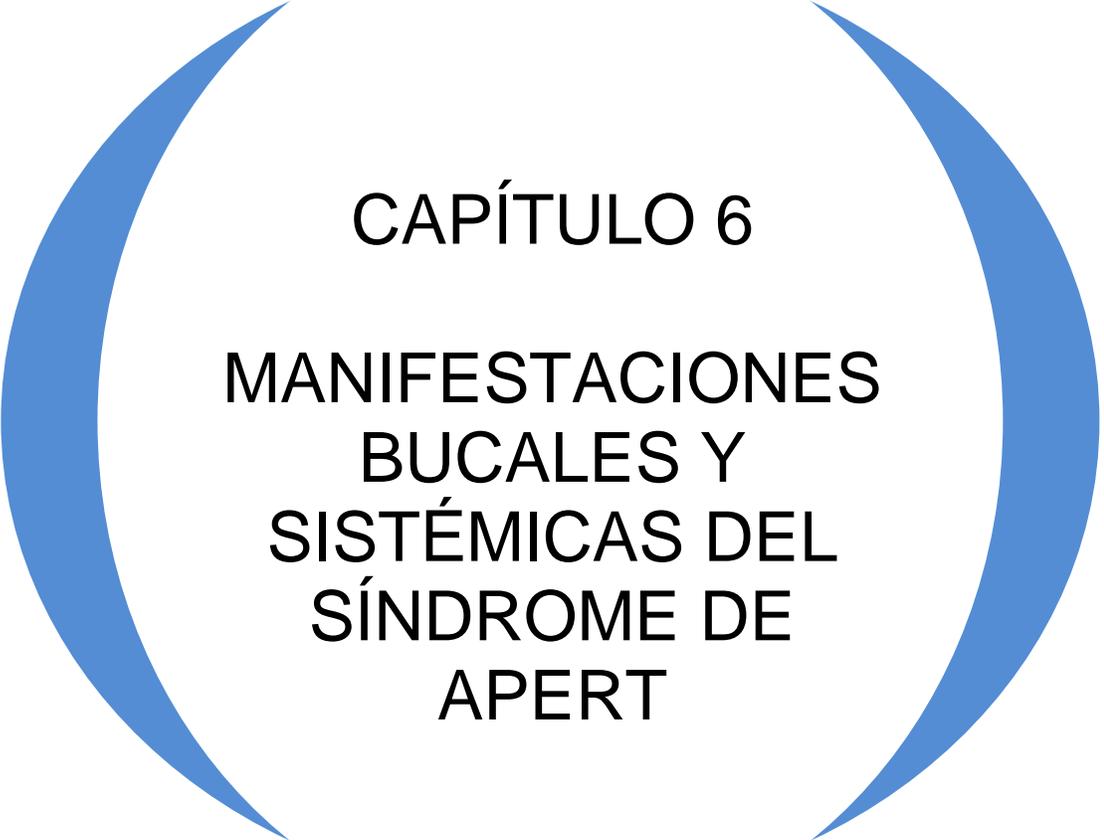
En el continente americano la mayor prevalencia incluye a países como: Estados Unidos, México, Chile, Brasil, Guatemala, Honduras, Colombia, Venezuela y Bolivia.

Estudios publicados por Cohen y cols. en 1992 hacen una evaluación comparativa de la prevalencia de nacimientos con SxA entre, Dinamarca, Italia, España y cuatro áreas de Estados Unidos, con un total de 57 casos dando como resultado 15.5 afectados por un millón.<sup>2</sup>

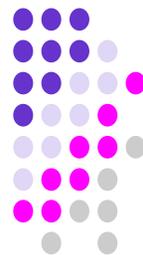
Czeizel y cols. en 1993 reportaron una prevalencia de nacimientos del SxA en Hungría de 9.9 por cada millón de nacidos vivos.<sup>44</sup>

Tolarova y cols. informaron que en el “Programa de Monitoreo de Defectos de California”, desde 1983 hasta 1993, identificaron 33 niños con SxA demostrando un número casi igual de hombres y mujeres afectados. Las investigaciones se ampliaron con otros 22 casos desde el Centro de Anomalías Craneofaciales de la Universidad de California en San Francisco. Y la prevalencia de los nacimientos calculado a partir de los 22 casos fue de 12.4 por cada millón de nacidos vivos. Demostraron que hay más mujeres afectadas respecto a los hombres. Para todos los casos, la edad media de las madres fue de 28.9 años, y de los padres de 34.1 años. Casi la mitad de los padres eran mayores de 35 años, cuando el niño nació, en más del 20% de los casos, ambos padres eran mayores de 35 años.<sup>44</sup>

Distintos estudios señalan que el SxA cuando se presenta en gemelos, probablemente existe fusión de la sutura coronal en más del 6.8% y fusión de la sutura sagital en el 4.2% de todos los pacientes, y más del 75% de estos gemelos son varones.<sup>42</sup>



CAPÍTULO 6  
MANIFESTACIONES  
BUCALES Y  
SISTÉMICAS DEL  
SÍNDROME DE  
APERT



## CAPÍTULO 6

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen diferentes manifestaciones clínicas del SxA principalmente en la región craneofacial y las extremidades; además se ven afectados diversos órganos y tejidos del cuerpo. Las distintas características físicas son observables en el momento del nacimiento o mediante el crecimiento y desarrollo.

En base a revisión bibliográfica se propone la siguiente clasificación, agrupadas por aparatos y sistemas o por región anatómica, en:

#### MANIFESTACIONES

- ✚ Craneofaciales
- ✚ En las extremidades
- ✚ Dermatológicas
- ✚ Sistema nervioso central
- ✚ Cardiovasculares
- ✚ Esqueléticas
- ✚ Otras (menos frecuentes)
- ✚ Bucales

#### 6.1. CRANEOFACIALES

Todos los pacientes con SxA presentan craneosinostosis que se caracteriza por el cierre prematuro de una o más suturas produciendo un desarrollo anormal del cráneo confiriéndole una apariencia deformante a la cara. La anómala expresión del gen FGFR2 provoca que un mayor número de células precursoras entren en osteogénesis, esto origina un aumento de la matriz ósea subperióstica y su posterior osificación prematura del cráneo.

El trastorno comienza a expresarse en el período de la lactancia; aunque se ha sugerido que la inhibición del crecimiento en la zona esfeno-frontal y en la sutura coronaria que es la más afectada comienza muy precozmente en la vida fetal, y ocasiona finalmente el cierre prematuro de la sutura coronaria ocasionando una gran falla anatómica observable en la línea media del cráneo la cual se extiende desde la zona glabelar hasta la fontanela posterior, incluidas la sutura metópica, la fontanela anterior y la sutura sagital, y presenta aumento de la presión endocraneal.<sup>45</sup>

El tipo de cráneo deformado depende de la sutura afectada por el cierre prematuro. En más del 50% de los casos en el SxA, el cierre prematuro afecta a la sutura coronal, y presentan braquicefalia, con un cráneo aplanado en sentido antero-posterior. Si está afectada la sutura sagital el cráneo es alargado, estrecho y en forma de cuña, escafocefalia, dando como resultado un cráneo en forma de torre, denominado turricefalia. Si el cierre prematuro afecta a la sutura coronal solo en un lado, el cráneo se tuerce y es asimétrico o denominado plagiocefalia, el cierre prematuro de la sutura frontal (metópica) produce una deformidad del hueso frontal, con frente puntiaguda, o denominado trigonocefalia.<sup>27</sup>

El 4% de los lactantes con SxA presentan una rara anomalía denominada cráneo en trébol.<sup>45</sup>



Fig. 22 Representación de craneosinostosis en un lactante.<sup>46</sup>



Fig. 23 Fotografía que representa la craneosinostosis en un paciente con SxA. <sup>47</sup>

Otra característica peculiar en estos pacientes es el hipertelorismo, que se define como el aumento de la distancia de las paredes internas de la órbita, que en el adulto normal corresponde a 23-28 milímetros de distancia interorbitaria y de 30-35 milímetros de distancia intercantal.

La asimetría craneal observada en estos pacientes está dada por una reducción notable del diámetro ántero-posterior lo que da como resultado que el cráneo sea braquicefálico en la mayoría de los casos. Esta deformidad craneal trae como consecuencia hipoplasia orbitaria. <sup>45</sup>



Fig.24 Hipertelorismo en paciente con síndrome de Apert. <sup>48</sup>

Debido a que existe craneosinostosis, esto provoca hipoplasia, principalmente del tercio medio de la cara lo que provoca dismorfia ya que las suturas que existen entre hueso y hueso se ven afectadas directamente al fusionarse de manera prematura y a su vez cada estructura que dará

origen a compartimentos importantes afectará en la función que cada estructura lleva a cabo y no existe una armonía tanto facial como fisiológica; dañando las órbitas; el ojo no se afecta y crece de manera normal, provocando una protusión progresiva de los globos oculares que terminan por situarse por fuera de los bordes orbitarios, este fenómeno se denomina “exorbitismo”.<sup>49</sup> Las fisuras papelbrales se encuentran deprimidas. Algunos pacientes pueden presentar estrabismo, ambliopía, atrofia del nervio óptico por cambios morfológicos existentes en el agujero del mismo nombre, queratocono, glaucoma congénito y ocasionalmente papiledema.<sup>45</sup>

Existe implantación baja de las orejas, ocasionalmente causa pérdida congénita de la audición.<sup>45</sup>

De esta manera también existe alteración del dorso nasal, ya que se encuentra deprimido; lo cual hace que se presente la nariz pequeña y corta, con punta bulbosa asociada por algunos autores como nariz en forma de “pico de loro”, hipoplasia maxilar lo que ocasiona, clase III de Angle.<sup>3</sup>



Fig. 25 Nariz en forma de pico de loro.<sup>50</sup>

Ya que existen múltiples anomalías óseas en estos pacientes; se ven implicadas las vías respiratorias superiores y en algunos casos puede existir atresia de coanas ya sea unilateral o bilateral que es la falta en el desarrollo de la comunicación entre la cavidad nasal y la nasofaringe, lo cual reduce el

espacio nasofaríngeo. Los principales síntomas cuando se presenta atresia unilateral son moderada obstrucción de la vía aérea y descarga nasal unilateral que puede ser vista por meses o años o puede presentarse en la niñez con dificultad a la alimentación. Sin embargo si se presenta atresia bilateral, ésta consiste en una significativa obstrucción de la vía aérea que es aparente después del nacimiento, resultando en apnea, cianosis y desaturación de oxígeno, que puede llevar a la muerte si no se reconoce, debido a que el recién nacido es un obligado respirador nasal.<sup>51</sup>

Debido a la mutación que existe en el gen del FGFR2 en la isoforma Ser252Trp en un 76% de los pacientes con SxA presentan labio y paladar hendido. El paladar tiene forma de arco bizantino, el paladar blando es hendido en el 32.5% de todos los pacientes, aunque también puede existir úvula bífida. Es más común en estos pacientes que exista solo paladar hendido y en el peor de los casos existe el paladar totalmente fisurado acompañado de una fisura en el labio. Esto ocurre cuando hay una fusión incompleta de los procesos palatinos laterales o maxilares con los procesos palatinos mediales o frontonasales durante el desarrollo del paladar en el embrión alrededor de la sexta semana.<sup>52</sup> La fisuras palatinas se clasifican en: prepalatinas o del paladar primario, palatinas, referentes al paladar secundario y de ambas o totales.



