



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE UN
PACIENTE CON CRANEOSINOSTOSIS SINDRÓMICA, A
PROPÓSITO DE UN CASO ATENDIDO EN LA CLÍNICA
MULTIDISCIPLINARIA DE LABIO Y PALADAR FISURADO DE
LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ODONTÓLOGA**

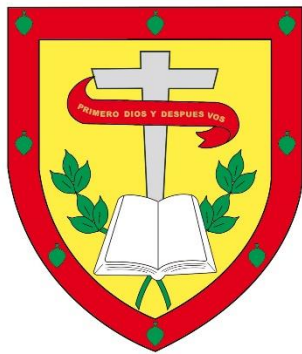
AUTOR: DOMÉNICA ESTEFANIA ALVARADO GUZMÁN

DIRECTOR: DR. AGUSTÍN ESTEBAN RODAS SERRANO

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE UN PACIENTE
CON CRANEOSINOSTOSIS SINDRÓMICA, A PROPÓSITO DE UN
CASO ATENDIDO EN LA CLÍNICA MULTIDISCIPLINARIA DE
LABIO Y PALADAR FISURADO DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE CUENCA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGA**

AUTOR: DOMÉNICA ESTEFANIA ALVARADO GUZMÁN

DIRECTOR: DR. AGUSTÍN ESTEBAN RODAS SERRANO

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE UN PACIENTE CON CRANEOSINOSTOSIS SINDRÓMICA, A PROPÓSITO DE UN CASO ATENDIDO EN LA CLÍNICA MULTIDISCIPLINARIA DE LABIO Y PALADAR FISURADO DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

CLINICAL AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF A PATIENT WITH CRANEOSYNOSTOSIS SYNDROMIC, RELATED TO A CASE ASSISTED AT THE CLÍNICA MUTIDISCIPLINARIA DE LABIO Y PALADAR FISURADO OF THE UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Doménica Estefanía Alvarado Guzmán¹, Agustín Rodas-Serrano¹, Claudia Arianna Ramos Gonzalez¹, Marcy Acosta-Acero¹

¹Clínica Multidisciplinaria de Labio y Paladar Fisurado-Universidad Católica de Cuenca.

domealvarado99@gmail.com

RESUMEN: La craneosinostosis es un trastorno craneofacial caracterizado por la fusión prematura de una o más suturas craneales, inhibiendo el crecimiento del hueso perpendicular a la sutura afectada. En las craneosinostosis sindrómicas pueden presentarse anomalías en extremidades, corazón y sistema nervioso central, además de mutaciones genéticas que afectan a la bóveda craneal. Su etiología está asociada a la edad paterna, factores teratógenos y presión externa sobre el cráneo; los principales genes causantes de la craneosinostosis sindrómica son los receptores del factor de crecimiento (*FGFR1*, *FGFR2*, y *FGFR3*, *TWIST1* y *EFNB1*), por las razones mencionadas es de suma importancia reconocer los tipos de craneosinostosis sindrómicas existentes, y sus características clínicas y moleculares para llegar a un diagnóstico óptimo y certero. El presente reporte muestra un caso clínico de craneosinostosis sindrómica. El diagnóstico se efectuó durante una evaluación por medio de análisis radiográficos en una paciente de sexo femenino de 15 años de edad, y se corrobora realizando pruebas de sangre de tipo genético con los siguientes resultados: variante heterocigota en la posición 755 del c.DNA, donde se visualiza una variante en la Citosina por una Guanina. Lo cual determina un cambio a nivel de la proteína FGFR2.

Palabras clave: síndrome, craneosinostosis, gen, mutación, FGFR

ABSTRACT: Craniosynostosis is a craniofacial disorder characterized by premature fusion of one or more cranial sutures, thereby preventing bone growth perpendicular to the suture involved. In syndromic craniosynostosis, anomalies of the limbs, heart, and central nervous system may occur, in addition to genetic mutations affecting the cranial vault. Its etiology is associated with paternal age, teratogenic factors, and external pressure on the skull. The primary genes causing syndromic craniosynostosis are the growth factor receptors (*FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *TWIST1*, and *EFNB1*); for the reasons mentioned above, it is imperative to recognize the different types of syndromic craniosynostosis and their clinical and molecular characteristics to reach an optimal and accurate diagnosis. The following report shows a clinical case of syndromic craniosynostosis. The diagnosis was made during an evaluation by X-ray analysis in a 15-year-old female patient. Genetic blood tests were performed with the following results: heterozygous variant at position 755 of the c.DNA, where a Guanine visualizes a variant in Cytosine. This determines a change at the FGFR2 protein level.

