

## Síndrome de Pfeiffer con mutación Trp290Cys del gen *FGFR2* y fístula rectovaginal

### Pfeiffer syndrome with Trp290Cys mutation of the *FGFR2* gene and rectovaginal fistula

Natalia Lemos Calle<sup>1</sup>, Caroline Orozco Flórez<sup>1</sup>, Jesly Doria Atencia<sup>1</sup>, Dionisio Puello Bermúdez<sup>1</sup>, Dilia Fontalvo Rivera<sup>2</sup>

#### Resumen

El síndrome de Pfeiffer es una enfermedad autosómica dominante con una incidencia mundial estimada de 1 por cada 100 000 recién nacidos vivos. Se caracteriza principalmente por craneosinostosis, hipoplasia mediofacial, extremidades con gruesos artejos prominentes y sindactilia. Es causada por mutaciones alélicas en los genes del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 y 2.

Presentamos el caso clínico de una recién nacida con cráneo en trébol, hipoplasia mediofacial, dentición congénita, proptosis bilateral severa, extremidades con dedos prominentes, sindactilia en pie izquierdo y fístula rectovaginal. A los 10 días de vida presenta perforación ocular derecha que requirió enucleación completa. Progresó con deterioro hemodinámico y respiratorio y fallece a los 11 días de edad. El diagnóstico clínico y molecular fue de síndrome de Pfeiffer tipo 2a con mutación Trp290Cys del gen *FRFG2*, que presentó fístula rectovaginal como asociación no descrita, constituyéndose en el primer caso reportado en el lugar de procedencia, pudiendo ser la primera manifestación de una mutación en el gen del receptor *FGFR 2* en su área geográfica.

**Palabras clave:** cráneo en trébol; malformación digital; síndrome de Pfeiffer; mutación gen *FRFG2*.

#### Abstract

Pfeiffer syndrome is an autosomal dominant disease with an estimated worldwide incidence of 1 per 100,000 live births. It is mainly characterized by craniosynostosis, midface hypoplasia, great toes, and syndactyly. It is caused by allelic mutations in the fibroblast growth factor receptor 1 and 2 genes.

We present a clinical case of female newborn with cloverleaf skull, mediofacial hypoplasia, congenital dentition, severe bilateral proptosis, limbs with prominent fingers, syndactyly in the left foot, and rectovaginal fistula. At 10 days old, she developed ocular perforation in the right eye and required enucleation. Subsequently, progressed with hemodynamic and respiratory deterioration and died at 11 days of age. In the present study, we report on a sporadic case of severe Pfeiffer syndrome type 2 in a Colombian infant who had a Trp290Cys mutation in the *FRFG2* gene that presented rectovaginal fistula as non-described association, which makes it the first case reported in the place of origin. It could be the first appearance of a mutation in the gene of the *FGFR 2* receptor in the geographical area.

**Keywords:** cloverleaf skull; digital malformation; Pfeiffer syndrome; *FRFG2* mutation.

Fecha de envío: 2022-06-25 - Fecha de aceptación: 2022-09-21

#### Introducción

El síndrome de Pfeiffer (SP), descrito en 1964 por Rudolph Pfeiffer, es una enfermedad autosómica dominante con una incidencia mundial estimada de 1 por cada 100 000 recién nacidos vivos. El diagnóstico se basa, principalmente, en la identificación fenotípica y el apoyo en la identificación de mutaciones en los genes implicados en la enfermedad. Es un trastorno autosómico

dominante, del cual se han identificado tres variantes que tienen implicaciones clínicas y pronósticas (Vogels & Fryns, 2006). El tipo 1, el síndrome clásico, es compatible con la vida, y consiste en craneosinostosis, deficiencia del tercio medio facial, pulgares anchos, braquidactilia y sindactilia variable (Cohen, 1993; Rai et al., 2019). El tipo 2 consiste en un cráneo en hoja de trébol o Kleeblattschädel, con manos y pies ya descritos, junto con

(1) Universidad del Sinú, Cartagena.

(2) Grupo de Investigaciones Infectología Pediátrica, Fundación Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.

Autora de correspondencia: diliafontalvor@gmail.com



anquilosis de los codos. El tipo 3 es similar al tipo 2, pero sin cráneo de hoja de trébol, la proptosis ocular es grave y la base craneal anterior es marcadamente corta. Los tipos 2 y 3 son potencialmente letales (Cohen, 1993; Vogels & Fryns, 2006).

Se ha descrito la edad paterna avanzada en la identificación de factores con posible relación para la presencia de polimorfismos (1333TA/TATA y 2710 C/T) responsables de expresiones genéticas que involucren mutaciones del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos 2 o FGFR 2 (*Fibroblast Growth Factor Receptor 2*) (Glaser et al., 2000).

