

SINDROME DE CROUZON, REPORTE DE UNA AUTOPSIA FETAL

RESUMEN

El Síndrome de Crouzon, conocido como disostosis craneofacial, es un trastorno genético normalmente heredado con patrón autosómico dominante, que posee una prevalencia de uno por cada 25.000 nacimientos vivos. Este trastorno está descrito como una malformación craneofacial, caracterizado clínicamente por presentar craneosinostosis, dismorfia facial, hipoplasia maxilar, prognatismo mandibular, exoftalmia, hipertelorismo y otras anomalías asociadas. Es causado por una mutación en el gen FGFR2 que codifica el Receptor 2 del Factor de Crecimiento de los Fibroblastos, ubicado en el cromosoma 10. Se presenta la autopsia de un feto masculino, con 19 a 20 semanas, de madre sana, de 31 años y sin antecedentes familiares, que presentaba hallazgos anatomopatológicos compatibles con el Síndrome de Crouzon. El objetivo de este caso es dar a conocer estos hallazgos encontrados durante la autopsia fetal, para dar un aporte en el diagnóstico del síndrome, así como brindar información enriquecedora para la literatura médica.

Palabras Clave: Síndrome de Crouzon, craneosinostosis, dismorfia facial, autopsia fetal.

CROUZON SYNDROME, REPORT OF A FETAL AUTOPSY

ABSTRACT

Crouzon syndrome, known as craniofacial dysostosis, is a genetic disorder normally inherited with an autosomal dominant pattern that has a prevalence of one per 25,000 live births. This disorder is described as a craniofacial malformation, clinically presenting with craniosynostosis, facial dysmorphism, maxillary hypoplasia, mandibular prognathism, exophthalmia, hypertelorism and other associated anomalies. It is caused by a mutation in the FGFR2 gene that encodes Receptor 2 of the Fibroblast Growth Factor, located on the chromosome 10. We present the autopsy of a male fetus, 19 weeks old, of a healthy mother, aged 31 years and with no family history, who presented the anatomical and pathological findings compatible with the Crouzon Syndrome. The objective of this case is to present these findings found during the fetal autopsy, to give a diagnosis of the syndrome, as well as provide enriching information for the medical literature.

Keywords: Crouzon syndrome, craniosynostosis, facial dysmorphism, fetal autopsy.

Godoy Bermúdez Carlos ⁽²⁾
Linares Gil Cindy ⁽²⁾
Fernández Colmenarez Euliseith ⁽²⁾
Aparicio Mora Liseth ⁽²⁾
Villasmil Gómez María ⁽²⁾
Estrada Corona Pedro ⁽¹⁾

¹ Médico Genetista de la Unidad de Genética Médica Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” del Estado Lara Venezuela

² Estudiante de Medicina Investigador, de la Unidad de Genética Médica, y miembro activo del Grupo Organizado Genoma XIII, del Decanato de Ciencias de la Salud Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” del Estado Lara, Venezuela.

Eventos Presentados

V Congreso Hospital Central Universitario Antonio María Pineda, XLX Jornadas Pineda 2016.

CONTACTO

magavigo08@gmail.com,
 Teléfono: 0255-6646389,
 0426-3578962.

Enviado: 11/07/2018
 Aprobado: 15/12/2018



INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Crouzon, conocido como disostosis craneofacial, es un trastorno autosómico dominante, descrito como una malformación craneofacial asociada al cierre prematuro de las suturas craneanas, causando secundariamente alteraciones en los huesos y estructura facial, principalmente por la fusión temprana de los huesos del cráneo, generando malformaciones faciales y afecciones neurológicas, que cursan con discapacidad cognitiva, convulsiones ocasionales y frecuentes cefaleas. Las características más comunes incluyen hipertelorismo, exoftalmos, exotropía, nariz ancha, labio superior fino, hipoplasia maxilar y prognatismo mandibular relativo. Ocasionalmente, puede ir acompañado de fusión de vértebras cervicales, hidrocefalia progresiva, seno dural aberrante, atresia del meato auditivo, labio hendido, úvula bífida, entre otras alteraciones.(1)