Keywords: syndrome, craniosynostosis, gene, mutation, FGFR

INTRODUCCIÓN

La craneosinostosis es un trastorno craneofacial patológico y se define como la fusión prematura de una o más suturas craneales. Las suturas craneales son articulaciones fibrosas que consisten en células mesenquimales no osificadas que juegan un papel importante en el desarrollo de esqueletos craneofaciales sanos. La fusión temprana de estas suturas da como resultado un desarrollo cerebral incompleto.¹

Durante el desarrollo de la bóveda craneal se inicia la condensación de células mesenquimatosas indiferenciadas que rodea las suturas después de haber comenzado la condensación, las células comienzan a proliferar desde los frentes osteogénicos, la principal vía reguladora de esta diferenciación es la vía de señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGF*). El crecimiento óseo excesivo de la matriz ósea no mineralizada o la detención temprana del desarrollo cerebral pueden ser la causa de la fusión prematura de suturas y pueden conducir a anomalías morfológicas, fisiológicas y funcionales, como la craneosinostosis.^{2,3}

Las craneosinostosis generalmente inhiben el crecimiento del hueso que es perpendicular a la sutura afectada. Estas fusiones prematuras pueden afectar una sola sutura craneal o presentarse en patrones variados de combinaciones de cierre de múltiples suturas, puede ocurrir como parte de un síndrome o de forma aislada. Sin embargo, esta detención del crecimiento suele compensarse con el aumento del crecimiento de otros huesos del cráneo que no son vecinos del prematuro. Esto da como resultado una forma alterada del cráneo y rasgos faciales dismórficos que dependen de la participación de la sutura específica, en las craneosinostosis sindrómicas (CS) por lo general se ven afectadas múltiples suturas (Ley de Virchow).⁴

Los casos de craneosinostosis se dividen típicamente en grupos; sindrómicos y no sindrómicos, más del 70% de los pacientes han sido diagnosticados con craneosinostosis no sindrómica, aunque la herencia autosómica dominante es responsable de la mayoría de los casos sindrómicos.⁵

En casos sindrómicos, se puede observar otros hallazgos adicionales de craneosinostosis incluidas las anomalías de las extremidades, el corazón y el sistema nervioso central, así como también abarca una variedad de diagnósticos y mutaciones genéticas que afectan la bóveda craneal con anomalías en sitios anatómicos embriológicamente distintos.⁶

En general, se cree que los pacientes afectados por craneosinostosis sindrómica tienen compromiso de múltiples suturas con un potencial significativo de crecimiento cerebral restringido, aumento de la presión intracraneal (PIC) y dismorfias faciales en el contexto de un espectro de anomalías anatómicas adicionales, son más propensos también a tener expansión ventricular, hidrocefalia, espacio subaracnoideo expandido y hernia amigdalal cerebelosa en comparación con pacientes con sinostosis de sutura única esporádica.⁷

Se ha demostrado que la proteína *TWIST* tiene un papel fundamental en la regulación y diferenciación de las células mesenquimales suturales para formar el cráneo.⁸

La familia *FGF* tiene 23 miembros que se unen a receptores diferentes (*FGFR1* y *FGFR2*) para inducir respuestas celulares, mientras que la señalización de *FGFR1* regula la diferenciación osteogénica, la señalización de *FGFR2* dirige la proliferación de células madre. En la craneosinostosis síndrómica las mutaciones se encuentran principalmente en *FGFR2*. Es de suma importancia reconocer los tipos de craneosinostosis síndrómicas existentes, y sus características clínicas y moleculares para llegar a un diagnóstico óptimo y certero.^{9,10}

DESCRIPCIÓN DEL CASO

El hallazgo de craneosinostosis síndrómica, fue realizado al observar clínicamente las características craneofaciales de paciente de sexo femenino de 15 años, en una evaluación diagnóstica de ingreso a la Clínica Multidisciplinaria de Labio y Paladar Fisurado de la Universidad Católica de Cuenca, para consulta de tratamiento odontológico.