Presentamos el primer caso clínico reportado en el área geográfica de influencia de una recién nacida con padre de edad avanzada que presentó malformaciones craneofaciales asociadas a desórdenes digitales, fístula rectovaginal, hallazgos imagenológicos y diagnóstico molecular compatibles con síndrome de Pfeiffer tipo 2.

### Caso clínico

Recién nacido de sexo femenino, producto de décima gestación, no controlado, madre y padre de 37 y 57 años, respectivamente, no consanguíneos, fenotípicamente normales, sin antecedentes genéticos relevantes. Los padres proceden de un área rural de difícil acceso del Caribe colombiano, con gestaciones previas no controladas, sin antecedentes familiares de óbitos, mortinatos o muertes en niñez o adolescencia. Nació por cesárea a las 41,5 semanas de gestación, con puntuación de Apgar de 7/7. Ingresó a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal por presentar malformaciones craneofaciales y digitales. Tuvo peso de 3115 gr (percentil 50), talla de 50 cm (percentil 50), PC de 32 cm (percentil 10), PC de 32 cm (percentil 10). Presentaba cianosis central, con pausas respiratorias de 20 segundos, asociadas a bradicardia y desaturación con recuperación espontánea.

En la inspección se halló cráneo en trébol, fontanela anterior amplia, abombada no pulsátil; sinostosis coronal, lambdoidea y sagital; abombamiento de áreas parietal, temporal y occipital; hipoplasia de arcos superciliares; cejas escasas; hipoplasia mediofacial; puente nasal amplio; paladar ojival; presencia de incisivos inferiores. En la valoración oftalmológica se encontró hipertelorismo, ojo derecho con proptosis, sin definición de los elementos en el segmento anterior, cámara anterior estrecha con gran hiperemia conjuntival, retracción palpebral severa que no permite posición ocular en cavidad orbitaria; en ojo izquierdo, proptosis, pero dentro de la cavidad orbitaria, además de mirada central fija bilateral (Figuras 1a-1b). Se evidenciaron tirajes subcostales y ónfalo prominente (2,4 cm de diámetro) (Figura 1b). Las extremidades superiores presentaban anquilosis cubitorradial, gruesos artejos prominentes en manos y pies, y sindactilia en pie izquierdo (Figuras 2a-2b). Se observó

orificio fistuloso anexo a región posterior de horquilla vaginal con salida de meconio, compatible con fístula rectovaginal. Se indicó manejo tópico con tobramicina ocular, soporte hidroelectrolítico y nutricional por sonda orogástrica. El tamiz metabólico para hipotiroidismo, fenilcetonuria y galactosemia resultó negativo para estas patologías.

Las radiografías comparativas anteroposteriores de extremidades superiores mostraron sinostosis completa en radio, cúbito y húmero (Figuras 3a-3b). En el estudio ecográfico transfontanelar se evidenció hidrocefalia severa, signos de edema cerebral con pérdida de la relación corticomedular (Figuras 3c-3d) y, en la región cérvico-auricular, se evidenciaron múltiples imágenes de aspecto quístico subcutáneas en relación con linfagioma quístico.

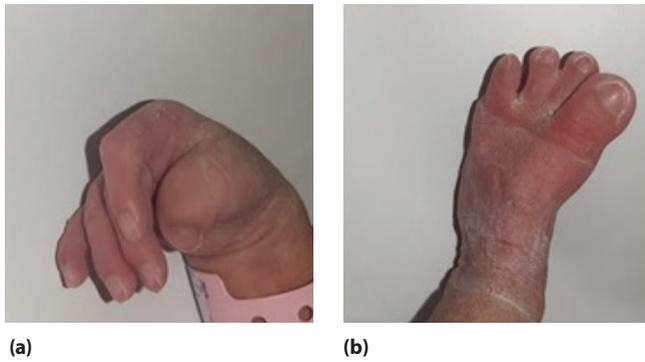
La ecografía total de abdomen mostró ectasia pieloinfundibular con hidronefrosis grado 2 izquierda. No fue posible realizar tomografía de cráneo dadas las condiciones del paciente.

El análisis por NGS (*Next Generation Sequencing*) demostró mutación *missense* Guanina por Citosina en la posición 870 en el gen FGFR2, que resulta en la sustitución de una cisteína por triptófano en la posición 290 (c.870G>C, p.Trp290Cys).