Cabe destacar que fue descrito por primera vez en 1912, por el neurólogo francés Louis Edouard Octave Crouzon, quien detalló un síndrome hereditario de craneosinostosis facial en una madre y su hijo, al que denominó "Disostosis Craneofacial Hereditaria". Además, describió una triada de deformidades craneales, faciales y exoftalmia conocida actualmente como Síndrome de Crouzon, el cual representa el 4,8% de los casos de craneosinostosis. (2) La prevalencia del síndrome actualmente se estima en uno de cada 25.000 nacimientos vivos.(3) Es un trastorno autosómico dominante con penetrancia completa y expresividad variable, causado por una mutación en el gen *FGFR2* que codifica el Receptor 2 del Factor de Crecimiento de los Fibroblastos, específicamente en el exón IIIc, cuyo locus se encuentra en 10q26.13. Las alteraciones de este receptor están asociadas con numerosas condiciones médicas que incluyen desarrollo anormal de huesos y cáncer.(1)

El diagnóstico temprano no siempre es posible, se hace cuando la sutura se ha cerrado precozmente y la facies del niño lo sugiere. La importancia del presente caso radica en que es una patología de la que se han reportado pocas autopsias en la literatura consultada, dado que el índice de mortalidad en edad infantil es bajo, los casos de muerte reportados han sido descritos por obstrucción de la vía aérea superior y una consecuente insuficiencia respiratoria. El pronóstico suele ser bueno en la mayoría de los casos, aunque depende de las complicaciones que pueda ir presentando el paciente a lo largo de su

vida, debido a que este síndrome es de instauración progresiva, además de la aplicación oportuna de un tratamiento correctivo. Por presentar un patrón de herencia autosómico dominante, las autopsias fetales aportan información valiosa a parejas en edad reproductiva, porque así pueden conocer el riesgo de recurrencia de posibles descendientes.

El objetivo de esta presentación, es dar a conocer hallazgos anatomopatológicos en una autopsia fetal, que pudieran contribuir en el diagnóstico del Síndrome de Crouzon, y a su vez, brindar información enriquecedora para la literatura médica, debido a que son escasos los reportes de este tipo en las publicaciones científicas y literatura consultada, así mismo destacar la importancia de realizar autopsias fetales, porque no es secreto que en nuestro medio, al momento de reconocer un óbito fetal, solo se realiza la evacuación uterina y el posterior cuidado materno, pero no se estudia al feto muerto. (4)

AUTOPSIA FETAL

Se presenta autopsia de feto y placenta fijados en formol, de sexo masculino, con 19 a 20 semanas aproximadamente, madre de 31 años de edad, talla: 19,5 cm de longitud occipito-talo y 15,5 cm cráneo-rabadilla. A la inspección externa se aprecia braquitorricefalia, hendiduras palpebrales horizontalizadas, discreta proptosis ocular, raíz nasal deprimida, punta de nariz bulbosa, pabellones auriculares rotados posteriormente. Cuello y tórax simétrico. Abdomen prominente. Manos simétricas, discreta clinodactilia de V dedo bilateral.

A la apertura de cavidades, órganos de posición normal. Tráquea con anillos bien conformados, esófago permeable, no se observa atresia ni estenosis. Pulmones grisáceos de consistencia elástica, con puntillado hemorrágico. Corazón en situs solitus, foramen oval y ducto arterioso permeable. Aorta, elástica, sin deformidades, originada en ventrículo izquierdo, válvula aórtica normal. Arteria pulmonar originada en ventrículo derecho, sin alteraciones. Venas cavas superior e inferior desembocando adecuadamente en el ventrículo derecho. Diafragma completo. Hígado vinoso, con petequias subcapsulares. Estómago con mucosa grisácea, pliegues conservados. Intestino delgado sin estenosis ni atresia. Colon de aspecto y configuración normal. Riñones en su posición habitual, con escasas lobulaciones fetales,

ligeramente pálidos, al corte relación córtico-medular conservada, uréteres sin deformidades, ni dilataciones. Testículos bien diferenciados en cavidad pélvica inferior.