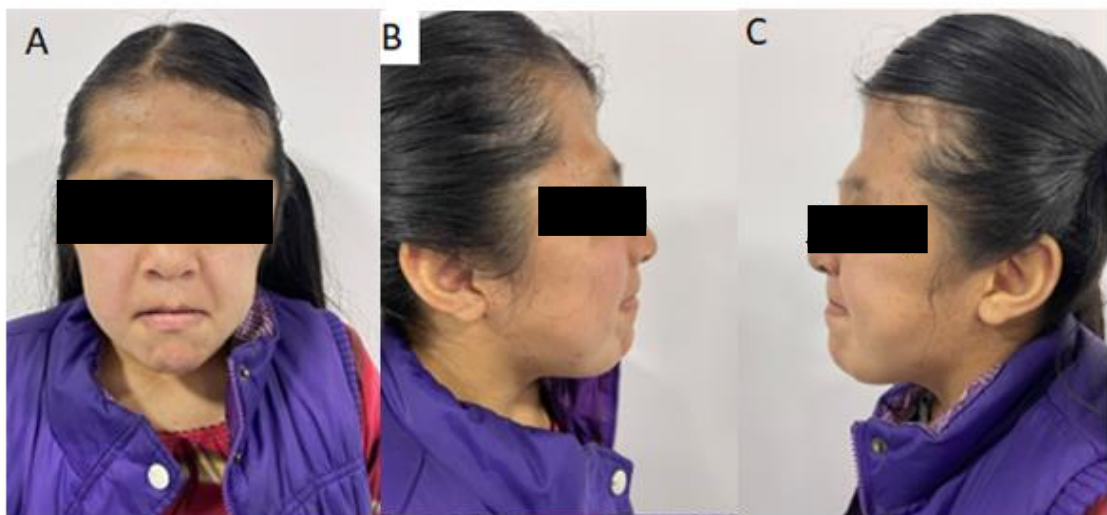


Imagen 1. Fotografías clínicas extraorales. (A). Vista frontal: Cráneo con oxicefalea, línea de implantación capilar alta regular, frontal amplio, arcos supraciliares hipoplásicos con escasa implantación capilar, fisuras palpebrales oblicuas dirigidas hacia abajo, ptosis palpebral izquierda, epicanto bilateral, hipertelorismo, poca implantación de pestañas y poca implantación en el tercio externo de las cejas, raíz nasal de baja implantación deprimida con un puente ancho con punta bulbosa con narinas antevertidas, filtrum largo grado 2, labio superior delgado, labio inferior grueso, comisuras labiales dirigidas hacia abajo e hipoplasia medio facial, forma facial cuadrada con asimetría facial. (B). Vista lateral izquierda: frontal alto, implantación baja de cabello, deficiencia anteroposterior de crecimiento maxilar y cuello corto. (C). Vista lateral derecha.