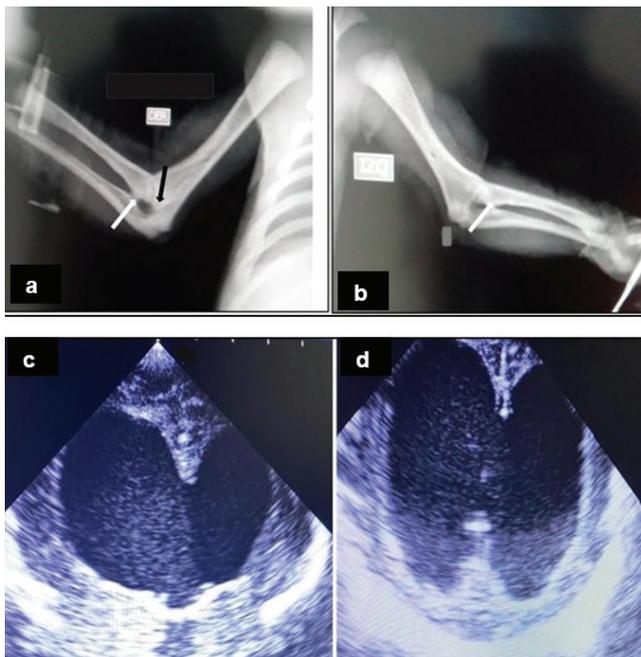
A los 10 días de vida presentó perforación ocular derecha con signos de endoftalmitis y se instaló manejo con vancomicina a 40 mg/Kg/d (miligramo/kilogramo peso/día) y amikacina a 15 mg/Kg/d, requiriendo enucleación completa. Progresó con deterioro hemodinámico y respiratorio, y falleció a los 11 días de edad.



**a.** **b.**  
**Figura 1:** Paciente con malformación craneofacial y desorden digital compatible con Síndrome de Pfeiffer. **a:** Se destaca cráneo en trébol, gran proptosis bilateral, hipoplasia mediofacial, puente nasal amplio y presencia de incisivos inferiores. **b:** Paciente con malformaciones craneofaciales, cursó con cianosis central; se observa onfalo grueso y acortamiento de extremidades.



**Figura 2:** Se observa engrosamiento del primer dedo de la mano (a) y del pie con sindactilia del segundo y tercer dedos en el mismo (b).



**Figura 3:** Radiografía comparativa de miembros. Se encuentra sinostosis de (a) húmero y cúbito (flecha negra) y (b) radiolunar (flechas blancas). Ecografía transfontanelar: hidrocefalia severa, signos de edema cerebral y pérdida de la relación corticomedular (c-d).

## Discusión

El SP pertenece al grupo de las craneosinostosis, por lo que se deben realizar diagnósticos diferenciales con los síndromes de Cruzon, Chotzen, Noack, Carpenter y Goodman (Sawh-Martinez & Steinbacher, 2019; Hersh & Hughes, 2022). El diagnóstico del SP se basa, además, en deformidades en dedos, especialmente engrosamiento de pulgares y grueso artejo, con sinostosis de los dedos y articulación húmero-radio-cubital (Manjila *et al.*, 2010; Greig *et al.*, 2013; Junior *et al.*, 2015; Danso *et al.*, 2021). El caso clínico presentó el fenotipo del síndrome de Kleeblattschädel (Varghese & Patel, 2021), asociado a desorden digital y sinostosis de articulación del codo. Otras características encontradas fueron linfangioma

cuístico cervical, que se ha asociado a aneuploidías, malformaciones cardíacas, neurológicas, óseas y craneofaciales (Tanriverdi *et al.*, 2005). La mutación identificada c.870G>C, p.Trp290Cys, en el gen FGFR2, se ha descrito con hallazgos individuales como anomalías coccigeas (Lee & Hyuo, 2018) y constelación única de anomalías del segmento anterior ocular (Barry *et al.*, 2010). Esta mutación se ha descrito en el síndrome de Antley-Bixler (Oh & Kwon, 2022), sin embargo, en esta entidad, no hay hallazgos de pulgares o dedos de los pies anchos. La paciente presentó fístula rectovaginal, de la cual no encontramos, en la literatura consultada, asociación con el SP, pero sí se ha descrito en otras malformaciones craneofaciales (Oh *et al.*, 2020), como el síndrome de Baller-Gerold (Jones, 2013).

