

## Síndrome de Pfeiffer tipo 2 con expresividad variable

Dr. Luis Gómez-Valencia<sup>1</sup>, Quim. Anastasia Morales-Hernández<sup>2</sup>, Quim. Josefina Salomón-Cruz<sup>2</sup>,  
Dr. Alfonso Jesús Berttolini-Díaz<sup>3</sup>, Dr. Ezequiel Toledo-Ocampo<sup>4</sup>, Dr. Ramón Miguel Cornelio-García<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup>Servicio de Genética, <sup>2</sup>Laboratorio de Citogenética, <sup>3</sup>Servicio de Ortopedia y Traumatología, <sup>4</sup>Servicio de Medicina Preventiva, <sup>5</sup>Servicio de Anestesiología, Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Villahermosa, Tabasco, México.

### Resumen

**Introducción.** Objetivo: presentar un caso clínico de síndrome de Pfeiffer, de 5 años de edad, con cráneo en trébol, proptosis ocular severa, y aparentemente sin retardo mental.

**Caso clínico.** Niño de 5 años de edad, producto de segunda gesta, embarazo normoevolutivo de término; padres de 19 años de edad al momento de nacer el propositus, sin antecedentes teratogénicos, ni consanguinidad o de otro padecimiento similar en miembros de la familia. A la exploración física: cráneo en trébol, frente amplia y prominente, proptosis ocular (antecedente de salida del globo ocular derecho en dos ocasiones), aplanamiento medio facial, pabellones auriculares con hélix de configuraciones en cruz horizontal, primer dedo de manos y pies anchos de su falange distal, sindactilia parcial en manos y pies. El cariotipo en linfocitos de sangre periférica mostró un complemento cromosómico normal 46, XY. Radiológicamente se observó cráneo en trébol, con múltiples impresiones digitales.

**Conclusión.** El caso presentado aquí corresponde clínica y radiológicamente a un síndrome de Pfeiffer tipo 2, sin complicaciones viscerales y con desarrollo neurológico de acuerdo a su edad cronológica.

**Palabras clave.** Síndrome de Pfeiffer; cráneo-estenosis; cráneo en trébol; cráneo-sinostosis; acro-céfalo-sindactilia.

---

Solicitud de sobretiros: Dr. Luis Gómez Valencia, Servicio de Genética, Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Avenida Gregorio Méndez Magaña No. 2832, Col. Tamulté, Villahermosa, Tabasco, México.

Fecha de recepción: 04-04-2003.

Fecha de aprobación: 30-10-2003.

## Introducción

El síndrome de Pfeiffer se caracteriza clínicamente por braquicefalia con cráneo-sinostosis de la coronal, frente alta, hipertelorismo ocular, falange distal ancha del pulgar y del primer dedo del pie, sindactilia parcial de segundo y tercer dedo de manos, y segundo, tercero y cuarto dedos de los pies. Se hereda de forma autosómica dominante.<sup>1</sup> Cohen<sup>2</sup> en 1993 dio a conocer tres tipos de esta entidad, señalando que el tipo 2 se caracteriza por cráneo en trébol, proptosis ocular severa, daño severo del sistema nervioso central, sinostosis de articulación de codos, con muerte temprana. Desde 1964 a la fecha se han reportado cerca de 30 casos.

Este trabajo tiene como objetivo presentar un caso clínico de síndrome de Pfeiffer, en un niño de cinco años de edad, con cráneo en trébol, proptosis ocular severa, y aparentemente sin retardo mental.

## Presentación del caso clínico

Paciente del sexo masculino de cinco años de vida, originario y residente de Tacotalpa, Tabasco, México; producto de la segunda gesta, padres de 19 años de edad al momento de nacer el propositus, no consanguíneos, sin antecedentes teratogénicos ni de padecimiento similar en otros miembros de la familia. Desarrollo del embarazo



Figura 1. Facies peculiar; cráneo en torre y proptosis ocular.



Figura 2. Obsérvese las prominencias laterales y central del cráneo, dando la configuración de trébol.

normal, de término, parto terminado en cesárea por desproporción cefalopélvica. Período neonatal sin complicaciones, desconociéndose somatometría al nacimiento. Sostuvo la cabeza a los cuatro meses de vida, bipedestación a los nueve meses y deambulación a los 13 meses.

