

CAPÍTULO X

SÍNDROME DE APERT

ROCÍO RUIZ COBO* Y LORENZO GUERRA DÍEZ**

**Facultad de Educación de la Universidad de Cantabria*

***Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*

1. DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME

1.1. Historia, etiología, tipología e incidencia

El síndrome de Apert, o Acrocefalosindactilia tipo I, pertenece a un grupo de cinco enfermedades caracterizadas, entre otras manifestaciones, por presentar craneosinostosis. Las otras enfermedades que conforman el grupo son el síndrome de Carpenter, la enfermedad de Crouzon, el síndrome de Saethre-Chotzen y el síndrome de Pfeiffer. El síndrome de Apert es una enfermedad que puede ser hereditaria, o que puede también presentarse sin que existan antecedentes familiares conocidos. Esta condición se caracteriza por el cierre prematuro de las suturas craneales (suturas entre los huesos del cráneo), lo cual hace que la cabeza tome una forma puntiaguda y que se deforme la apariencia de la cara.

El síndrome fue descrito, por primera vez, en el año 1906 por E. Apert, un médico pediatra francés que le cedió su nombre.

Numerosos estudios demuestran como el síndrome de Apert se produce hasta en un 98% de los casos por nuevas mutaciones que se generan en el periodo prenatal. Su herencia es de carácter autosómico dominante, es decir, la presencia de una mutación condiciona la aparición del síndrome, localizándose el gen responsable en el brazo largo del cromosoma 10.

Algunos estudios relacionan la edad paterna elevada con los casos de novo del síndrome de Apert, e incluso han demostrado el origen paterno de las mutaciones.

Es importante dar un consejo genético a los que padecen la enfermedad, o a los que ya teniendo un hijo quieren saber qué posibilidades tienen de tener otro hijo afecto. Por lo general si los dos miembros de la pareja son sanos, y ya tienen un hijo con síndrome de Apert, existe un riesgo de aproximadamente un 1% de tener un nuevo hijo enfermo. En cambio, y debido a la modalidad de herencia de este síndrome, si una persona afectada quisiera tener un hijo existe un riesgo de un 50% de que pueda heredar dicha enfermedad.

Aunque los mecanismos moleculares que condicionan el síndrome son complejos y no del todo conocidos, se han identificado diferentes mutaciones capaces de producir el síndrome, algunas de las cuales afectan al gen del “receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos”. Este receptor es fundamental a la hora de iniciar los mecanismos moleculares de señalización celular y, cuando es activado por sus ligandos, se produce una cascada de señales dentro de las células que son determinantes a la hora desencadenar y coordinar los mecanismos implicados en la fusión ósea. La alteración o no-regulación de estos mecanismos es la responsable final de la craneosinostosis.

La región extracelular de este receptor, que es la región que responde a los estímulos externos, está constituida por tres dominios IgI, IgII, IgIII (tipo inmunoglobulina). Las mutaciones más importantes, descritas hasta la fecha, afectan a la región de unión entre los dominios II y III. y, en el axón 7 del gen para el “receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos”, se han descrito dos mutaciones claramente relacionadas con el síndrome; una mutación que condiciona la sustitución del aminoácido *serina* por *triptófano*, en la posición 252 (S252W), y otra que determina la sustitución de *prolina* por *arginina* (P253R).

La incidencia de este síndrome oscila entre 1 y 6 casos por cada 100.000 recién nacidos.

2. CARACTERÍSTICAS BIOMÉDICAS, PSICOLÓGICAS, CONDUCTUALES Y SOCIALES

2.1. Características biomédicas

El síndrome de Apert se caracteriza, de modo general, por el cierre prematuro de las suturas craneales, lo que hace que la cabeza tome una forma puntiaguda y que se deforme la apariencia de la cara. Se producen malformaciones en cráneo, cara, manos y pies, además de diversas alteraciones funcionales que varían mucho de unos niños a otros.

• Alteraciones cráneo-faciales:

Ya hemos mencionado que en el síndrome de Apert se produce una craneosinostosis como consecuencia del cierre precoz de las suturas del cráneo, desencadenando esto una deformidad de la bóveda craneal que pudiera impedir una expansión cerebral adecuada, y que se puede manifestar clínicamente en forma de edema papilar, atrofia óptica, e incluso hipertensión intracraneal. Los individuos con este síndrome presentan una hipoplasia, o escasa formación de la mitad de la cara, acompañada de ojos protruyentes (proptosis y exoftalmos), debido a una disminución del tamaño de la cavidad orbitaria. Los afectados pueden presentar lengua grande, o macroglosia, maloclusión mandibular y en ocasiones asocian paladar ojival y fisura palatina. Estas alteraciones morfológicas condicionan la aparición de infecciones frecuentes tipo otitis y episodios de dificultad respiratoria.