La craneosinostosis describe la fusión prematura de una o más suturas craneales y, generalmente, conduce al cierre de las fontanelas en etapas tempranas de la vida, que puede ser simple, cuando involucra una sola sutura, o compleja, cuando se comprometen dos o más (Kimonis *et al.*, 2007; Tubbs *et al.*, 2013). La expresión alemana *Kleeblattschädel* da significado al cráneo en forma de trébol y constituye una polisínostosis poco frecuente que se caracteriza por cráneo trilobulado que se asocia con hidrocefalia, proptosis ocular, hipoplasia orbitaria con imposibilidad de cerrar los párpados, provocando ulceración corneal, aplanamiento de la raíz nasal, pabellones auriculares desplazados hacia abajo, dientes congénitos e hipoplasia mediofacial. También pueden asociarse encefalocele, onfalocele y cardiopatías como la comunicación interauricular, válvula aórtica bicúspide y persistencia del conducto arterioso (Manjila *et al.*, 2010; Álvarez & Manassero, 2015).

Dentro del hallazgo semiológico, se encontró aumento en el percentil en el diámetro del cordón umbilical para la edad gestacional (Proctor *et al.*, 2013). No se halló correlación con el grosor de la gelatina de Wharton y el SP en la literatura consultada, sin embargo, existen reportes de cordón umbilical grueso en neonatos con aneuploidía, como trisomías 18, 21 y monosomía 45 XO (Predanic *et al.*, 2004).

Un antecedente en la paciente es la edad paterna avanzada (Toriello & Meck, 2008), la cual se ha asociado como factor en el desarrollo del SP (Glaser, *et al.*, 2000). Aunque este punto es debatido, los avances en la detección de defectos de tipo genómicos directamente en el esperma brindan nuevos conocimientos sobre los objetivos y mecanismos espermatogénicos que subyacen a los efectos de la edad masculina. El daño a la cromatina del esperma, como la fragmentación del ADN (ácido desoxirribonucleico) y aberraciones cromosómicas, aumenta con la edad (Spano *et al.*, 1998; Wyrobek *et al.*, 2006).

Para determinar el origen parental de mutaciones en el gen que codifica el FGFR2, se utilizó el Sistema de Mutación Refractario a

la Amplificación por PCR o ARMS-PCR (*Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction*). Los cebadores ARMS-PCR se desarrollaron para reconocer polimorfismos que pudieran distinguir los alelos maternos y paternos. Se encontraron dos polimorfismos (1333TA/TATA y 2710 C/T) en 41 familias estudiadas. Veintidós de estas familias demostraron ser informativas (11 para el síndrome de Crouzon y 11 para el síndrome de Pfeiffer). Los autores demostraron, por identificación molecular, que el origen de estas diferentes mutaciones es paterno para todos los casos analizados ( $p=2,4 \times 10^{-7}$ ; IC95%). Se observó edad paterna avanzada para los padres de pacientes con síndrome de Crouzon y síndrome de Pfeiffer, en comparación con los padres de individuos de control (Glaser, *et al.*, 2000).

El caso clínico muestra la importancia de facilitar el acceso a servicios de salud y realizar el control prenatal y consultas en perinatología, en la cual se ofrezca la posibilidad del diagnóstico prenatal y la consejería genética. Esta familia proviene de una zona rural dispersa, en la cual no se han evidenciado este tipo de patologías genéticas, lo cual daría la posibilidad de una mutación de *novó*, que invite a la investigación de patrones autosómicos dominantes con expresión fenotípica aberrante.

Los padres fueron concientes de la condición de la paciente. Se abordó de manera integral con apoyo del grupo de salud mental, que mantuvo un contacto cercano para evitar abandono por el riesgo que pudiera traer la condición de malformación congénita múltiple.

En este caso clínico, se encontró la limitante de la falta de otros estudios neurorradiológicos, como la tomografía axial computarizada, que no se efectuó por la condición crítica de la paciente.

## Conclusión

Las polisinosostosis pueden estar relacionadas con un amplio grupo de síndromes de malformaciones congénitas; sin embargo, la asociación con desórdenes digitales y sinostosis radiocubital asociada a otras malformaciones es criterio para diagnóstico clínico de mutaciones en el gen codificante del FGFR 2, como es el caso del síndrome de Pfeiffer.

## Contribuciones y reconocimientos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres de la paciente referida en el artículo.

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés en la publicación de este artículo.