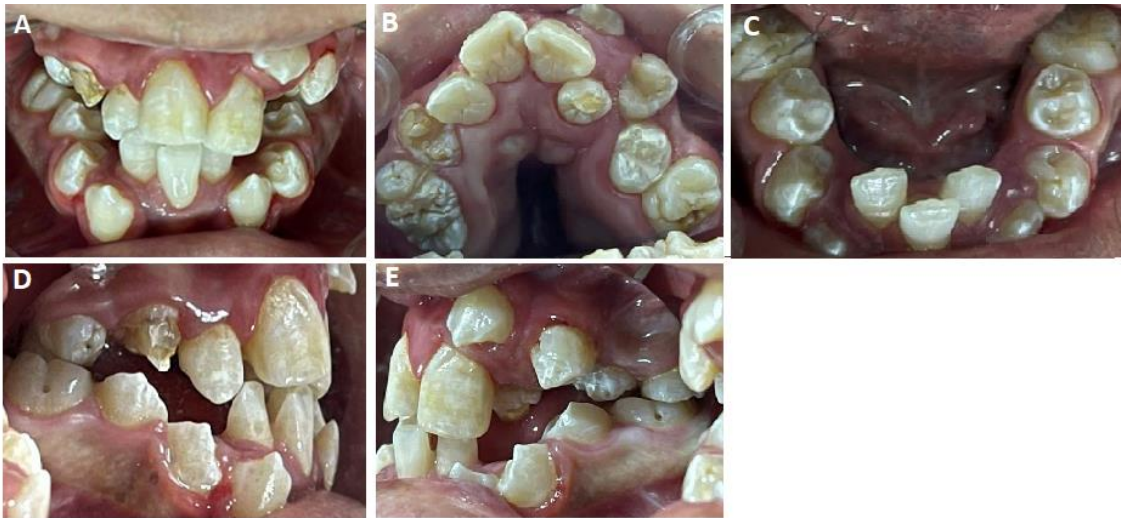


Imagen 2. Fotografías clínicas intraorales.

A: Vista en oclusión

B: Vista de la arcada superior

C: Vista de la arcada inferior

D: Vista oblicua derecha

E: Vista oblicua izquierda

Se observa defectos en el desarrollo del esmalte generalizados con tonalidades blanco, amarillo y marrón. Piezas dentales con amelogenesis imperfecta (Tipo III hipocalcificado), presenta enfermedad periodontal asociada a defectos de formación del esmalte, así como también apiñamiento dental en ambas arcadas. (D) Pieza 6,3 se encuentra en boca, debido a que está retenida. (E) Agenesia de la pieza 3.1. Lesiones cariosas con ICDAS 03 a nivel de molares. Presenta aparente retención de caninos.





Imagen 4. Estudios radiográfico y clínico de manos. Sindactilia compleja distal de huesos falángicos de ambas manos, hipoplasia de falanges distales de ambas manos con sindactilia cutánea.



Imagen 5. Estudios radiográfico y clínico de pies. (A). Sindactilia ósea compleja de los huesos falángicos distales de ambos pies, desviación lateral de todos los huesos falángicos proximales y distales. (B). Sindactilia cutánea compleja de los dedos de los pies e hipoplasia del primer dedo de ambos pies, los dedos se observan ensanchados.

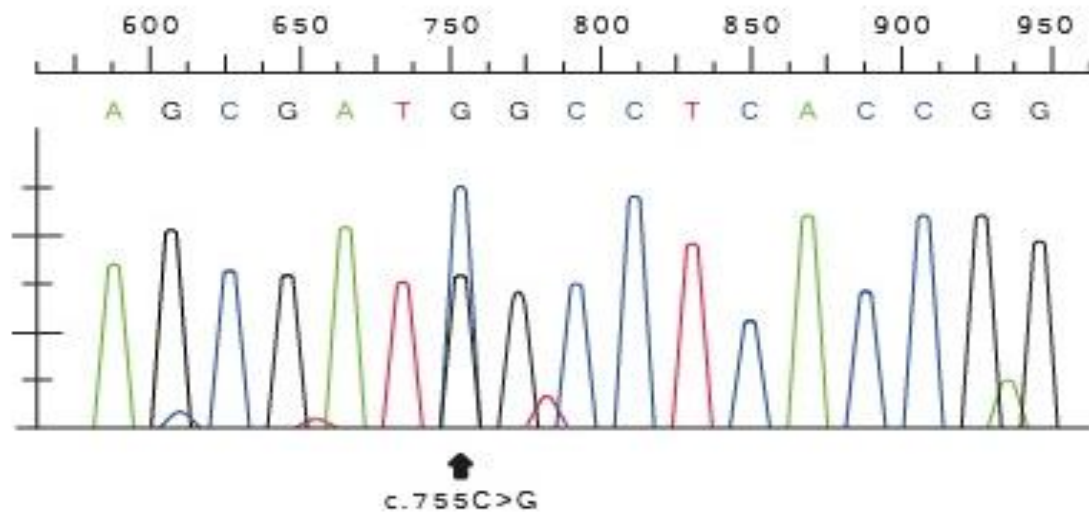
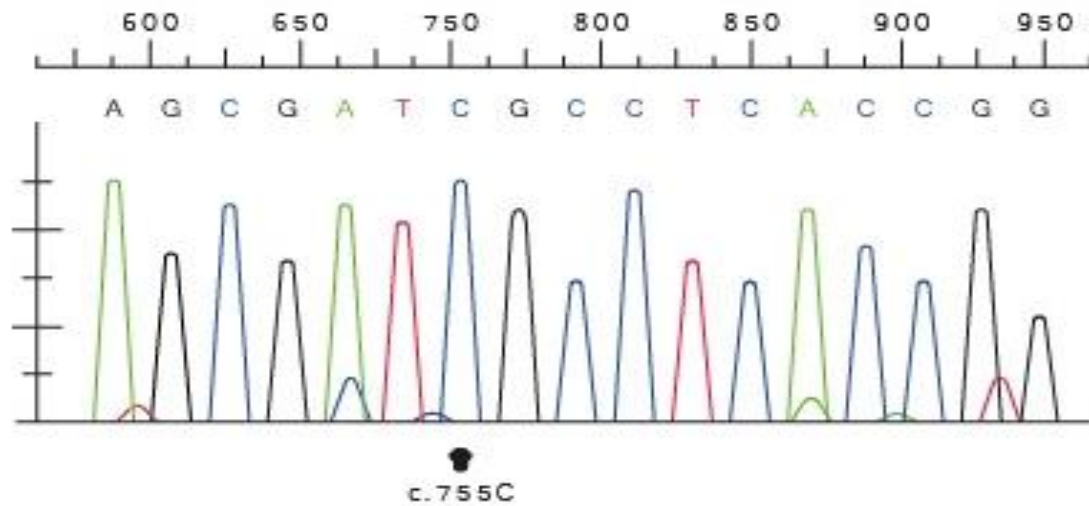