• Manifestaciones músculo-esqueléticas:

Característicamente estas personas presentan sindactilias, o fusión anormal de los dedos, en las cuatro extremidades, siendo más severas las que afectan a las superiores ya que en los dedos de los pies habitualmente no se fusionan las falanges distales. En función del número de dedos afectados se clasifican en:

TIPO I:	Incluye el 2º, 3º y 4º dedo.
TIPO II:	Asocia el 5º dedo.
TIPO III:	Todos los dedos aparecen unidos.

Tabla 1. Manifestaciones Músculo – Esqueléticas.

Esto es válido tanto para las manos, en las que predomina el tipo I, como para los pies, que presentan con mayor frecuencia el tipo III. Además se ha demostrado como una de las mutaciones de este síndrome, la P253R, se asocia con más asiduidad a sindactilias más severas.

Otras anomalías óseas menos frecuentes son: la fusión de vértebras cervicales, movilidad articular limitada, acortamiento de huesos largos como el fémur, húmero y el radio, hipoplasia de escápula, de pelvis... etc. En cuanto a la motricidad, pueden sufrir torpeza motora fina variable en función de la severidad de la sindactilia y los resultados conseguidos por la cirugía. El desarrollo motor grueso es normal, aunque con limitaciones por las características de los pies.

- **Manifestaciones dermatológicas:**

Son muy variables en cuanto a su expresividad y puede existir una hiperhidrosis, (exceso de sudoración), acompañada de lesiones máculo-vesiculosas o costrosas tipo acneiforme. En ocasiones presentan áreas de hipopigmentación y engrosamiento de la piel.

- **Manifestaciones viscerales:**

Aunque estas personas presentan, con frecuencia, un retraso mental y psicomotor secundario a sus anomalías morfológicas, ocasionalmente asocian malformaciones del sistema nervioso central que afectan al cuerpo calloso (agenesia o hipoplasia del mismo), y a las estructuras líbicas. También puede existir una hipoplasia de la sustancia blanca y otras.

Las alteraciones génito-urinarias son también frecuentes. En varones pueden aparecer válvulas uretrales posteriores que, factiblemente, dan lugar a hidronefrosis secundaria e insuficiencia renal si no se solucionan con prontitud y, en las hembras, pueden presentarse casos de hipertrofia de clítoris.

Las malformaciones cardíacas como la hipoplasia ventricular izquierda, la comunicación interauricular y la coartación de aorta, son manifestaciones típicas en las personas afectadas.

2.2. Características psicológicas

No existen estudios rigurosos que confirmen la existencia de una configuración de rasgos de personalidad específica en las personas con síndrome de Apert, más allá de las descripciones de las historias de vida. En general, las manifestaciones

psicológicas de la persona, su peculiar forma de ver el mundo, su afectividad y manejo de emociones y sus disposiciones y tendencias a la acción, van a estar mediatizadas, por una parte, por la severidad de las manifestaciones clínicas anteriormente descritas y, por otro, por la existencia y, en su caso, intensidad del retraso mental. En los niños sin retraso mental son frecuentes los sentimientos de baja autoestima y miedo al rechazo, por ser diferentes o por sus deformidades físicas; dichos sentimientos pueden estar atenuados en los niños con retraso mental asociado al síndrome. Otros factores que van a influir en las repercusiones psicológicas del síndrome son, indudablemente, el apoyo social y la actitud del entorno y de las figuras emocionalmente significativas para la persona.

En el área del lenguaje pueden observarse dificultades de articulación debido a la hipoplasia del tercio medio de la cara, sobre todo en palabras que terminan en consonante. El lenguaje expresivo es pobre aunque, por lo general, expresan emociones sin dificultad. Es frecuente detectar dificultades de atención significativas.

3. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN: POSIBILIDADES DE PREVENCIÓN, DETECCIÓN TEMPRANA, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

El diagnóstico del síndrome de Apert se establece ante una sospecha clínica y se confirma mediante el estudio genético de los pacientes, detectándose las mutaciones más típicas de dicha enfermedad, que son muy específicas, en el 98% de los casos.