Fig. 26 Paladar hendido en pacientes con SxA.<sup>53</sup>

## 6.2 EXTREMIDADES SUPERIORES E INFERIORES

Los pacientes con SxA presentan mutación Pro253Arg en el gen FGFR2 que predispone a que se presente sindactilia que es la fusión de uno o varios dedos ya sea en las manos y o en los pies; o ambos. Y es resultado de que no se lleve a cabo el proceso de apoptosis cuando comienza la formación de las extremidades

Puede ser simple; es decir cuando solo afecta a tejidos blandos y compleja, cuando afecta también a tejido óseo. La fusión de los dedos da apariencia a la mano en forma de cuchara o manopla. Las extremidades superiores se encuentran acortadas con aplasia o anquilosis de algunas articulaciones, especialmente la de los hombros y los codos, si estos defectos se observan en los pies reduce la flexibilidad de los mismos.<sup>3</sup>

Existe una clasificación para la sindactilia de acuerdo a la fusión específica de cada dedo, designándole un número a cada uno: el primer dedo es el pulgar, el segundo es el índice, el tercero es el dedo medio, el cuarto es el anular, y el meñique es el quinto, y se clasifica según la severidad en:

- ✚ Sindactilia tipo I: fusión del segundo al cuarto dedo, quedando libre el primero y el quinto dedo. Esta fusión representa mas del 50% de todos los casos en pacientes con SxA.

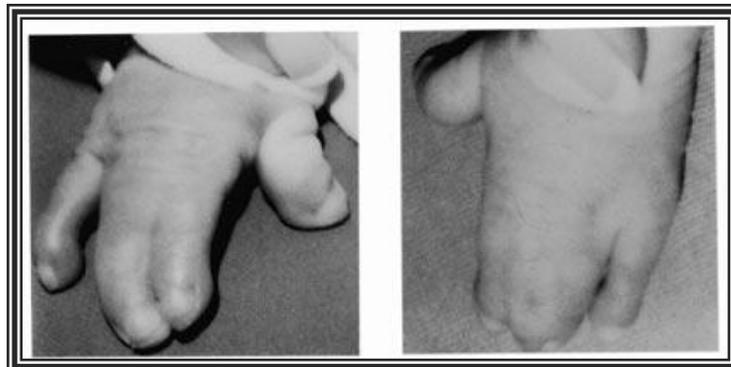


Fig. 27 Sindactilia tipo I.<sup>54</sup>

- ✚ Sindactilia tipo II: solo el dedo pulgar está libre, o solo el dedo meñique y existe fusión de las demás dedos.



Fig. 28 Sindactilia tipo II.<sup>55</sup>

- ✚ Sindactilia tipo III: se caracteriza por la fusión de todos los dedos. Es la menos común.<sup>2</sup>



Fig. 29 Sindactilia tipo III.<sup>56</sup>

La sindactilia en los pies se clasifica de igual manera de la que se realiza para las manos.



Fig. 30 Sindactilia tipo I, II y III en los pies.<sup>2</sup>

### 6.3. DERMATOLÓGICAS

Son muy frecuentes las alteraciones dermatológicas en estos pacientes, y principalmente presentan hiperhidrosis en el 90% de todos los casos. Es el resultado de la disfunción de las glándulas apócrinas; y este aumento de la sudoración suele ser principalmente en las axilas, y presentan mal olor denominado bromhidrosis.

Presenta lesiones acneiformes que pueden ser desde brotes muy leves a severos. La historia natural de esta anomalía comienza en la adolescencia o tiempo después, cuando la piel comienza a tornarse oleosa, para luego aparecer pápulas foliculares similares al acné, pero con una diferencia respecto del “clásico”, las pápulas no solo se ubican en cara y tronco sino también en antebrazos, glúteos y muslos, incluso se las ha observado adoptando una distribución “nevoide”.

Las mutaciones del FGF determina un mosaicismo epidérmico, el cual provoca anomalías del aparato pilosebáceo, o un aumento de la sensibilidad a los andrógenos de la unidad folículo-sebácea, o ambos fenómenos combinados, cuyo producto final es el brote acneiforme. Recientemente se obtuvieron buenas respuestas con isotretinoína y por separado con anticonceptivos orales.<sup>45</sup>



Fig. 31 Lesiones acneiformes en paciente con síndrome de Apert.<sup>57</sup>

Existen sinoniquias que representa la fusión de las uñas y esta alteración suele afectar más a las manos que a los pies, y algunos pacientes tienen uñas quebradizas.

Presentan interrupción del trazado normal de las cejas y es resultado del defecto óseo subyacente, el cierre precoz de la sutura esfenoparietal, lo que crea una lámina orbitaria del frontal muy corta; esto provoca a su vez una gran retracción y elevación supraorbitaria, más pronunciada lateralmente, resultando en una solución de continuidad del trazado normal de las cejas.

El 27% de los pacientes con SxA presentan hipopigmentación de la piel, pelo y ojos. De nueve pacientes con SA observados por Margolis y cols.; cinco mostraban esta anomalía. El color del pelo variaba desde castaño claro a rubio, la piel era pálida y el iris era verdoso o azulado, demostrando que la causa de esta hipopigmentación es la falta de migración de los melanoblastos en un defecto intrauterino.

Se ha observado además transiluminación del iris e hipopigmentación del fundus, asociado con ausencia o disminución de los reflejos foveales. No se demostró nistagmus pendular ni disminución de la agudeza visual, diferente a lo que sucede en la mayoría de las formas del albinismo óculo-cutáneo.

En los pies presentan hiperqueratosis plantar lateral, es un trastorno caracterizado por el engrosamiento de la capa externa de la piel y es debido a la fusión ósea progresiva de los huesos del tarso y metatarso, lo que ocasiona transferencia del peso corporal hacia la región media y lateral del pie; el acto de caminar y estar de pie provoca luego el aumento de espesor de la piel.

Ciertos pacientes desarrollan perionixis (inflamación de los pliegues periungueales de la uña) y se observa con mayor frecuencia en pacientes institucionalizados, suele localizarse más habitualmente en las uñas de los pies que en las manos. La colonización periungueal por *Candida* está favorecida por la existencia de sinoniquias, uñas quebradizas e hiperhidrosis.

En los pacientes con SxA se atenúan arrugas excesivas en la piel que cubre la frente y es consecuencia de la hipoplasia ósea del hueso frontal, la frente suele ser abultada e inclinada, dicha arquitectura y la ley de la gravedad, serían las responsables del exagerado arrugamiento de la región frontal.

En Argentina se ha observado un paciente con una placa alopécica en cuero cabelludo y pápulo-pústulas en antebrazos y dorso; la histología de estas lesiones mostró foliculitis y perifoliculitis granulomatosa.<sup>45</sup>

### **6.4 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

El orden de la craneosinostosis en las suturas determina el grado de deformidad y discapacidad. Una vez cerrada la sutura, el crecimiento del cerebro que es perpendicular a la misma se limita, pero el desarrollo cerebral continúa a expensas del resto de las suturas abiertas.

Las anomalías del sistema nervioso central más comunes incluyen: anomalías del cuerpo calloso, estructuras límbicas malformadas, ventrículomegalia de grado variable y encefalocele.

El nivel de inteligencia varía desde la normalidad hasta la deficiencia mental. En estudios realizados se encontró que el 48% de los pacientes tenían un coeficiente mental normal, el 44% mostraba un retraso mental variable desde leve a moderado y el 2% exhibía un retraso mental severo.<sup>58</sup>

### **6.5 CARDIOVASCULARES Y ESQUELÉTICAS**

El 10% de los pacientes con SxA presentan anomalías cardiovasculares, siendo el defecto septal y persistencia del ductus arterioso la más común. La enfermedad cardíaca cianótica es rara. Pueden llegar a presentar malformación cardíaca con fibroelastosis endocárdica.

El 68% de los pacientes con SxA, presentan sinartrosis de las vértebras cervicales, frecuentemente C5 y C6, y es un signo útil para distinguir a estos pacientes de aquellos afectados por otras enfermedades donde las sinartrosis, además de ser poco frecuentes suelen estar localizadas en otro sitio, como en los hombros, húmero, codos, caderas, rodillas y caja torácica.<sup>58</sup>

### **6.6 OTRAS**

Otras anomalías sistémicas incluyen: atresia pulmonar, fístula traqueoesofageal, malformación digestiva con atresia del esófago, estenosis pilórica, riñones poliquísticos, infecciones otológicas y apnea del sueño.<sup>2</sup>

## 6.7 MANIFESTACIONES BUCALES

Estos pacientes presentan múltiples anomalías bucales que involucran a los diferentes tejidos que la componen. Presentan una forma característica de la boca, en forma trapezoidal y el labio superior está retraído.<sup>53</sup> A causa de la fisura del paladar se observa proliferación de tejido del mismo paladar hacia las paredes laterales, lo que hace que se observe con aumento de volumen hiperplásico que aumenta con la edad, donde pueden alojarse restos de alimentos y un biofilm compuesto principalmente por mucopolisacáridos, y este aumento de volumen provoca retención de alimentos en la fisura del paladar.<sup>1</sup>

En el examen oclusal existe mordida abierta y mordida cruzada tanto anterior como posterior, y sólo los segundos molares están involucrados en la oclusión céntrica. Debido a que hay hipoplasia del maxilar, se ve reflejado un pseudoprognatismo y de esta manera existe maloclusión clase III severa con múltiples apiñamientos; son respiradores bucales y la arcada dentaria tiene forma de V.<sup>59</sup>

### 6.7.1 ANÁLISIS DENTAL

El índice de caries en estos pacientes es muy alto. Los incisivos superiores a menudo tienen forma de pala y están girados.

En particular, el gen FGFR2, que se ha encontrado como causante en la mutación del SxA se ha demostrado que desempeña un papel importante en la morfogénesis de los dientes en varias pruebas de laboratorio basadas en los estudios.

Por ejemplo, se ha demostrado que la mutación del gen FGFR2 en el epitelio dental de los ratones llevó a la agenesia de los primeros molares mandibulares cuando se encontraban en el estadio de campana. Este es un

ejemplo de un estudio que demuestra el importante papel de FGFR2s como mediadores en la formación del epitelio-mesenquimatoso. Parece posible que la mutación en el gen del FGFR2, no sólo influye en los rasgos craneofaciales sino también pueden influir en los tejidos dentales, lo que da como consecuencia alteraciones en el número de dientes.

Los pacientes con SxA presentan dientes supernumerarios, erupciones ectópicas, retraso de la erupción, de casi más de un año, giroversiones, agenesia, fusiones, cúspides en los caninos, múltiples apiñamientos, dientes impactados. Entre otras anomalías.