A la exploración física: peso 19 500 kg, talla 108 cm, circunferencia cefálica 52 cm. Edad aparente mayor a la real, íntegro, complexión delgada, cráneo en trébol, frente amplia y prominente (Fig. 1). Proptosis ocular, con antecedente de salida del globo ocular derecho en dos ocasiones, aplanamiento medio facial, puente nasal aplanado, paladar alto, pabellones auriculares de implantación baja y configuraciones en cruz del helix horizontal (Figs. 2 y 3). Cuello corto, primer dedo de manos y pies anchos de su falange distal, sindactilia parcial en manos y pies (Figs. 4 y 5). Dentro de los estudios de rutina la biometría hemática mostró: hemoglobina de 9 g/dL, química sanguínea y examen general de orina normales. Determinaciones de mucopolisacáridos totales y aminoácidos en orina de 24 horas resultaron negativos. El cariotipo en linfocitos de sangre periférica mostró un complemento cromosómico normal 46, XY.



**Figura 3.** Frente amplia, aplanamiento medio facial, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto.



**Figura 4.** Frente amplia, ambas manos con falange terminal ancha del primer dedo.



**Figura 5.** Obsérvese el primer ortejo ancho, con sindactilia cutánea parcial.

Radiológicamente se observó cráneo en trébol, con múltiples impresiones digitales (Fig. 6), aumento de grosor de última falange de primer dedo de manos y pies, sindactilia de segundo a cuarto dedos en ambos pies.

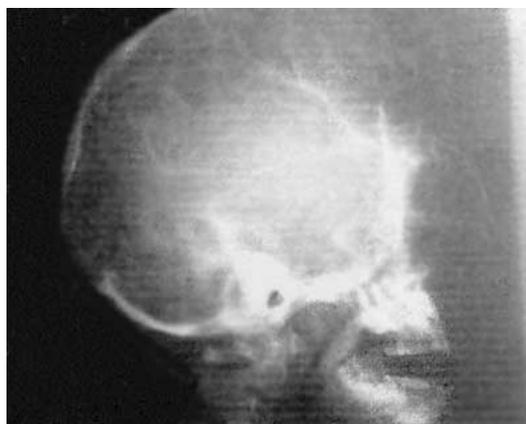
### Discusión

Las acrocefalosindactilias son síndromes caracterizados por anomalías del cráneo (cráneo-sinostosis), la cara (hipertelorismo, retromaxilismo), manos y pies (sindactilia ósea o cutánea). Se

heredan de manera autosómica dominante, aunque también se han descrito casos espontáneos. Este grupo de entidades incluye síndromes severos con expresividad variable y distintos grados de penetrancia.<sup>3</sup>

El síndrome de Pfeiffer es una acrocefalosindactilia genéticamente heterogénea. Tres subtipos clínicos han sido descritos basados en la severidad de la acrocefalosindactilia y de las manifestaciones asociadas<sup>2</sup> (Cuadro 1).

Muenke y col.<sup>4</sup> mostraron evidencias de mutación génica en el receptor 1 de crecimiento fibroblástico (FGR1) mapeado en el cromosoma 8p11.22-p12. Otros casos son causados por mutaciones en el



**Figura 6.** Cráneo en trébol, con múltiples impresiones digitales.

**Cuadro 1. Síndrome de Pfeiffer**

<b>Tipo 1</b>	<b>Tipo 2</b>	<b>Tipo 3</b>
Cráneo-sinostosis/ proptosis ocular Falange distal ancha del pulgar y del primer dedo del pie Sindactilia de grado variable en manos y pies Inteligencia normal	Cráneo en trébol/proptosis ocular severa Falange distal ancha del pulgar y del primer dedo del pie Sinostosis radiohumeral del codo Daño severo del sistema nervioso central Anomalías viscerales	Cráneo-sinostosis/ proptosis ocular severa  Sinostosis radiohumeral del codo Es común el compromiso neuroológico Anormalidades viscerales variables Muerte temprana
Es compatible con la vida	Muerte temprana	
Referencia 2		

receptor-2 de crecimiento fibroblástico (FGFR-2) que se encuentra en el cromosoma 10q25-q26 lo que sugiere que el síndrome de Pfeiffer es una entidad con heterogeneidad, correspondiendo esta mutación a la familia original reportada por Pfeiffer<sup>5</sup> en 1964, en la cual había ocho afectados en tres generaciones, con transmisión de hombre a hombre, y cuyas manifestaciones clínicas fundamentales fueron la falange terminal del primer