Imagen. 6. Confirmación molecular del estudio genético.

- Electroferograma con secuencia normal: secuencia normal del gen *FGFR2* en la posición 755 de c.DNA se observa la presencia de una citosina en estado homocigoto.
- Electroferograma de la secuencia de la paciente: presenta una variante heterocigota en la posición 755 del c.DNA, donde se visualiza una variante en la citosina antes mencionada por una guanina, lo cual determina un cambio a nivel de la proteína *FGFR2* (p. Ser252Trp).

DISCUSIÓN

La craneosinostosis síndrónica se define como un trastorno clínico genético asociado con la fusión de las suturas craneales, las cuales poseen un rol importante en la formación del esqueleto craneofacial, sin embargo, las alteraciones en cuanto a una fusión temprana de las mismas producen un desarrollo incompleto de la masa cerebral y de todo el conjunto maxilofacial, además que se describen alteraciones también en extremidades superiores e inferiores. En el presente reporte, se presenta el caso de un femenino de 15 años, a quien se le realiza diagnóstico clínico inicialmente de una craneosinostosis síndrónica y se corrobora mediante el diagnóstico genético molecular al encontrar una mutación en el receptor número dos del factor de crecimiento de los fibroblastos (*FGFR2*). En cuanto a las características clínicas observadas, además de la craneosinostosis síndrónica, se presenta sindactilia simétrica en pies y manos, alteraciones a nivel de la línea medio facial y antecedentes de retraso en el desarrollo psicomotor. Estas características se encuentran reportadas por Wang JC en su investigación, quien expone más de 180 síndromes asociados a la CS, siendo los cinco más comunes: el síndrome de Apert y el síndrome de Crouzon con alteración del *FGFR2*, síndrome de Pfeiffer con alteración en el *FGFR2* y *FGFR1*, síndrome de Muenke (*FGFR3*) y Saethre-Chotzen (*TWIST1*)¹. De igual manera, el estudio de Ko JM concuerda con que los genes *FGFR2*, *FGFR3*, *FGFR1*, son los principales causantes de los síndromes genéticos asociados con la craneosinostosis síndrónica, además de *TWIST1* y *EFNB1*⁷. Asimismo, la investigación de Celie et al., concuerda con el estudio bibliográfico realizado, puesto que establece que los principales síndromes asociados a CS tales como Apert, Crouzon, Pfeiffer y otros no solo afectan a las suturas, sino que además guardan relación con otros signos a nivel de extremidades superiores e inferiores como manos, pies, defectos a nivel esquelético y cardiaco, así como retraso en el neurodesarrollo¹¹. De igual manera, en el estudio de Abraham P, et al., se observa que dentro de las características principales de pacientes con CS se encuentran las anomalías en cuanto a tejidos que componen la cara y cráneo, así como una alteración en el crecimiento habitual de la cabeza debido al cierre prematuro de las suturas en donde se observa que fisiopatológicamente la principal vía de señalización afectada corresponde al factor de crecimiento de los fibroblastos¹⁵. Sin embargo, en el estudio de Yee ST, et al., se observa que, en la presentación clínica de CS, pueden identificarse escafocefalia anterior, plagiocefalia, trigonocefalia y braquicefalia, por lo cual se recomienda realizar pruebas genéticas específicas, que en el presente estudio fueron realizadas para llegar al diagnóstico reportado^{12, 16}. Es importante destacar que en estudios realizados por Mundhofir EP, et al., y Lumaka A, et al., en Indonesia y el Congo respectivamente ya se han reportan casos similares al presente, en los que se hizo un diagnóstico clínico y molecular de pacientes con síndrome de Apert^{17,18}, y se encontró la misma variante genética identificada en nuestra paciente con craneosinostosis síndrónica, confirmando de esta manera la correlación genotipo-fenotipo del síndrome de Apert con una variante genética en el gen *FGFR2*.