Fig.32 Aspecto clínico en un paciente con SxA.<sup>59</sup>

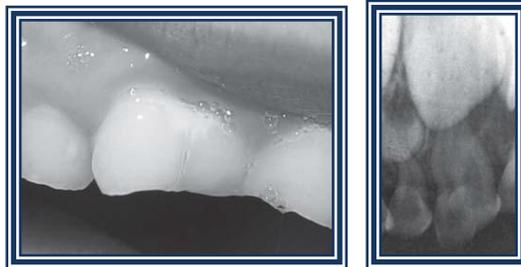


Fig.33 Fusión dental del central con un diente supernumerario.<sup>53</sup>

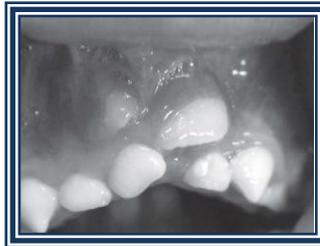


Fig. 34 Erupción ectópica del incisivo central.<sup>53</sup>

Ocho de cada 23 pacientes con SxA presentan agenesia de al menos un diente, la prevalencia es del 34.8% y es igual tanto para hombres y mujeres.<sup>1</sup>

Estudios publicados por Dalben y cols., refieren agenesia dental en cuatro de nueve pacientes lo que corresponde al 44,4% con SxA. Y Letra y cols. informaron siete casos de agenesia dental en 17 personas con SxA dando un porcentaje de 41%.<sup>59</sup>

Los dientes que con mayor frecuencia sufren agenesia son los incisivos laterales superiores, seguidos de los primeros premolares superiores y en la mandíbula exclusivamente solo existe agenesia de los segundos premolares. El primer molar casi siempre erupciona de manera ectópica de manera bilateral.

Periodoncistas y ortodoncistas deben ser conscientes de la agenesia dental en pacientes con SxA, especialmente desde la planificación del tratamiento ya que se inicia a muy temprana edad.

### **6.7.2 ANÁLISIS PERIODONTAL**

El examen periodontal revela que existe severo acúmulo de biofilm, cálculo, con presencia de bolsas periodontales, y con más afectación de la zona posterior que en la anterior, debido a dificultades en la higiene bucal de estos pacientes.



Fig.35 Presentación clínica de la zona anterior y posterior.<sup>59</sup>

### 6.7.3 ANOMALÍAS HISTOLÓGICAS DE LOS DIENTES

Se ha demostrado que existen distintas anomalías histológicas en los dientes de los pacientes con SxA, teniendo en cuenta que la señalización de FGFR2 juega un papel importante en la formación de los dientes, y esto a su vez en la formación del esmalte y la dentina ya que dependen de recíprocas interacciones epiteliales y mesenquimatosas, y esto puede afectar el desarrollo dental, y dar lugar a ciertas anomalías histológicas.

Se presenta anomalías en la unión de la dentina con el esmalte ya que esta unión se vuelve muy irregular, y los prismas del esmalte se colocan de manera ligeramente desordenada, lo que da como resultado hipoplasia del esmalte y proyecciones del esmalte en dientes que se encuentran afectados por este síndrome.<sup>1</sup>



Fig. 36 Hipoplasia del esmalte en pacientes con SxA.<sup>53</sup>

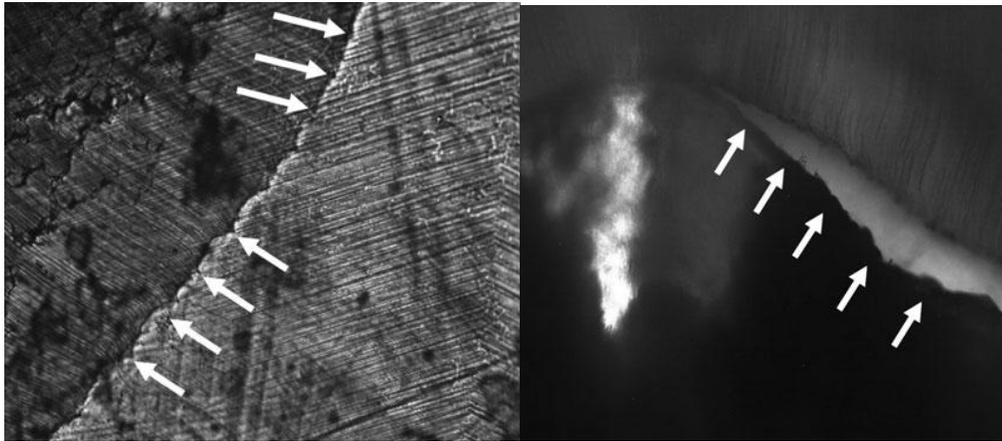


Fig. 37 Visión en el microscopio de la unión dentina-esmalte que muestra una estructura inconsistente, presente en pacientes con SxA.<sup>1</sup>



CAPÍTULO 7  
DIAGNÓSTICO  
PRENATAL



## CAPÍTULO 7 DIAGNÓSTICO PRENATAL

Es el conjunto de procedimientos clínicos diagnósticos que están encaminados en recaudar información acerca de distintos defectos genéticos. Y es realizado en la mayoría de los casos, cuando se trata de parejas con alto riesgo a tener descendencia con alguna anomalía para confirmar o descartar alteraciones presentes en el feto. Es una de las herramientas principales en la perinatología moderna. Las condiciones para decidir llevarlo a cabo incluyen conocer el riesgo del embarazo así, como establecer los adecuados métodos a utilizar.<sup>60</sup>

Para el SxA como para otros síndromes las técnicas para el diagnóstico prenatal son las siguientes:



## 7.1 ESTUDIO CITOGENÉTICO

- 7.1.1 **AMNIOCENTESIS.** Es el estudio del líquido amniótico, consiste en extraer 20 mL en la décimocuarta semana de gestación a través de una punción transabdominal la que debe ir precedida de la localización por ultrasonido de la placenta para evitar que sea puncionada. El líquido es estudiado citogenética y bioquímicamente; ya sea directamente o después de cultivar las células por un período de 15 días y está dirigido a obtener cromosomas metafásicos o ADN fetal libre. Dentro de las complicaciones que pueden ocurrir son: hemorragias por perforación del útero o de vasos abdominales, punción del intestino o la vejiga, infección o inmunización Rh.<sup>16</sup>

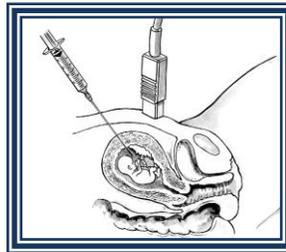


Fig. 38 Técnica de amniocentesis.<sup>61</sup>

- 7.1.2 **VELLOSIDADES CORIÓNICAS.** Este estudio se lleva a cabo precozmente entre la séptima y novena semana de gestación, es muy importante ya que se determina el ADN fetal. Es una biopsia que consiste e introducir un catéter por vía vaginal, guiado también por ultrasonido hasta que penetra hasta el corion frondoso y con una jeringa se aspira el material, recientemente se recomienda una punción transabdominal para evitar infecciones.<sup>16</sup>

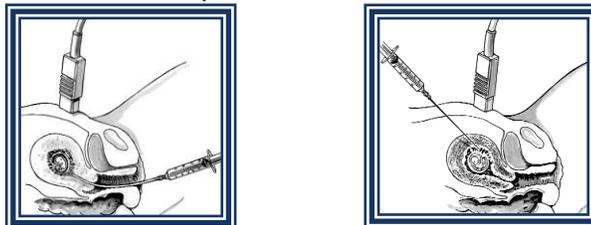


Fig. 39 Técnica transcervical y transabdominal para la biopsia de las vellosidades coriónicas.<sup>61</sup>

**Método directo:** descrito por Simoni (1983), citogenetista que creó el proceso, en el que los resultados se ofrecen de 72 a 96 horas. Consiste en la preparación rápida y directa de las vellosidades con fines de identificación de cariotipos, para lo que normalmente se usan de 2 a 3 horas. Se hace uso de las células de citotrofoblasto con mitosis espontánea, por lo que se encuentran en división y proliferación rápida. Es posible preparar DNA a partir de las vellosidades con técnicas semejantes a las enzimáticas.

**Método de cultivo:** precisa alrededor de 3 semanas, se utilizan las células cultivadas in vitro a partir del núcleo mesenquimatoso, después de una digestión enzimática de las capas externas; de ahí que surjan discrepancias entre las dos preparaciones entre las vellosidades y el feto, dado sus diferentes orígenes embriológicos, ya que puede haber contaminación con las células maternas.<sup>61</sup> Existen mínimas fallas en esta técnica y el riesgo de provocar un aborto es bajo.<sup>16</sup>

## 7.2 ESTUDIO BIOQUÍMICO

✚  **$\alpha$  FETOPROTEÍNA.** Es el estudio que tiene como fin la determinación bioquímica prenatal asociada con defectos del tubo neural. Se deben evaluar principalmente los niveles de alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana (HCG) y estriol, en el suero materno.<sup>60</sup>

Es útil para proporcionar información sobre el estado del feto ya que se encuentra elevada la  $\alpha$ fetoproteína cuando el producto tiene un defecto del tubo neural como la anencefalia o el menigomielocele. La frecuencia de anencefalia en México 1 en 400 nacidos vivos. Cuando los niveles de la  $\alpha$ fetoproteína o estriol, o ambos se encuentran disminuidos o por el contrario las gonadotropinas elevadas se sospecha el diagnóstico de trisomía 21.<sup>16</sup>

### **7.3 FETOSCOPIA**

Es la visualización endoscópica del feto y el tiempo óptimo es a partir de la vigésima semana de gestación. Permite identificar defectos anatómicos externos, tomar biopsia de tejidos fetales como hígado, piel, músculo o para obtener sangre fetal. Consiste en observar al feto a través de una fibra óptica pasada por una aguja a la cavidad amniótica. El riesgo para tener un aborto en esta técnica es alto.

### **7.4 CORDOCENTESIS**

Es la biopsia de sangre umbilical percutánea, es un método para acceder a la sangre fetal, sustituyendo técnicas más arriesgadas. Se lleva a cabo después de la décimasexta semana de gestación y se realiza mediante punción del cordón umbilical bajo control ecográfico.<sup>60</sup>

### **7.5 ULTRASONOGRAFÍA O ECOGRAFÍA**

Éste es un procedimiento de imagenología no invasivo que utiliza ondas ultrasónicas de alta frecuencia y baja intensidad dirigida sobre un cuerpo u objeto como fuente de datos para formar una imagen de los órganos o masas internas con fines de diagnóstico que se reflejan en un osciloscopio de rayos catódicos. Los líquidos aparecen de color oscuro debido a su poca capacidad de reflejar los ultrasonidos. Es una técnica que resulta imprescindible en el diagnóstico prenatal, ya que permite la localización de la placenta, sirve como guía para la toma de vellosidades coriónicas, fetoscopia y permite el diagnóstico de algunas malformaciones congénitas. Además, es útil para el diagnóstico de embarazos gemelares y para estimar la edad gestacional del feto. La ecografía en el SxA demostrará que existen hallazgos físicos anormales, ya que el diámetro de la cabeza en general está aumentado, y también el diámetro orbitoparietal. Además si existe sindactilia se puede dar a notar por medio de esta técnica.<sup>60</sup>

## 7.6 TÉCNICAS RADIOLÓGICAS

Permite observar algunas estructuras del feto después de la décima semana de gestación. La radiología convencional sólo tiene cierta utilidad en el diagnóstico prenatal de las displasias esqueléticas. En cuanto a la tomografía computarizada (TC), se está introduciendo muy lentamente en el diagnóstico prenatal. Esta técnica puede utilizarse en el diagnóstico de la patología encefálica como la hemorragia intracraneal y las malformaciones encefálicas, así como de otros segmentos corporales.