## Referencias

- Álvarez D. & Manassero G. (2015). Cráneo en trébol y fisura facial bilateral. *Revista Chilena de Pediatría* **86**, 357-360.
- Barry GP, Ny BM, Zackai EH, Grunwald L & Forbes BJ. (2010). A case report of a patient with Pfeiffer syndrome, an FGFR 2 mutation (Trp290Cys) and unique ocular anterior segment findings. *Ophthalmic Genet* **31**, 193-195.
- Cohen MM Jr. (1993). Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet* **45**, 300-307.
- Danso KA, Akuaku RS, Young FNA. & Wiafe SA. (2021). Pfeiffer syndrome type 3 with FGR2 c.1052C>G (p.Ser351Cys) variant in West Africa: A case report. *Pan Afr Med J* **40**, 136.
- Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, Johnson D, Walsh S, Oldridge M, Wall SA, Wilkie AO. & Jabs EW. (2000). Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet* **66**, 768-777.
- Greig AV, Wagner J, Warren SM, Grayson B. & McCarthy JG. (2013). Pfeiffer syndrome: Analysis of a clinical series and development of a classification system. *J Craniofac Surg* **24**, 204-215.
- Hersh DS. & Hughes CD. (2022). Syndromic Craniosynostosis: Unique Management Considerations. *Neurosurg Clin N Am* **33**, 105-112.
- Jones K. (2013). Baller-Gerold Syndrome. En *Recognizable Patterns of Human Malformation*, pp. 558-559, ed. Lyons K, Crandall M & Del Campo M. WB Saunders.
- Junior HM, De Aquino SN, Machado RA, Leao LL, Coletta RD. & Burle-Aguiar MJ. (2015). Pfeiffer syndrome: clinical and genetic findings in five Brazilian families. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **20**, e52-e58.
- Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J. & Boyadjiev SA. (2007). Genetics of craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol* **14**, 150-161.
- Lee J. & Hyuo J. (2018). Pfeiffer Syndrome Type 2 with Sporadic Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Mutation and Coccygeal Anomaly. *Perinatology* **29**, 128-132.
- Manjila S, Chim H, Eisele S, Chowdhry SA, Gosain AK. & Cohen AR. (2010). History of the Kleeblattschadel deformity: Origin of concepts and evolution of management in the past 50 years. *Neurosurg Focus* **29**, E7.

- Oh C, Youn JK, Han JW, Yang HB, Kim HY, & Jung SE. (2020). Analysis of Associated Anomalies in Anorectal Malformation: Major and Minor Anomalies. *J Korean Med Sci* **35**, e98.
- Oh J. & Kwon SK. (2022). Tracheal Cartilaginous Sleeve in Antley-Bixler Syndrome with W290C Mutation in FGFR2. *J Korean Soc Laryngol Phoniatr Logop* **33**, 50-53.
- Predanic M, Perni SC, Chasen S. & Chervenak FA. (2004). Fetal aneuploidy and umbilical cord thickness measured between 14 and 23 weeks' gestational age. *J Ultrasound Med* **23**, 1177-1183.
- Proctor LK, Fitzgerald B, Whittle WL, Mokhtari N, Lee E, Machin G, Kingdom JCP. & Keating SJ. (2013). Umbilical cord diameter percentile curves and their correlation to birth weight and placental pathology. *Placenta* **34**, 62-66.
- Rai R, Iwanaga J, Dupont G, Oskouian RJ, Loukas M, Oakes WJ. & Tubbs RS. (2019). Pfeiffer type 2 syndrome: Review with updates on its genetics and molecular biology. *Childs Nerv Syst* **35**, 1451-1455.
- Sawh-Martinez R. & Steinbacher DM. (2019). Syndromic Craniosynostosis. *Clin Plast Surg* **46**, 141-155.
- Spano M, Kolstad AH, Larsen SB, Cordelli E, Leter G, Giwercman A. & Bonde JP. (1998). The applicability of the flow cytometric sperm chromatin structure assay in epidemiological studies. *Asclepios. Hum Reprod* **13**, 2495-2505.
- Tanriverdi HA, Ertan AK, Hendrik HJ, Remberger K. & Schmidt W. (2005). Outcome of cystic hygroma in fetuses with normal karyotypes depends on associated findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **118**, 40-46.
- Toriello HV, Meck JM, Professional P. & Guidelines C. (2008). Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genet Med* **10**, 457-460.
- Tubbs RS, Sharma A, Griessenauer C, Loukas M, Shoja MM, Watanabe K. & Oakes WJ. (2013). Kleeblattschadel skull: A review of its history, diagnosis, associations, and treatment. *Childs Nerv Syst* **29**, 745-748.
- Varghese B. & Patel A. (2021). Kleeblattschadel Syndrome. *Indian J Pediatr* **88**, 625-626.
- Vogels A. & Fryns JP. (2006). Pfeiffer syndrome. *Orphanet J Rare Dis* **1**, 19.
- Wyrobek AJ, Eskenazi B, Young S, Arnheim N, Tiemann-Boege I, Jabs EW, Glaser RL, Pearson FS. & Evenson D. (2006). Advancing age has differential effects on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 9601-9606.