Todos los estudios anteriormente citados manifiestan que el diagnóstico definitivo de una craneosinostosis síndrónica se encuentra asociado a las pruebas genéticas dirigidas

específicamente a *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3* e inclusive *TWIST1*¹³. Sin embargo, el estudio de Goldstein et al., establece que, dentro de los principales hallazgos identificados en pacientes con CS también se encuentran hidrocefalia, hernia en la amígdala cerebelosa, alteraciones renales, así como alteraciones del esqueleto axial¹⁴.

Por todo lo expuesto, en la actualidad es importante tener siempre estudios de diagnóstico clínico y que el mismo sea corroborado mediante el estudio genético ya que este tipo de patologías son similares unas con otras y en ocasiones no se puede llegar a un diagnóstico definitivo. Es importante mencionar que años atrás no se contaba con la facilidad de la realización de estudios moleculares y pruebas genéticas que hoy tenemos, por lo mismo es mucho más sencillo llegar a un diagnóstico definitivo.

CONCLUSIONES

El reporte del presente caso ha permitido identificar el diagnóstico clínico y molecular de una paciente de sexo femenino de 15 años de edad, mediante estudios clínicos, radiográficos y genéticos, concluyendo con la presencia de una variante genética en estado heterocigoto en la posición 755 del c.DNA en el gen *FGFR2*, donde se visualiza un cambio de una citosina por una guanina (c.755C>G), lo cual determina un cambio a nivel de la proteína FGFR2. Sin embargo, se debe considerar que en la literatura no se encuentran investigaciones similares que se haya reportado esta variante genética en el Ecuador ni países de Sudamérica, por lo que el presente estudio es relevante, novedoso y aporta al conocimiento propiciando el inicio de nuevas investigaciones en el futuro que permitirán desarrollar protocolos adecuados en el manejo de pacientes tanto con craneosinostosis síndrómica como pacientes con síndrome de Apert, como en este caso.

Debido a la importancia de las manifestaciones reportadas se recomienda considerar que el tratamiento sea siempre de tipo multidisciplinario (neurología, neurocirugía, cardiología, cirugía plástica, cirugía maxilofacial, odontopediatría, genética, traumatología, nefrología, psicología, entre otros); no solamente para esta paciente sino para casos similares y se sugiere que si se observa la posibilidad de presencia de una CS generalmente congénita, se desarrollen de manera dirigida estudios clínicos, radiológicos y también análisis moleculares que permitan diagnosticar la presencia de la craneosinostosis síndrómica y poder llegar al diagnóstico específico como es el caso se pudo llegar al síndrome de Apert, para mediante tratamientos tempranos, adecuados y oportunos se alcance un desarrollo cerebral normal en el paciente, proporcionando suficiente espacio dentro del cráneo y una mejor apariencia estética.