✚ **Resonancia magnética.** La ventaja de la aplicación de esta técnica, radica en el hecho de que no utiliza radiaciones ionizantes. Su aplicación permite el estudio detallado de la anatomía fetal y el estudio de las funciones fisiológicas, aunque presenta el problema de la dificultad de obtener buenas imágenes debido a los movimientos fetales. En el SxA se observa mediante esta técnica agenesia del cuerpo calloso, presentando hidrocefalia.<sup>60</sup>

## 7.7 ANÁLISIS DE ADN DE CÉLULAS CIRCULANTES EN LA SANGRE MATERNA

Para obtener células y ADN fetales en la sangre materna se requieren entre 5 y 25 mL. Con el fin de preservar los ácidos nucleicos y las células fetales se recomienda agregar formaldehído. Una vez obtenida la muestra, se pueden aplicar diversas técnicas de biología celular y molecular, entre ellas: citocentrifugación, inmunocitoquímica, hibridación in situ y reacción en cadena de la polimerasa.

Para extraer las células fetales de la sangre materna se deben lisar los glóbulos rojos para obtener el ADN y eliminar los leucocitos, después de lo cual se centrifuga la muestra y se hacen extendidos en láminas. Las aplicaciones básicas de los ácidos nucleicos circulantes en la sangre materna ayudan a determinar el sexo y a la detección de trastornos

genéticos ya sea aneuploidías o defectos de un solo gen, como es el caso del SxA.<sup>62</sup>

### **7.8 TÉCNICA POR MEDIO DE LA PCR**

Es una técnica de biología molecular cuyo objetivo es la multiplicación exponencial y obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN partiendo de una sola copia del fragmento original, para después amplificarlo y analizarlo.

Ésta técnica se fundamenta en la propiedad natural de la reacción en cadena de la polimerasa que es una enzima que induce la replicación de hebras de ADN, para lo cual emplea ciclos de altas y bajas temperaturas alternadas para separar las hebras de ADN recién formadas entre sí tras cada fase de replicación y, a continuación, dejar que vuelvan a unirse las polimerasas para que vuelvan a duplicarlas. Se lleva a cabo mediante electroforesis con marcadores específicos.

### **7.9 TÉCNICA MEDIANTE MICROARREGLOS**

Es un conjunto de genes ordenados en una pequeña superficie, 10.000 muestras por  $\text{cm}^2$  y se pueden estudiar distintos genes en un solo procedimiento. Existen dos tipos principales: los de contacto, que como su nombre lo indica, deposita las muestras haciendo contacto con la superficie y los piezoeléctricos.

Las superficies sobre las que se pueden imprimir los microarreglos de DNA son dos, las membranas de materiales como la nitrocelulosa o el nylon y las laminillas de vidrio o epóxico, semejantes a las que se utilizan para microscopía. Éstas últimas son las más utilizadas, ya que permiten tener un mejor control sobre el diámetro de las aplicaciones y la distancia entre ellas. Éstas laminillas se pueden conseguir con diferentes recubrimientos como:

poli-lisina, aminos y aldehídos, las cuales permiten la unión química del ADN con la superficie.

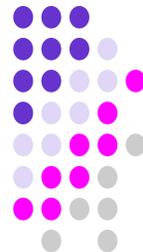
Para la impresión de los microarreglos es importante tomar en cuenta los siguientes aspectos: se debe tener la mayor cantidad de información de cada gen y esta información tiene que estar ordenada en una base de datos; el ADN que se va a imprimir, debe tener la misma calidad que se requiere cuando se va a secuenciar; la cantidad de ADN de cada muestra debe ser la misma y en una solución con un contenido específico de sales. También se deben controlar la humedad y la temperatura. Una vez impresas las laminillas, el ADN debe ser fijado a la superficie. Esto se puede lograr horneando los microarreglos a 80°C por cuatro horas o con un entrecruzador de luz ultravioleta. Adicionalmente se delimita la región donde se encuentra el microarreglo y se identifica cada laminilla, ya sea con un código de barras o un número de serie.<sup>63</sup>

Cuando se utilizan los microarreglos para detectar mutaciones o polimorfismos en una secuencia génica, el ADN inmovilizado suele ser un único gen; el material colocado en otros pozos puede diferir solamente en uno o en unos cuantos nucleótidos.

Un tipo de secuencia que suele utilizarse para este tipo de análisis son los Single Nucleotide Polymorphism (SNP) o Polimorfismo de nucleótido único, pequeña variación genética que puede ocurrir dentro del ADN de un individuo. En este tipo de experimento se necesita ADN genómico derivado de una muestra normal para ser usado en la mezcla de hibridización. Estos puntos del microarreglo tendrán mayor fluorescencia y se demostrará que dicha persona es susceptible o tiene determinada enfermedad.<sup>64</sup>



CAPÍTULO 8  
DIAGNÓSTICOS  
DIFERENCIALES



## CAPÍTULO 8

### DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Existen distintos diagnósticos diferenciales debido a la gran variedad de manifestaciones clínicas similares que presenta con otros síndromes. Entre ellos se encuentra:



#### 8.1 SÍNDROME DE CROUZON

En 1912 Crouzon describió en una madre y su hijo el síndrome hereditario de la disostosis craneofacial y define la tríada: de deformidades craneales, faciales y exoftalmos. Está clasificado dentro de los síndromes de craneosinostosis, y al igual que el SxA, tiene un patrón de herencia mendeliana autosómica dominante la etiología radica en la mutación del cromosoma 10 pero en el brazo corto y afecta al gen del FGFR2 y menos común mutación en el gen FGFR3. La prevalencia es de 1 en 25.000 nacidos

vivos, del 30 al 60% son resultado de mutaciones de novo. Se caracteriza por el cierre prematuro de las suturas craneales, principalmente la coronal y sagital.<sup>65</sup>

### MANIFESTACIONES PREDOMINANTES

- ✚ Existe un severo prognatismo.
- ✚ Presentan fusión de las vértebras C2-C3-C5-C6, con curvatura de la columna éstas no se ven afectadas en el SxA.
- ✚ Deformidad de los oídos medios con ausencia de canales auditivos
- ✚ Enfermedad de Meniere (mareos, vértigo, o zumbido en los oídos).

### OTRAS ANOMALÍAS

- ✚ Hipoplasia del tercio medio, anomalías en las órbitas, hipertelorismo, exoftalmos, estrabismo, hipertensión endocraneal, dolicocefalia, trigonocefalia, nariz en pico de loro, paladar hendido, pérdida de la audición, acantosis nigrican, atrofia del nervio óptico por el incremento de la presión intracraneal.<sup>65</sup>



Fig. 40 Padre e hija con síndrome de Crouzon.<sup>66</sup>

En el síndrome de Crouzon no está presente una manifestación clínica importante para el SxA representada por sindactilia.

## 8.2 SÍNDROME DE CARPENTER

Este síndrome descrito por Carpenter en 1901 y le dio el nombre de acrocefalosindactilia tipo II. Se hereda con un patrón de herencia mendeliana autosómica recesiva. La mutación se encuentra en el locus 6p11.

### MANIFESTACIONES PREDOMINANTES

- ✚ Craneosinostosis que suele afectar a la sutura sagital y lambdoidea dando como resultado asimetría facial y cráneo en forma de trébol.
- ✚ Hipoplasia mediofacial no es tan pronunciada como en el SxA, Crouzon o Pfeiffer.
- ✚ Presentan anomalías múltiples en los dedos de las manos y los pies: principalmente polidactilia, braquidactilia, clinodactilia, sindactilia.
- ✚ Desplazamiento de la rótula,
- ✚ Hipoplasia de la articulación de la cadera,
- ✚ Espina bífida, escoliosis, hernia umbilical e inguinal, onfalocele.<sup>67</sup>

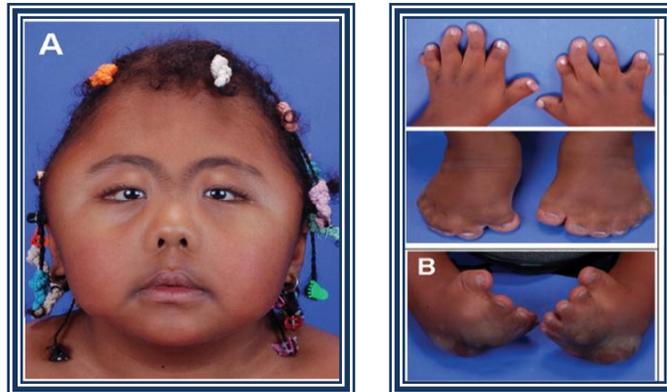


Fig. 41 Paciente con síndrome de Carpenter, presenta cráneo en forma de trébol, polidactilia, clinodactilia y sindactilia.<sup>67</sup>

### OTRAS ANOMALÍAS

- ✚ Cardiopatías congénitas, retraso mental, hipogenitalismo, criptorquidia, formación de pliegues por inclinación de los párpados hacia abajo antimongoloides, orejas grandes y de implantación baja,

cuello corto, paladar hendido, pliegue simiesco, es un solo pliegue profundo de las palmas de las manos.

### 7.3 SAETHRE-CHOTZEN

También conocido como acrocefalosindactilia III, le dieron el nombre dos doctores siquiatras europeos en la década de los 30's. Es una craneosinostosis con un patrón de herencia mendeliana autosómica dominante y es resultado de una anomalía cromosómica en el locus 7p21-p22 y afecta al gen TWIST que codifica un factor de transcripción que regula el desarrollo de las células mesenquimatosas de la cabeza durante la formación del tubo neural.

La prevalencia estimada al nacimiento oscila entre 1 en 25.000 y 1 en 50.000 nacidos vivos, pero frecuentemente no es diagnosticado oportunamente porque el fenotipo puede ser muy moderado. La frecuencia en las mutaciones está correlacionada con una mayor edad del padre. La proporción en cuanto al sexo es de 1:1.<sup>68</sup>

### MANIFESTACIONES PREDOMINANTES

- ✚ Sinostosis coronal y sincondrosis esfenobasilar.
- ✚ Braquicefalia.
- ✚ Retrusión maxilar con prognatismo mandibular, maloclusión dental (incisivos laterales superiores malformados o ausentes).
- ✚ Línea de cabello frontal baja.
- ✚ Hipertelorismo.
- ✚ Primeros ortejos, anchos y presencia de clinodactilia.
- ✚ Miopía.
- ✚ Nariz aguileña con desviación del septum.
- ✚ Oídos pequeños y malformados, con inserción baja,

- ✚ A las extremidades: Sindactilia dérmica parcial entre el 2°-3° y algunas veces el 4° dedo de la mano y clinodactilia del 5° dedo
- ✚ Desarrollo psicosocial: inteligencia normal
- ✚ Estatura baja.