dedo de manos y pies cortas y anchas. El síndrome de Pfeiffer es considerado como una acrocefalo-sindactilia, debiendo hacerse diagnóstico diferencial con el síndrome de Apert, el síndrome de Noack, y el tipo II del síndrome de Carpenter.<sup>6-1</sup> Cohen<sup>7</sup> en 1993 mencionó que el tipo 2 del síndrome de Pfeiffer cursa con cráneo en trébol proptosis ocular severa, daño severo del sistema nervioso central, sinostosis de codos, primer dedo

**Cuadro 2. Síndrome de Pfeiffer**

<b>Tipo 2</b>	<b>Presente caso</b>
Cráneo en trébol Proptosis ocular severa Falange distal ancha del pulgar y del primer dedo de pie Sindactilia radio humeral de codo Daño severo del sistema nervioso central Anormalidades viscerales Muerte temprana	Cráneo en trébol Proptosis ocular severa Falange distal ancha del pulgar y del primer dedo del pie — Inteligencia normal — Compatible con la vida

de manos y pies anchos, anomalías viscerales, y muerte temprana. El caso presentado aquí corresponde clínica y radiológicamente a un síndrome de Pfeiffer tipo 2, de cinco años de vida, sin

complicaciones viscerales, y con desarrollo neurológico de acuerdo a su edad cronológica (Cuadro 2). Todos los casos reportados del síndrome de Pfeiffer tipo 2 y 3 han sido esporádicos.

---

## A CASE OF PFEIFFER SYNDROME TYPE 2 WITHOUT MENTAL RETARDATION

*Introduction.* Since 1964, about 30 cases of Pfeiffer syndrome type 2 have been informed; this variant is characterized by cloverleaf skull, prominent forehead, severe ocular proptosis, severe central nervous system damage, elbow synostosis, and early death,

*Case report.* A 5 years old male without antecedents of consanguinity, teratogenic exposure of his parents (of 19 years of age at the time of the birth of patient), or familial malformation, was admitted. On physical examination a cloverleaf skull, wide forehead, ocular proptosis (in 2 previous occasions the right eye exited), mid facial flattening, horizontal cross configuration of ear helix, widening of the first finger of hand and feet, and partial syndactyly of hands and feet were observed. A normal 46 XY karyotype, and a normal neural development were found.

*Discussion.* We present a case of Pfeiffer syndrome type 2 without visceral complications and normal neurologic development.

**Key words.** Pfeiffer syndrome, neurological development.

---

## Referencias

1. Teebi AS, Kennedy S, Chun K, Ray PN. Severe and mild phenotypes in Pfeiffer syndrome with splice acceptor mutations in exon IIIc of FGFR2. *Am J Med Genet* 2002; 107: 43-7.
2. Cohen MC. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet* 1993; 45: 300-5.
3. Freihofer HP. Syndrome 2. Pfeiffer syndrome. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1998; 105: 245-6.
4. Muenke M, Schell V, Hehr A. A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet* 1994; 9: 301-20.
5. Pfeiffer RA. Dominant erbliche akrocephalosyndaktylie. *Z Kinderheilk* 1964; 90: 301-20.
6. Rutland P. Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet* 1995; 9: 173-8.
7. Mckusick VA. Acrocephalosyndactyly type V. En: Mendelian inheritance in man. 12ª ed. Vol. 2. Philadelphia: The Johns Hopkins University Press; 1998. p. 26-7.
8. Shotelersuk V, Ittiwut C, Srivuthana S, Mahatumarat C, Lerdlum S, Wacharasindhu S. Distinct craniofacial-skeletal-dermatological dysplasia in a patient with W290C mutation in FGFR2. *Am J Med Genet* 2002; 113: 4-8.
9. Chun K, Teebi AS, Jung JH, Kennedy S. Genetic analysis of patients with the Saethre-Chotzen phenotype. *Am J Med Genet* 2002; 110: 136-43.
10. Rebelo N, Duarte R, Costa MJ, Leal MJ. Acrocephalosyndactyly the coalesced hand. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 49-55.
11. Hermanns P, Lee B. Transcriptional dysregulation in skeletal malformation syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 106: 258-71.