4. PRONÓSTICO MÉDICO

4.1. Diagnóstico prenatal

El estudio prenatal se debe realizar en aquellas personas en las que exista un antecedente de la enfermedad o sospecha de la misma. Las ecografías realizadas durante el embarazo nos muestran signos inespecíficos que nos obligan a completar el estudio. Pueden aparecer: malformaciones de la bóveda craneal, ventriculomegalia cerebral, a expensas de los ventrículos laterales, sindactilia de las manos y pies y polihidramnios.

Por lo expuesto, el estudio molecular y genético se realiza habitualmente en el primer o segundo trimestre de la gestación mediante la obtención de muestras por amniocentesis o por biopsia de vellosidades coriónicas y procesándolas mediante técnicas moleculares de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

4.2. Estudio postnatal

El estudio postnatal definitivo también se basa en la detección de mutaciones específicas. Es necesaria la realización de radiografías de cráneo, manos y pies que muestren las afectaciones óseas. Aunque las malformaciones del sistema nervioso central no son muy frecuentes, es asimismo necesario realizar una resonancia magnética para descartarlas. Se realizarán también estudios auditivos y visuales además de un estrecho seguimiento.

5. TRATAMIENTO: BUENAS PRÁCTICAS

5.1. Ámbito médico

El manejo de las personas que padecen este síndrome se basa en la corrección de las malformaciones morfológicas y en el apoyo psicológico a los enfermos. La cirugía correctora se debe realizar lo más precozmente posible y por múltiples especialistas.

Los neurocirujanos se encargan de reconstruir la bóveda craneal, ya que disminuyendo la presión intracraneal se evita la hidrocefalia y se favorece el desarrollo normal de las estructuras cerebrales; también es posible aumentar el volumen de las cavidades orbitarias.

Los especialistas en cirugía maxilofacial se encargan de las malformaciones de la cara. Esta intervención consiste en la realización de un adelantamiento de la mitad de la cara hipoplásica, lo que supone una intervención muy importante. Habitualmente se realiza entre los 4 y 6 años de edad con el fin de evitar el impacto psicológico que suponen estas malformaciones durante la pubertad. La transformación de la cara requiere varias intervenciones por regiones y consisten en realizar osteotomías de corrección que incluyen el frontal y ambas mandíbulas. Otros especialistas, como odontólogos y ortodoncistas, también contribuyen a la reparación y reconstrucción de la zona oral.

Las sindactilias de manos y pies también precisan de una intervención quirúrgica, siendo esta realizada por los traumatólogos-ortopedas. La cirugía de la mano tiene como objetivo conseguir una correcta función de la misma. En un primer momento lo más importante es conseguir un espacio adecuado simulando la palma de la mano mediante una plastia en forma de “Z” y que el primer dedo realice correctamente el movimiento de oposición para que pueda agarrar objetos. Posteriormente se va remodelando la mano y separando los dedos. Las intervenciones comienzan sobre los 6 meses de edad y la reconstrucción total acaba hacia los tres años. El objetivo de la cirugía en los pies es similar que en la situación anterior, pretende conseguir un apoyo adecuado para evitar lesiones y dolores musculares por las malformaciones.

Además de las distintas cirugías, también necesitan controles temporales con:

- Odontólogo y Fonoaudiólogo o foniatra.
- Oftalmólogo y Otorrinolaringólogo.
- Psicomotricista y terapeuta ocupacional, que le ayuden a potenciar el uso funcional de las manos, corregir la postura y la marcha, y a realizar actividades de equilibrio estático, etc.

Tabla 2. Controles médicos.

5.2. **Ámbito psicopedagógico**

Los programas de estimulación temprana, entrenamiento en habilidades sociales y de comunicación, seguimiento psicopedagógico y psicoterapia, resultan muy beneficiosos. Además, los procedimientos médicos dolorosos a los que tienen que someterse estos niños pueden acompañarse de intervenciones psicológicas que ya han demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor pediátrico. El enfoque psicológico más utilizado para el tratamiento del dolor, el estrés y la ansiedad asociados a procedimientos médicos dolorosos, ha sido el cognitivo-conductual. Estas intervenciones psicológicas suelen estar compuestas por modelado filmado, respiración, imaginación, distracción, ensayo conductual, relajación y refuerzo contingente con la utilización de técnicas de afrontamiento.