### OTRAS ANOMALÍAS

- ✚ Estrabismo, estenosis y atresia del conducto lagrimal, paladar fisurado, sordera, atrofia del nervio óptico, anomalías cardíacas y renales, criptorquidismo.<sup>68</sup>



Fig. 42 Convexidad debida a la retrusión mandibular, nariz de loro e incompetencia labial en un paciente son síndrome de Saethre- Chotzen.<sup>68</sup>

### 7.4 SÍNDROME DE PFEIFFER

Fue descrito por el médico Rudolf Arthur Peiffer en 1964, encontró ocho pacientes en una misma familia la prevalencia es de 1 por cada 100.000 nacidos vivos. El defecto se ubica en el cromosoma 10q26, 8p11.2-p11.1. Es un trastorno heterogéneo con herencia autosómica dominante en el tipo I y herencia esporádica en los tipos II y III. Se han reportado mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 1 (FGFR1) y el receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 2 (FGFR2).<sup>69</sup>

## MANIFESTACIONES PREDOMINANTES

Basado en la severidad del fenotipo, se clasifica en tres subtipos clínicos:

- ✚ Tipo I o "clásico": manifestaciones leves incluyendo braquicefalia, hipoplasia medifacial y anomalías en los dedos de las manos y los pies. Se asocia a un desarrollo neurológico e intelectual normal.
- ✚ Tipo II: consiste en una deformidad trilobulada del cráneo, proptosis extrema, anomalías en dedos de las manos y los pies, anquilosis o sinostosis del codo, retraso del desarrollo y complicaciones neurológicas. El cráneo en trébol puede ocasionar limitación en el crecimiento cerebral y la extrema proptosis puede causar afectación visual.
- ✚ Tipo III es similar al tipo II pero sin cráneo en trébol.

La hipoplasia del maxilar condiciona además un menor tamaño nasal con estenosis o atresia coanal, menor calibre faríngeo y laríngeo con restricción aérea. Raramente se han descrito anomalías traqueales. El pronóstico depende de la severidad de las anomalías congénitas de la vía aérea superior son la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los subtipos II y III, pero son raras en el subtipo I.



Fig. 43 Hipoplasia medio facial dando a notar proptosis y presencia de primeros ortejos gruesos.<sup>69</sup>

El diagnóstico diferencial entre los síndromes de Pfeiffer y Apert es difícil; ya que comparten manifestaciones clínicas como: craneosinostosis coronal, sindactilia simétrica y alteraciones de la vía aérea.

Las principales diferencias clínicas entre los dos síndromes se encuentran el retardo mental moderado a severo, polidactilia, craneosinostosis severa y peor pronóstico, típicos del síndrome de Pfeiffer tipo II, mientras que en el SxA el retardo mental es leve y ocasional, fusión vertebral cervical frecuente, y el pronóstico es mejor cuando se da el tratamiento adecuado.<sup>69</sup>

### 7.5 SÍNDROME DE JACKSON-WEISS

Jackson, Weiss y Escobar describieron el síndrome en dos familias en 1977. La mutación se encuentra en el gen FGFR2 en el locus 10q26-25, identificado en el exón 7 del FGFR2 y resulta una mutación Ala344gly, presenta un patrón de herencia mendeliana autosómica dominante.<sup>70</sup>

### MANIFESTACIONES PREDOMINANTES

Caracterizado por la fusión prematura de algunos huesos del cráneo craneosinostosis; presentan un cráneo deforme con acroturricefalia, y anomalías en los pies.

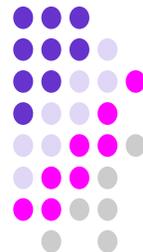
- ✚ Hipertelorismo con exoftalmos.
- ✚ Frente abombada.
- ✚ Hipoplasia maxilar.
- ✚ Braquicefalia.
- ✚ Nariz: puente nasal alto, nariz prominente y larga, punta hacia abajo.

### OTRAS ANOMALÍAS

- ✚ Orejas con implantación baja.
- ✚ Dedos cortos, pliegue palmar único bilateral, orfejos cortos, y sólo los primeros orfejos en posición vara.<sup>70</sup>



CAPÍTULO 9  
PRONÓSTICO Y  
TRATAMIENTO



## CAPÍTULO 9

### PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La conducta terapéutica debe orientarse a la corrección quirúrgica de las deformidades del cráneo, cara, paladar, extremidades y en general anomalías sistémicas, después de una evaluación multidisciplinaria por un equipo de profesionales.<sup>55</sup> La evaluación de estos pacientes comienza desde el nacimiento y la infancia, donde el pediatra, el neurocirujano, el oftalmólogo, el otorrinolaringólogo, el odontopediatra, el cirujano craneofacial, el neuroradiólogo, el psicólogo y el trabajador social son esenciales. Después durante las etapas de la adolescencia se suman al equipo de tratamiento, el ortodoncista, el terapeuta de lenguaje y el cirujano maxilofacial.<sup>71</sup>

La intervención quirúrgica es planteada de la siguiente manera:

1. Craneotomía: adelantamiento y remodelación craneal para dar espacio al cerebro comprimido.
2. Cirugía del paladar hendido
3. Tratamiento quirúrgico de las manos y los pies: también debe ser temprano para facilitar la máxima función, mejorar la pinza y permitir su crecimiento.
4. Adelantamiento del tercio medio facial con avance de las órbitas.
5. Tratamiento de los problemas sistémicos.<sup>55</sup>

#### 9.1 CRANEOTOMÍA

Cuyos objetivos son:

- ✚ Aliviar cualquier presión sobre el cerebro.
- ✚ Asegurarse de que haya espacio suficiente en el cráneo para permitir el crecimiento apropiado del cerebro.
- ✚ Mejorar la apariencia de la cabeza del niño.

El momento en que se debe realizar la cirugía es a los 2 o 3 meses de edad, ya que hay mejores resultados y el riesgo es menor, si la cirugía es realizada antes del primer año de vida,<sup>72</sup> ya que si no se trata la hipertensión intracraneal, se puede producir atrofia del nervio óptico, ceguera, además de peligrar la vida del paciente.<sup>55</sup>

### **RECOMENDACIONES GENERALES.**

Los pacientes menores de 12 meses normalmente pueden tomar leche maternizada (fórmula), cereal o alimento para bebés hasta aproximadamente 6 horas antes de la cirugía. Ellos pueden tomar líquidos claros y leche materna hasta 4 horas antes de la cirugía. Los niños mayores no deben comer ningún alimento ni tomar leche después de la medianoche la noche antes de la operación. Pueden tomar líquidos claros (jugo o agua) y leche materna hasta 4 horas antes de la operación. La mayoría de los niños necesitan llevar puesto un casco especial para proteger su cabeza durante un período de tiempo después de la cirugía.<sup>73</sup>

**TÉCNICA QUIRÚRGICA.** La técnica quirúrgica se lleva a cabo después de que el pediatra certifique que el lactante puede tolerar la anestesia y la cirugía. Se realiza bajo anestesia general, y es necesario que un anestesiólogo con experiencia en cirugía de infantes esté presente durante todo el procedimiento. La cirugía se realiza por dos especialistas en conjunto: el cirujano craneofacial y el neurocirujano pediátrico.<sup>73</sup>

Se realiza una incisión ondulada generalmente de oreja a oreja, su ubicación exacta puede ser diferente dependiendo de las suturas que estén afectadas, realizando antes medidas de antisepsia, generalmente ésta es la única cicatriz, pero el cabello la llega a cubrir. Se levantan un colgajo de piel, músculo y el tejido que cubre el hueso de manera que el cirujano pueda ver dicho hueso.

Generalmente se retira una franja de hueso donde las dos suturas se conectan. Esto se denomina craneotomía de franja ósea. Algunas veces, también hay que retirar pedazos más grandes de hueso, lo cual se denomina sinostectomía. Partes de estos huesos se pueden cambiar o reformar mientras están por fuera del cráneo y luego se ubican nuevamente en su lugar. Otras veces, se retiran y no se vuelven a colocar allí.<sup>73</sup> Posteriormente se fijan los huesos usando miniplacas y tornillos reabsorbibles de 1.5X5 mm.<sup>74</sup>

Una vez que se ha terminado el procedimiento se cierra la incisión con suturas reabsorbibles. Luego el lactante es trasladado a la unidad de cuidados intensivos.

Un tipo de cirugía más novedosa se utiliza para algunos pacientes. Este tipo normalmente se hace para niños menores de 3 a 6 meses de edad. El cirujano hace uno o dos cortes pequeños en el cuero cabelludo. La mayoría de las veces tiene cada uno sólo 1 pulgada de largo. Estas incisiones se hacen por encima del área donde es necesario retirar el hueso. Se pasa un tubo que le permite al médico ver en el interior (endoscopio) a través de los pequeños cortes y, a su vez, a través de éste, se pasan dispositivos médicos especiales y una cámara. Usando estos dispositivos, el cirujano retira algo de hueso a través de las incisiones. Esta cirugía normalmente toma alrededor de 1 hora y es un procedimiento con el cual hay mucha menos pérdida de sangre.

Los pacientes usualmente pasan dos noches en cuidados intensivos y son dados de alta en el quinto día. El dolor del corte del cráneo es mínimo. Al segundo día después de la cirugía, la mayoría de los pacientes no necesita más que un analgésico como el paracetamol. El paciente presentará aumento de volumen y hematomas alrededor de los ojos y la cara. Algunas veces, los ojos pueden inflamarse hasta cerrarse.<sup>73</sup>

**PRONÓSTICO.** La recuperación depende de cuántas suturas estén involucradas y si se presentan o no otros defectos. Los pacientes que se someten a la cirugía generalmente se recuperan, relativamente pronto. Cerca del 10 al 20% de los pacientes con SxA necesitan una segunda operación para corregir pequeñas deformidades que hayan quedado. Los posibles riesgos para este tipo de cirugía son: Infección en el cerebro, inflamación y daño al tejido cerebral.<sup>73</sup>

## **9.2 CIRUGÍA DEL PALADAR HENDIDO**

Para este tipo de cirugía se debe tomar en cuenta la regla de los 10, ya que es importante que el paciente tenga mínimo 10 meses de nacido, 10 mg de hemoglobina y 10 Kg. de peso, si es que se realizará una cirugía precoz. Puede realizarse después de la craneotomía. Los pacientes con SxA que presentan paladar hendido pueden tener problemas serios para la lactancia ya sea materna o artificial. Por lo que se han diseñado placas obturadoras especiales que permiten a estos niños mamar de sus madres o de un biberón.<sup>75</sup>

Se realiza de manera distinta la técnica de acuerdo a que tipo de paladar hendido esté presente. En la mayoría de los pacientes con SxA solo presentan fisura del paladar, pero no existe fisura ósea. La intervención se limita sólo al cierre y alargamiento del paladar blando.

Se realiza anestesia general, y se hacen dos incisiones medias siguiendo los bordes de la fisura, sin entrar en el paladar óseo ni despegar la fibromucosa, se hacen después dos incisiones de descarga de un centímetro de longitud y se realizan en el espacio retromolar por dentro del ligamento pterigomaxilar y a través de esta incisión se realiza la sección del tendón del músculo tensor del paladar y después se realiza plastia funcional palatina, la sutura se realiza en dos planos independientes: nasal con puntos simples

reabsorbibles y bucal con puntos en U o dobles con sutura seda 3/0, los puntos deberán caer solos de 15 a 30 días ya que la seda con la humedad de la boca se deshace y cae espontáneamente.<sup>76</sup>

### 9.3 TRATAMIENTO PARA LA SINDACTILIA

Las consideraciones quirúrgicas de la sindactilia para los pacientes con SxA, se realiza durante la infancia cuando el paciente tiene un año y medio o dos años, involucra la coordinación de los tiempos quirúrgicos, programando la digitalización de una mano por tiempo quirúrgico, digitalizar primero los dígitos de los extremos no debiendo digitalizar espacios vecinos simultáneamente. Siempre se debe considerar la utilización de injertos de piel.<sup>77</sup>

**TÉCNICA QUIRÚRGICA.** El procedimiento quirúrgico se desarrolla bajo anestesia general. Una de las técnicas planteadas es mediante colgajos V, Y, que comienzan bajo la preparación del campo quirúrgico, se planifican las incisiones con lápiz demográfico del colgajo, teniendo en cuenta en la planificación de las dimensiones óptimas del colgajo y la relación con el nuevo espacio interdigital que se creará. La incisión se planifica como una “Y” invertida, se extiende aproximadamente hasta la base de la falange proximal de dorsal a plantar o palmar, esta incisión nos va a crear una forma dorsal en “V” invertida para el espacio interdigital proximal.<sup>78</sup>



Fig. 44 Planificación de la incisión en “Y” invertida.<sup>78</sup>

Se utilizan puntos simples para suturar con sutura reabsorbible, y se realiza primero la sutura en la parte ya sea palmar o plantar y posteriormente la zona anterior a la misma, y después se sutura el colgajo por las caras proximales.