A la apertura de la cavidad craneal, ventrículos laterales dilatados. Cerebro deformado. Adelgazamiento del cuerpo calloso. Placenta fragmentada con cotiledones y membranas conservadas. Cordón umbilical de 7x1cm, al corte, luz de 3 vasos. Por los que los hallazgos anatomopatológicos son compatibles con síndrome de Crouzon.

DISCUSIÓN

Existen otras craneosinostosis sindrómicas como las acrocefalosindactilias que incluyen el síndrome de Saethre-Chotzen, Apert y Pfeiffer; otros síndromes como el de Jackson-Weiss y la variación del Síndrome de Crouzon con acantosis nigricans, por eso es necesario realizar un análisis sobre cada diagnóstico diferencial.

Acerca al síndrome de Saethre-Chotzen o acrocefalosindactilia tipo III, es la craneosinostosis de mayor prevalencia, caracterizada por acrocefalia, asimetría del cráneo y órbitas, nariz larga y delgada, sindáctila membranosa entre dedos de manos y pies, características que no fueron descritas en la autopsia fetal por lo que descartamos este diagnóstico.

Por otro lado, el Síndrome de Apert o acrocefalosindactilia tipo I, es una craneosinostosis caracterizada por braquicefalia y turricéfalia; el maxilar es hipoplásico con un paladar ojival, maloclusión clase III, además hipertelorismo, estrabismo, exoftalmia, órbitas oculares y nariz pequeñas. En el 2006 Quintero-Rivera et al, reportaron ventriculomegalia y defectos del cuerpo calloso similares al caso presentado. Otro aspecto resaltante de este síndrome es la sindáctila en manos y pies con fusión distal completa con tendencia a la fusión de las estructuras óseas que no son reportadas en este caso.(5)

En 1964, el pediatra alemán Pfeiffer describió otra craneosinostosis con anomalías características en manos y pies, conocida como acrocefalosindactilia tipo V. Cohen (1993) la subdivide en 3 tipos clínicos, siendo los más severos el tipo 2 y 3, se caracterizan por el cráneo en forma de trébol y la turrabraquicefalia respectivamente, en ambas entidades se presenta exoftalmia extrema y se les asocia malformaciones viscerales, lo que la diferencia de nuestro caso; así mismo, el tipo 1 es compatible

con la vida y consiste en sinostosis coronal bilateral, hipoplasia maxilar, prognatismo mandibular, aunque se puede encontrar braquidactilia, primer dedo de manos y pies ancho, desviación del primer dedo del pie y variable sindáctila que no son descritas en la autopsia.(6)

Igualmente, Jackson y Weiss (1976) reportaron un síndrome de craneosinostosis con hipoplasia maxilar, prognatismo mandibular y sin anomalías en manos, similar al Síndrome de Crouzon, pero a diferencia de éste si se evidenciaban anomalías en los pies de forma constante, que consistía en una membrana entre el segundo y tercer dedo de los pies, característica que no se aprecia en el feto del caso presentado. (7)

El diagnóstico diferencial entre el Síndrome de Crouzon con acantosis nigricans y el Síndrome de Crouzon clásico, se consideran 2 aspectos principales. El primero consiste en la base genética, donde el Síndrome de Crouzon con acantosis nigricans es causado por una mutación específica del gen *FGFR3*, mientras que múltiples mutaciones del gen *FGFR2* genera Síndrome de Crouzon clásico; el segundo aspecto corresponde al fenotipo donde se presenta claras diferencias entre ambas entidades. En 1995, Meyers et al, reportó 2 pacientes con Síndrome de Crouzon asociados a acantosis nigricans caracterizada por hipertrofia e hiperplasia verrugosa de la piel con hiperpigmentación y acentuación de las marcas de la piel, especialmente en pliegues y zonas de flexión. Igualmente podría presentarse múltiples nevus melanocíticos, atresia coanal e hidrocefalia, estos hallazgos son inusuales en el Síndrome de Crouzon clásico y no se evidenciaron en la autopsia fetal.(8)