Además, es importante destacar que los casos similares se reportan en países como Indonesia y el Congo que geográficamente se encuentran ubicados en continentes distantes al Ecuador lo que podría suponer que en alguna etapa de la historia pudo haber existido migración de personas con estas mismas características genéticas, por lo mismo se podría estar hablando de un efecto fundador en mencionados países.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wang JC, Nagy L, Demke JC. Syndromic Craniosynostosis. *Facial Plast Surg Clin North Am* [Internet]. 2016;24(4):531-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsc.2016.06.008>
2. Sawh-Martinez R, Steinbacher DM. Syndromic Craniosynostosis. *Clin Plast Surg* [Internet]. 2019;46(2):141-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2018.11.009>
3. Dicus Brookes C, Golden BA, Turvey TA. Craniosynostosis syndromes. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2014;22(2):103-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cxom.2014.04.001>
4. Wilkie AOM, Johnson D, Wall SA. Clinical genetics of craniosynostosis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(6):622-8.
5. Yilmaz E, Mihci E, Nur B, Alper ÖM, Taçoy Ş. Recent Advances in Craniosynostosis. *Pediatr Neurol*. 2019;99:7-15.
6. Lattanzi W, Barba M, Di Pietro L, Boyadjiev SA. Genetic advances in craniosynostosis. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(5):1406-29.
7. Ko JM. Genetic syndromes associated with craniosynostosis. *J Korean Neurosurg Soc*. 2016;59(3):187-91.
8. Cammarata-scalisi F. *Journal of International Dental and Medical Research* ISSN 1309-100X <http://www.ektodermaldisplazi.com/journal.htm> Syndromic Craniosynostosis: A Review Francisco Cammarata-Scalisi, and et al. 2016;262-6.
9. Kutkowska-Kaźmierczak A, Gos M, Obersztyn E. Craniosynostosis as a clinical and diagnostic problem: molecular pathology and genetic counseling. *J Appl Genet*. 2018;59(2):133-47.
10. Azoulay-avinoam S, Bruun R, Maclaine J, Allareddy V. An Overview of Craniosynostosis C r a n i o f a c i a l S y n d r o m e s f o r Combined Orthodontic and Surgical Management. 2020;2115.
11. Celie KB, Yuan M, Hoffman C, O'Connor A, Bogue J, Imahiyerobo T. Surgical Management of Complex Syndromic Craniosynostosis: Experience with a Rare Genetic Variant. *J Craniofac Surg*. 2020;31(1):294-9.
12. Huertas Tacchino E, La Serna-Infantes J, Alvarado Merino R, Ingar Pinedo J, Castillo Urquiaga W, Zárata Girao M, et al. Síndrome de Pfeiffer tipo 2: diagnóstico prenatal. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2019;65(3):361-6.

13. Abulezz TA, Allam KA, Wan DC, Lee JC, Kawamoto HK. Saethre-chotzen syndrome: A report of 7 patients and review of the literature. *Ann Plast Surg.* 2020;85(3):251-5.
14. Goldstein JA, Paliga JT, Taylor JA, et al. Complications in 54 frontofacial distraction procedures in patients with syndromic craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2015;26:124–8.
15. Abraham P, Brandel MG, Dalle Ore CL, et al. Predictors of postoperative complications of craniosynostosis repair in the national inpatient sample. *Ann Plast Surg* 2018;80:S261–6.
16. Yee ST, Fearon JA, Gosain AK, et al. Classification and management of metopic craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 2015; 26:1812–7.
17. Faradz SMH, Mundhofir FEP, Sistermans EA, Hamel BCJ. P.Ser252Trp and p.Pro253Arg mutations in FGFR2 gene causing apert syndrome: The first clinical and molecular report of Indonesian patients. *Singapore Med J.* 2013;54(3).
18. Lumaka A, Mubungu G, Mukaba P, Mutantu P, Luyeye G, Corveleyn A, et al. A novel heterozygous mutation of three consecutive nucleotides causing Apert syndrome in a Congolese family. *Eur J Med Genet [Internet].* 2014;57(4):169-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.01.004>