Se realizan curaciones con Benzoato de bencilo, cisteína, cloruro de benzalconio, glicina o treonina, que se coloca a nivel interdigital. Se realiza vendaje posquirúrgico en el que no produzca presión a nivel interdigital.<sup>79</sup>

Otra técnica es la zetaplastía. Primero se coloca la mano sobre una superficie firme, con separación de los dedos no implicados, para poder ampliar el campo quirúrgico, se marca la comisura interdigital y las zonas de piel que se van a separar, tanto en la cara palmar como en la dorsal, se diseña una línea, formada por fragmentos en zigzag con ángulos de 60°, después se practican incisiones múltiples en la piel siguiendo la línea en zigzag establecida, junto con la realización de una correcta hemostasia.<sup>79</sup>

Se realiza el levantamiento y la preparación de los pequeños colgajos triangulares que se han formado. Posteriormente, se cruzarán de forma sucesiva los colgajos, cubriendo la herida; de este modo, se obtiene un incremento de la longitud hasta de un 75%. Se inmoviliza la mano mediante apósitos grandes o incluso férula de yeso. A partir de los 7 días se retiran los puntos de sutura de forma alterna y se inician los ejercicios de rehabilitación para fortalecer la musculatura.<sup>79</sup>



Fig.45 Diseño de las incisiones múltiples en zigzag y de la comisura interdigital.<sup>79</sup>

Con respecto a la sindactilia compleja, cuando existe fusión ósea. Requieren de una radiografía preoperatoria para definir la planeación del tratamiento, y después otra radiografía postoperatoria para verificar cualquier situación. Se realizan técnicas para una separación solo de tejido cutáneo con las incisiones ejemplificadas anteriormente, según sea la más adecuada y después con un escoplo se elimina de manera conservadora para liberar las uniones ósea, sin embargo en ocasiones no es tan sencillo debido a que existe un compromiso en cuanto a los tendones y a la vascularización, el cirujano debe tomar decisiones pertinentes para cada caso en los pacientes con Sxa. Este tipo de cirugía requiere indudablemente de injertos de piel en lugares no pilosos.<sup>78</sup>

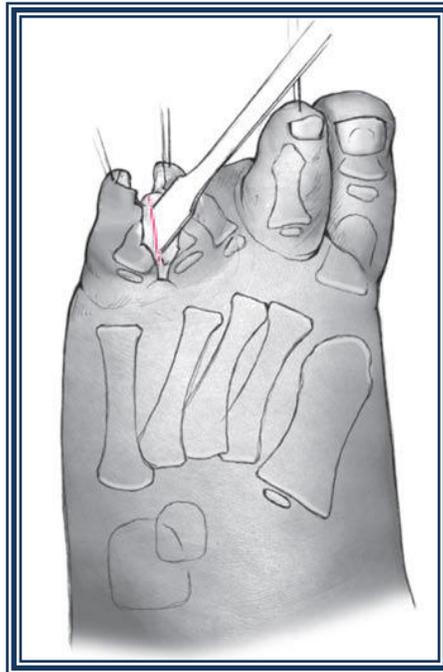


Fig. 46 Separación de las sinostosis entre las falanges proximales, mediante un escoplo.<sup>78</sup>

Las consideraciones quirúrgicas dependen de la severidad, separando los dígitos ya sea en cuatro espacios o solamente en uno (primer espacio), se deben programar dos tiempos quirúrgicos y considerar que estos pacientes solamente tienen movilidad de la articulación metacarpo-falángica y la angulación del pulgar es progresiva y se irá acentuando con el crecimiento.<sup>80</sup>

#### 9.4 DISTRACCIÓN ÓSEA

La osteotomía de avanzamiento facial es una excelente cirugía que corrige muy bien las hipoplasias del tercio medio de la cara, incluyendo las retrusiones del maxilar superior. Se realiza en la edad preescolar, entre los 4-6 años y permite obtener resultados satisfactorios y estables en un solo procedimiento, cicatrices mínimas y manejo postoperatorio bastante simple, por lo cual en estos pacientes no hay una indicación especial para realizar una distracción ósea. La distracción permite la regeneración de nuevo hueso entre dos segmentos óseos bien vascularizados que son gradualmente separados por fuerzas mecánicas. Se debe asegurar un punto de apoyo estable posterior así como un punto de unión anterior sólido.

**TÉCNICA QUIRÚRGICA.** El hueso malar constituye el punto de anclaje anterior. Éste puede localizarse sobre la porción anterosuperior de la fosa cigomática, ubicación posterior, o sobre su porción externa. La fijación posterior puede colocarse sobre el hueso temporal o el malar. Si se está ante el caso de un lactante o un menor, el apoyo malar será muy frágil, por lo tanto se debe buscar apoyo en el hueso temporal, ocasionalmente reforzando éste con la ayuda de un injerto óseo. La dirección de la distracción debe ser controlada en diferentes planos, se debe realizar la distracción con una dirección levemente oblicua hacia inferior, para permitir que la porción nasal superior avance simultáneamente.<sup>81</sup>

También debe controlarse el cambio en el eje horizontal que se produce durante el avanzamiento, esto se logra con el sistema de pivote que sigue el cambio de eje que se produce en la parte anterior al separarse.

Se coloca el distractor que es de diseño tipo sumergido y consiste en una barra metálica de titanio que en su extremo distal se le acoplan diferentes

tipos de ganchos que se adaptan a los diferentes segmentos de las líneas de osteotomía, ya sea a nivel órbitomalar, órbitofrontal o al mismo hueso frontal.

En su extremo proximal presenta una cuerda de tornillo con una longitud de 30 mm., ésta se inserta a una base metálica cuadrangular, la que tiene perforaciones a través de las cuales el distractor se fija con 3 o 4 tornillos al hueso parietal. Desde este punto el distractor emerge a través de la incisión coronal y desde este punto se activa en el sentido de las manecillas del reloj, a fin de realizar el avance óseo.

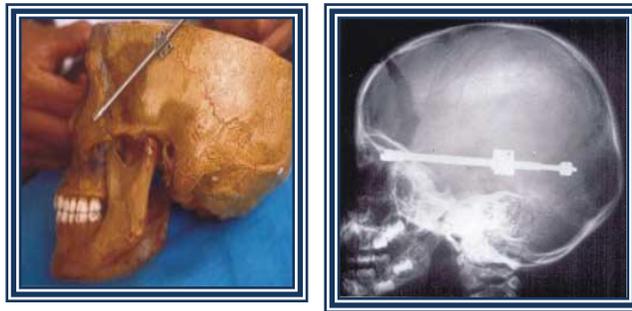


Fig. 47 Vector oblicuo, ideal para reproducir el crecimiento del maxilar durante el avance óseo.<sup>81</sup>

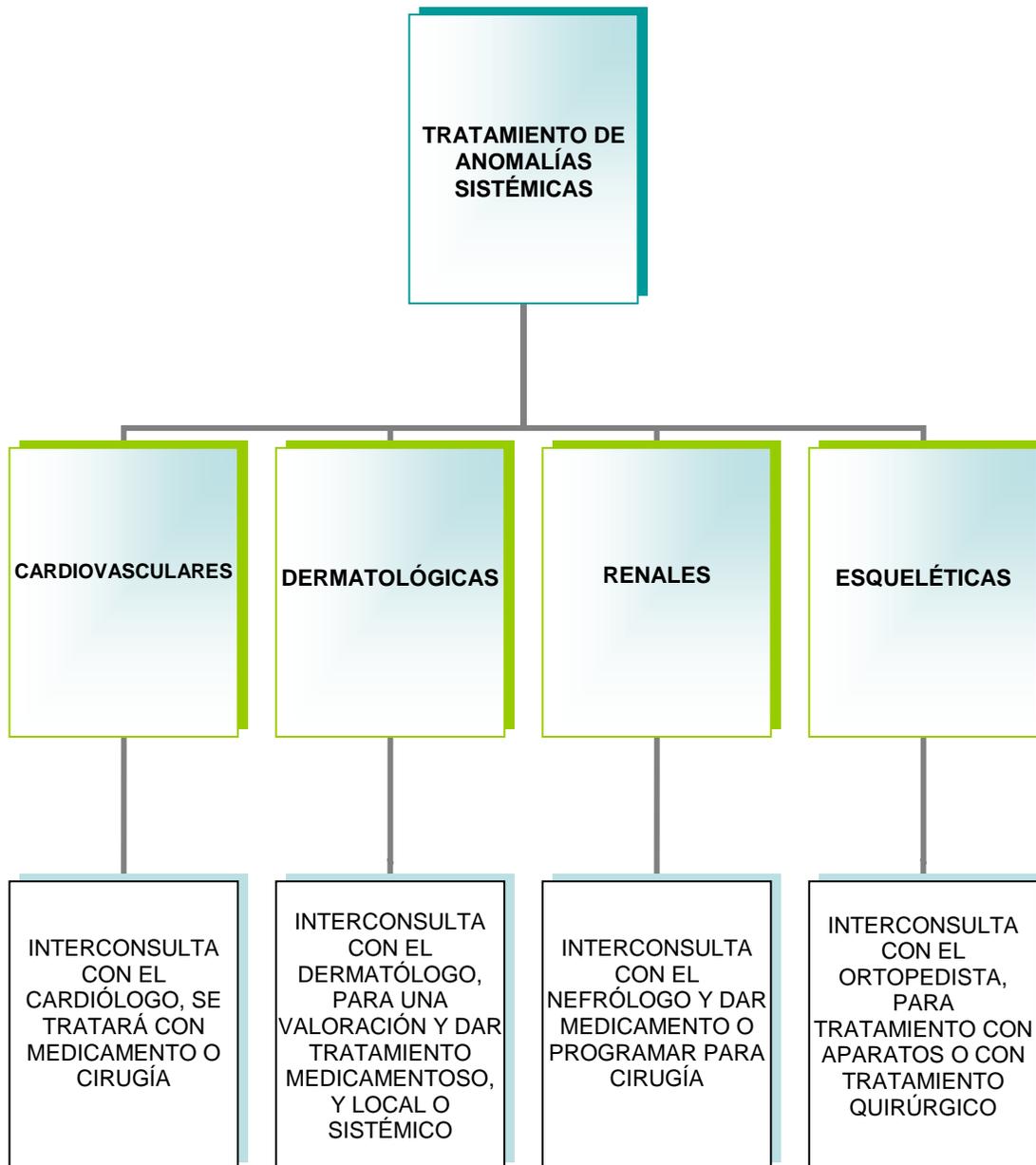
De acuerdo al tipo de avance que se planea a cada paciente se puede utilizar un solo distractor, dos o incluso cuatro y en este caso son osteotomías tipo monobloque.