Para el diagnóstico de este caso se sustentó en los hallazgos anatomopatológicos encontrados durante la autopsia fetal, ya que no fueron realizados estudios paraclínicos debido al costo que representaba para familiares. Cabe señalar, que la realización de la autopsia es una de las principales herramientas para corroborar este tipo de diagnóstico, además posee gran trascendencia en la determinación de la causa de muerte de un feto o neonato.(4) Posterior a un estudio exhaustivo durante la autopsia, los hallazgos del feto eran compatibles con el perfil descrito para el Síndrome de Crouzon clásico, del mismo modo se descubrieron lesiones importantes en algunas vísceras como deformación cerebral, hemorragias pulmonares y hepáticas que pueden explicar las causas de muerte.

Por lo general, la craneosinostosis suele detectarse durante el primer año de vida y puede abarcar la bóveda craneal, base de cráneo, órbitas y complejo maxilar. La precocidad y el orden de afectación de las suturas pueden variar en su espectro clínico. Para el tratamiento se han desarrollado diversas técnicas quirúrgicas, que van desde la clásica modelación parcial a un remodelamiento extenso con ablación total de la bóveda craneana, dependiendo de la severidad de los casos. En situaciones de muerte prenatales fundamental suministrar información precisa a los padres sobre el síndrome diagnosticado y el pronóstico de vida de los individuos afectados. Debe considerarse en este caso que al ser ambos padres sanos, se trató de una mutación *de novo* cuyo riesgo de recurrencia es de 1,4% en cada embarazo, dato importante para brindar un adecuado asesoramiento genético.

REFERENCIAS

1. Vidal Sanahuja R, Gean Molins E, Sánchez Garré C, Quilis Esquerra J, García Fructuoso G, Costa Clara JM. Síndrome de Crouzon: a propósito de 2 casos. Entidades craneoestenóticas alélicas de los genes FGFR. An Pediatría [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2018 Jul 9];77(4):272–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403312001841>
2. Morales Rodriguez J, Sarmiento Oliveros M, Santiesteban MZ, Tamayo ML, Avila TG. Presentación de un paciente con síndrome de Crouzon Presentation of a Patient with Crouzon's Syndrome. [cited 2018 Jul 9]; Available from: <http://www.cocmed.sld.cu/no142/pdf/no142presc02.pdf>
3. Beltr RP, Rosas N, Jorges I. Síndrome de crouzon. Rev Actual Clin [Internet]. 2014 [cited 2018 Jul 9];46:29–31. Available from: <http://www.aeped.es/infamilia/temas/crouzon.htm>
4. Arce Mateos F. La autopsia fetal. Libr blanco la anatomía patológica en España. 2013;241–8.
5. de Jong T, Bannink N, Bredero-Boelhouwer HH, van Veelen MLC, Bartels MC, Hoeve LJ, et al. Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis; defining a syndrome-specific risk profile. J Plast Reconstr Aesthetic Surg [Internet]. 2010 Oct [cited 2018 Jul 9];63(10):1635–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913472>
6. Cohen MM. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. Am J Med Genet [Internet]. 1993 Feb 1 [cited 2018 Jul 9];45(3):300–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8434615>
7. Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Nat Genet [Internet]. 1995 Dec 1 [cited 2018 Jul 9];11(4):462–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7493034>
8. Lapunzina P, Fernández M aC., Varela Junquera JM, Arberas C, Tello AM., Gracia Bouthelier R. Síndrome de Crouzon con acantosis nigricans. An Pediatría [Internet]. 2002 Jan [cited 2018 Jul 9];56(4):342–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403302778144>



Figura 1. Corte sagital del feto mostrando sus cavidades y vísceras.



Figura 3. Vista interna de la cabeza y cuello del hemicuerpo derecho mostrando ausencia de fontanela anterior y dilatación de ventrículos laterales.



Figura 2. Vista interna de la cabeza y cuello del hemicuerpo izquierdo mostrando deformación cerebral.



Figura 4. Cavidades torácica y abdominal con vísceras normales



Figura 5. Mano derecha e izquierda normales.



Figura 6. Pie derecho e izquierdo normales.