Luego de un periodo de latencia de cinco días, los distractores se activan a un ritmo de un milímetro cada día. Los avances obtenidos en este grupo de pacientes varían entre 16 y 30 mm, en el hueso frontal, de 12 a 25 mm, en el complejo órbito-malar-cigoma y de 10 a 18mm, en el maxilar. Luego de un periodo de consolidación de 10 a 12 semanas, los distractores óseos se retiran bajo sedación.

En los pacientes con SxA este cambio óseo corrige muy satisfactoriamente la retrusión del tercio medio de la cara, ampliando la vía aérea y resolviendo en muchos casos grandes problemas ventilatorios durante el sueño.<sup>81</sup>

## 9.5 TRATAMIENTO SISTÉMICO

Existen distintas enfermedades sistémicas que pueden o no estar presentes en el SxA, de acuerdo a cada una se lleva a cabo el tratamiento:



## **9.6 TRATAMIENTO DENTAL.**

El tratamiento dental tiene un enfoque multidisciplinario también, debido a que se enfoca de manera personalizada a los pacientes con SxA; dependiendo de las necesidades y prioridades de cada paciente. Pero lo más importante es que estén involucradas las diferentes áreas de la Odontología.

Existe un plan de tratamiento enfocado primordialmente en la higiene bucal del paciente, llevado a cabo por el odontólogo general, realizando desde muy temprana edad, medidas preventivas para disminuir la alta prevalencia de caries, operatoria dental y específicamente realizar técnicas de saneamiento en el biofilm, removiéndolo de manera profesional y haciendo hincapié en la técnica de cepillado, ya que debido a las alteraciones en la cavidad bucal estos pacientes retienen mucho biofilm, tanto en los dientes como en las paredes del paladar duro, debido a la cicatriz fibrosa que presentan por la fisura del paladar hendido. En ocasiones es necesaria la interconsulta con el periodoncista, debido a que puede presentarse enfermedad periodontal con múltiples bolsas periodontales, y en algunos casos existe pérdida de inserción, llegando a requerir cirugía periodontal.

Recordando que los pacientes con SxA presentan sindactilia en ocasiones se les imposibilita llevar a cabo una buena técnica de cepillado; es recomendable utilizar cepillo eléctrico, que les permite tener más control con una base amplia y un cabezal pequeño que entre en sinuosidades de difícil acceso. Con el manejo de estas acciones se lleva a cabo la promoción de la salud tanto a los pacientes como a los padres, para que se trabaje en conjunto: el odontólogo, el paciente y los padres, para el éxito del tratamiento.

También se realizan monitoreos periódicos, y aplicaciones tópicas de fluoruro y enjuagues de clorhexidina como coadyuvantes en el tratamiento dental.

Por otra parte el ortodoncista, realiza ortodoncia preventiva, interceptiva y con mucha más razón correctiva, que se debe de ir planificando de acuerdo a las necesidades de cada paciente conforme al desarrollo y crecimiento, y con respecto a las anomalías y agenesias dentarias que presente en el maxilar y la mandíbula y estén en armonía.

Debido a que se presenta colapso de todo el macizo facial, condicionando características sindrómicas, el tratamiento es amplio y se realiza interconsulta con el cirujano máxilofacial para realizar en la etapa de la adolescencia cirugía ortognática, en la mayoría de los pacientes con SxA, con la finalidad de llevar a los huesos a una posición adecuada, y de esta manera mejorar en lo posible la función estomatológica.<sup>58</sup>



Fig. Paciente femenino con 9 años de edad con Síndrome de Apert y después la misma paciente de 13 años al término del tratamiento de ortodoncia.<sup>82</sup>

## **CONCLUSIONES**

El SxA tiene un patrón de herencia mendeliana autosómica dominante, sin embargo un alto porcentaje es resultado de mutaciones de novo y es atribuido proporcionalmente a la edad del padre, con una media de 38 años de edad y por los defectos en la segunda división meiótica durante la espermatogénesis. En diferentes ocasiones los padres desconocen que su hijo presente este síndrome, y puede ser porque no se realizó un diagnóstico oportuno; sin embargo el cirujano dentista debe estar preparado para brindarles una atención completa y de esta manera saber canalizar oportunamente con los diferentes especialistas para su manejo y tratamiento. E inclusive solicitar interconsulta con el genetista, para establecer un diagnóstico genético y solicitar la asesoría que requieran los padres y el mismo paciente en edad adulta.

Las personas asiáticas tienen la mayor prevalencia de presentar este síndrome; en el continente americano, en países como Estados Unidos, México y Chile resaltan con una relación por igual tanto en hombres como mujeres.

En cuanto al tratamiento de los pacientes con SxA es inicialmente con el tratamiento quirúrgico, donde el neurocirujano y el cirujano maxilofacial especialista en cirugía de la bóveda craneana tienen que ir programando en cuanto a la gravedad de las anomalías y la edad del paciente. Las anomalías craneales son las primeras en tratarse debido a que está íntimamente comprometido el cerebro, ya que aumenta la presión intracraneal y es muy delicado ya que puede terminar en un desenlace fatal. La craneotomía tiene mejor pronóstico cuando se realiza antes del primer año de vida.

Tanto la odontología general como sus diferentes especialidades son de suma importancia en el tratamiento de los pacientes con SxA ya que se debe

de manejar en edades muy tempranas y tener un seguimiento estricto y completo para que con la colaboración del médico, el paciente y sus padres se logren cambios importantes y significativos en la cavidad bucal y repercuta en el éxito de su tratamiento sistémico.

Al tratar a pacientes con SxA y médicamente comprometidos, no implica cambios y actitudes diferentes a las aprendidas durante mi formación profesional, si no que estoy conciente que formo parte del manejo multidisciplinario, que debo estar al corriente y actualizada para ofrecer una atención odontológica de calidad, esperando y resolviendo oportunamente todas aquellas eventualidades que se pudieran presentar, características de un profesional de la salud responsable y comprometido con su profesión.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Surman T. Logan R. Townsend G. **Oral features in Apert syndrome: a histological investigation.** Orthodontics Craniofacial Research. Australia 2010. Vol.13. P.p. 61–67.
2. López D. Tajés F. Rosende B. López L. **Apert Syndrome: orthopedic treatment.** Revista Internacional de Ciencias Podológicas, 2011. Vol. 5. Núm. 1. P.p. 29-35.
3. Carro P. Fernández B. **Síndrome de Apert. Presentación de un caso.** Rev. Cubana Pediatr. 2008. Vol. 77 No. 3. P.p. 180-185.
4. Cunningham M. L. Seto M. Ratissonorn C. Heike L. **Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bounds.** Res. Orthod Craniofac 2007. Vol. 10. No. 2. P.p. 67–81.
5. Wheaton S. **Two specimens of congenital cranial deformity in infants associated with fusion of the fingers and toes.** Trans Pathol Soc London. 1894. Vol. 45. P.p. 238–241.
6. Apert M. E. **De l'acrocephalosyndactyly.** Bull Soc Mém. Soc. Hosp. Paris 1906. Vol. 23. P.p.1310-1330.
7. <http://www.omim.org/entry/101200?search=apert%20>.
8. Blank, C. E. **Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly): observations on a British series of thirty-nine cases.** Ann. Hum. Genet. 1960. Vol. 24. P.p. 151-164.
9. Dodson W. E. Museles M. Kennedy J. L. Al-Aish, M. **Acrocephalosyndactyly associated with a chromosomal translocation: 46,XX,t(2p-;Cq+).** Am. J. Dis. Child. 1970. Vol.12. P.p. 360-362.
10. Roberts K. B. Hall J. G. **Apert's acrocephalosyndactyly in mother and daughter: cleft palate in the mother.** Birth Defects Orig. Art. Ser. 1971. Vol. 7. No.7. P.p.262-264.

11. Cohen M. Kreiborg S. Lammer E. J. Cordero. J. F. Mastroiacovo P. Erickson J. D. Roeper P. Martinez Frias M. L. ***Birth prevalence study of the Apert syndrome.*** Am. J. Med. Genet. 1992. Vol. 42. P.p.655-659.
12. Pereira V. Sacher P. Ryan M. Hayward R. ***Dysphagia and Nutrition Problems in Infants With Apert Syndrome.*** The Cleft Palate - Craniofacial Journal. Vol. 46 No. 3. May 2009. P.p. 285-29.
13. Rollnick, B. R. ***Male transmission of Apert syndrome.*** Clin. Genet. 1988. Vol. 33. P.p. 87-90.
14. Kreiborg, A. Barr M. Cohen M. ***Cervical spine in the Apert syndrome.*** Am. J. Med. Genet. 1992. Vol. 43. P.p. 704-708.
15. Mantilla. Capacho J. M. Arnaud. L. Diaz Rodriguez M. Barros Nuñez P. ***Apert syndrome with preaxial polydactyly showing the typical mutation Ser252Trp in the FGFR2 gene.*** Genet. Counsel. 2005.Vol.16. P.p. 403-406.
16. Lisker R. Armendares Salvador. ***Introducción a la genética humana.*** Colombia 2001. 2da Ed. El manual moderno. P.p. 120-123.
17. <http://cienciasuanzes.com/blog/wpcontent/uploads/2009>.
18. Moschonas N. ***Human Chromosome 10.*** Encyclopedia of the Human Genome. Macmillan Publisher Ltd. March 2005. Vol. 13 No. 3. P.p.1-7.
19. [http://es.wikipedia.org/wiki/Cromosoma\\_10\\_\(humano\)](http://es.wikipedia.org/wiki/Cromosoma_10_(humano)).
20. Bruce M. Carlson. ***Embriología Humana y biología del desarrollo.*** España 2005. 3era Ed. Edit. Elsevier. P. p. 216-223.
21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21706/binurl>.
22. Kai Yu. David M. ***Uncoupling fibroblast growth factor receptor 2 ligand binding specificity leads to Apert syndrome-like phenotypes.*** Washington University Medical School. Vol. 98. No. 7. 2001. P.p. 3641–3643.
23. <http://img.medscape.com/article/716/190/716190-fig1.jpg>.

24. Masaru K. ***FGFR2 Abnormalities Underlie a Spectrum of Bone Skin and Cancer Pathologies.*** Journal for Investigative Dermatology. 2009. Vol. 129. P.p. 1861-1867.
25. <http://4.bp.blogspot.com/03qf8hL54ac/Tdr06xsgj5l/AAAAAAAAABg/rXc9gJaQavg/s1600/oncofig01.jpg>.
26. [http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo5/tema04\\_regeneracion/fotos/transmision1.jpg](http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo5/tema04_regeneracion/fotos/transmision1.jpg).
27. Keith L. Moore. ***Embriología Clínica.*** Barcelona. 2008. 8 ed. Edit. Elsevier Masson. P.p. 347- 354.
28. <http://www.vulgaris-medical.net/upload/visuel-Craneo-de-un-recien-nacido-8e9.jpg>.
29. Neil S. Norton. ***Anatomía de cabeza y cuello para odontólogos.*** España 2007. Edit. Elsevier Masson. 1era Ed. P. p. 10-17.
30. Keith L. Moore. Arthur F. ***Anatomía con orientación clínica.*** España 2005. 6ta Ed. Edit. William & Wilkins. P.p. 839-843.
31. <http://pequelia.es/files/2009/01/fontanelas.jpg>.
32. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/images/ency/fullsize/19186.jpg>
33. Bustamante J. L. Miquelini L. A. D'Agustini M. ***Anatomía aplicada de las fontanelas.*** Neurocirugía. Buenos Aires Argentina. 2010. Vol. 21. P.p. 253-259.
34. Velayos J. L. Díaz H. ***Anatomía de la cabeza para odontólogos.*** España. 2007. 4ta ed. Edit. Panamericana. P.p. 5-10.
35. Langman T. W. S. ***Embriología Médica.*** 7ª Ed Edit. Panamericana. 2000. P.p.
36. Keith L. Moore. Arthur F. ***Anatomía con orientación clínica.*** España. 2005. 6ta Ed. Edit. William & Wilkins. P.p. 365-372.
37. [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/9084.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/9084.htm)

38. [http://3.bp.blogspot.com/\\_zfHgc19aniQ/SgnL5SsCz6I/AAAAAAAAAcc/6Tops-xLAel/s320/juanjo2.jp](http://3.bp.blogspot.com/_zfHgc19aniQ/SgnL5SsCz6I/AAAAAAAAAcc/6Tops-xLAel/s320/juanjo2.jp)
39. Carrera Arroyo J. y col. **Síndrome de Apert: Análisis clínico-epidemiológico de una serie consecutiva de casos en España.** Rev. Med. Fetal y neonatología. España 2000. Vol. 51 No.6. P.p. 667-672.
40. Moloney D. Sarah F. y colaboradores. **Exclusive paternal origin of new mutations in Apert Syndrome.** Nature genetics. May. 2000. Vol. 13 P.p. 48-53.
41. <http://iceteazegeg.files.wordpress.com/2009/02/spermatogenesis.jpg>.
42. Corstiaan C. Breugem. Donald F. Fitzpatrick Verchere C. **Monozygotic Twins With Apert Syndrome.** The Cleft Palate Craniofacial Journal. Vol. 45. No. 1. Jan. 2008. P.p. 101-104.
43. <http://www.mapsguides.com/imgpl/map3.gif>
44. Mckusick Victor A. **Mendelian Inheritance In man.** Vol.1 edic. 11. London 1994. P.p. 19-20.
45. Chirino C. N. y Schwartz R. J. **Lesiones dermatológicas del síndrome de apert. A propósito de un caso clínico.** Nature genetics. Buenos Aires 2005. Vol. 15. P.p. 1-13.
46. <http://escuela.med.puc.cl/publ/manualcabezacuello/malformaciones.html>.
47. Eleuterio E. Atuesta D. Balparda Jonh K. Echeverrie G. Estrada C. López D. Kerguelen M. **Síndrome de Apert esporádico. Reporte de un caso.** Revista Mexicana de pediatría. Mayo 2009. Vol.76 No. 3. P.p. 121-123.
48. <http://escuela.med.puc.cl/publ/manualcabezacuello/malformaciones.html>
49. Bagán Sebastian J. **Medicina Oral.** España 1998. Edt. Masson S.A.. P.p. 65.

50. Dimitrakopoulos Ntomouchtsis Aris. Lazaridis Nicolaos. ***Textiloma of the frontal bone twenty years after craniotomy for Apert syndrome*** Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2010. Vol. 39. 2011. P. p. 19.
51. Durón M. Javier. ***Atresia de Coanas Bilateral Reporte de un caso y revisión de la literatura*** Rev Med Hond Marzo. 2004. Vol. 72 No. 1. P.p. 21-26.
52. Gorlin J. Robert. Goldman H. M. ***Patología Oral***. España. 1990, Edit. Salvat editors. P.p. 11-12.
53. Dalben D. Gisele. Neves L. Teixeira. Ribeiro M. ***Oral findings in patients with apert syndrome***. Journal Applied Oral Science. 2006. Vol. 14. No. 6. P.p. 465-474.
54. Oldridge Michael, Peter W. y colaboradores ***Genotype-phenotype correlation for nucleotide substitutions in the Ig1-Ig11 linker of FGFR2***. Human Molecular Genetics, 1997, Vol. 6, No. 1 P.p. 137-143.
55. Álvarez Rodríguez Alicia, Zaldívar del Campo Félix. Pérez Villalba Luis Alberto. ***Acrocefalo-sindactilia tipo I. Síndrome de Apert presentación de un caso***. Rev. Hosp. General Docente. 2008. Vol 10 No. 4. P.p. 56-60.
56. Premalatha, VP Kannan, Madhu. ***Apert Syndrome***. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry. India 2010. Vol. 28. No. 4. P.p. 322-325.
57. Hohoff. A. Ulrich Joos. Ulrich Meyer. Thomas Stamm ***The spectrum of Apert syndrome: phenotype, particularities in orthodontic treatment, and characteristics of orthognathic surgery***. Head & Face Medicine. 2007. Vol. 3 No. 10. P.p. 1-24.
58. Andrada S. Dudea D. Gocan H. Roman A. Culic B. ***Oral manifestations in Apert syndrome: case presentation and a brief review of the literature***. Journal of Morphology and Embryology Romanian 2010, Vol. 51. No. 3. P.p. 581-584.

59. Stavropoulos D, Bartzela T, Bronkhorst E, Mohlin B, Hagberg C. ***Dental agenesis patterns of permanent teeth in Apert syndrome.*** European Journal Oral Sciences 2011. Vol. 119. P.p.198–203.
60. [http://www.youblisher.com/files/publications/24/139977/pdf.pdf#page=165.](http://www.youblisher.com/files/publications/24/139977/pdf.pdf#page=165)
61. Magnelli Alessandro. Pagés Gustavo. ***Métodos invasivos de diagnóstico prenatal.*** Rev. obstetricia moderna. Vol. 10 No. 3 P.p. 69- 83
62. Olaya Natalia, Jaramillo P. Diana. ***El diagnóstico prenatal no invasor: análisis de células y ADN fetal circulantes en la sangre materna.*** Rev. Iatreia. Diciembre 2009. Vol. 22. No. 4. P.p. 343-345.
63. Ramírez Jorge, Chávez Lorena, Santillán José Luis y Simón Guzmán. ***Microarreglos de DNA.*** Rev Mensaje Bioquímico, 2003. Vol. 27. No. 5 P.p. 97-101.
64. Lastra L. Guido. Manrique A. Camila, ***Microarreglos: Herramienta para el conocimiento de las enfermedades.*** Revista colombiana de reumatología. 2005. Vol. 12. No. 3. P.p. 263-267.
65. Prudencio Beltrán Rafael. Ninoska Rosas Jorges Isabel S. ***Síndrome de Crouzon.*** Revista de neurología. 2010. Vol. 10 No. 4. P.p. 29-31.
66. [http://www.google.com.mx/imgres?imgurl=http://felipebatistela.files.wordpress.com/2008/11/sindrome-de-crouzon.](http://www.google.com.mx/imgres?imgurl=http://felipebatistela.files.wordpress.com/2008/11/sindrome-de-crouzon)
67. [http://apc5anatomia.fullblog.com.ar/sindrome-de-carpenter.html.](http://apc5anatomia.fullblog.com.ar/sindrome-de-carpenter.html)
68. G. Vassura, E. Calcagno, A.K. Sadeghi, A. Barone, F. Ghezzi, M. Martino. ***Saethre-Chotzen Syndrome: case report.*** Journal of Orthodontics. Jun 2001. Vol. 4. No. 1. P.p. 1-6.
69. Navazo- Eguía A<sup>\*</sup>, Suárez-Muñiz E<sup>\*</sup>, García-Vicario F<sup>\*</sup>, de la Mata-Franco G<sup>\*\*</sup>, Suárez-Fernández J<sup>\*\*</sup>, Gómez-Sáez F<sup>\*\*</sup> ***Pfeiffer syndrome. A case report.*** Revista de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja. 2011 Vol. 2 N<sup>o</sup> 8. P.p. 1-8.

70. Griet Van Buggenhout, Jean- Pierre Fryns. **Jackson Weiss syndrome**. Orphanet encyclopedia. 2005. Vol. 16 No. 4. P.p. 1-2.
71. Papp Esteban. **Síndrome de Apert (Acrocefalosindactilia). Presentación de dos Casos Clínicos** .Acta odontol. Venez. 2000. Vol. 37 No. 3. P.p.1-11.
72. Martelli Hercílio. Ribeiro Paranaíba Livia Maris. Teixeira de Miranda Roseli. Orsi Julian,Coletta. Ricardo D. **Apert Syndrome: Report of a Case With Emphasis on Craniofacial and Genetic Features**. Pediatric dentistry. 2008. Vol. 30.No. 6. P.p. 464-468.
73. Road C. **Craneosinostosis**. Rev. Children´s craneofacial association. 2010. Vol. 10 No. 3. P. p. 2-7.
74. Oscar Solís-Salgado, Marcial Anaya-Jara. **Remodelación craneal para craneosinostosis sagital mediante osteotomía en forma de espiral usando sistema de fijación con miniplacas y tornillos absorbibles**. Rev. Neurocien 2009. Vol. 14. No. 4. P.p. 224-230.
75. Muñoz Paz Alejandro. Castro Lara Lorena. **Ortopedia tridimensional y manejo preoperatorio de tejidos blandos en labio y paladar hendidos**. Rev. Cirugía plástica. 2006. Vol. 16. Núm. 1. P.p. 6 - 12
76. Tresserra Llauradó Luis. Segovia J. Gil Vernet. Gonzáles Ferré. Torres de Gassó. **Tratamiento del labio leporino y fisura palatina**. España 1998. 3era Ed, Edit. Jims P.p 153-175.
77. Pérez del Pozo María. Villa Fuertes Alejandro. Soriano Medrano Alfredo. Martinez Boix Cristina. J.Trepal Michael. **Desindactilización con injerto autólogo de piel del tobillo**. Revista Internacional de Ciencias Podológicas. 2007. Vol. 1, Núm. 2. P.p. 31-39.
78. Dieter Buck. Gramko J. **Sindactilias y sinostosis del pie secundarias al síndrome de las bandas amnióticas**. Tec. Quir. Ortop. Traumatol. 2004. Vol. 13 núm. 1, P.p. 45-52.

79. Blasco Melguizo José. Ruiz Villaverde Ricardo. Martín Gómez Antonio. **Corrección de sindactilias mediante z-plastias.** Rev. Cirugía dermatológica. 2005. Vol.18. No. 7. P.p. 397-400
80. Morovic I. Carmen Gloria. **Cirugía de mano en pediatría.** Rev. chil. pediatr. 2005 Ene. Vol. 76. No. 1. P.p. 86-90.
81. Fernando Molina-Montalva y Tomás Felipe Ferrer. **Los grandes síndromes craneofaciales. Su tratamiento con distracción ósea.** Gac Méd Méx 2005. Vol.141 No. 5. P.p. 383-394.
82. Ariane Hohoff, Ulrich Joos, Ulrich Meyer, Ulrike Ehmer and Thomas Stamm. **The spectrum of Apert syndrome: phenotype, particularities in orthodontic treatment, and characteristics of orthognathic surgery.** Rev. Head & Face Medicine. 2007. Vol. 3. No. 10. P.p. 4-10.