



Síndrome de Apert: Estrategias y Tratamientos Dermatológicos en Niños.

Skrystel Kimberly Marín Galarza ¹, Evelyn Yelena Ochoa Mora ², Joel Elias Chiriboga Quinto ³, César Augusto Páez Valverde ⁴, José Adolfo González Uzho ⁵



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p130-139>

Artigo recebido em 12 de Outubro e publicado em 02 de Dezembro

ARTICULO DE REVISIÓN

RESUMEN

Introducción: La condición genética conocida como Síndrome de Apert se distingue por la fusión precoz de los huesos del cráneo y las deformidades en las extremidades. El índice de prevalencia se sitúa en 1 entre cada 65,000 a 160,000 nacimientos. La mutación en el gen FGFR2 incide en el desarrollo óseo y dermatológico, ocasionando complicaciones dermatológicas de relevancia, tales como acné severo y cicatrización insuficiente. **Objetivo:** El propósito de este artículo es examinar las estrategias y tratamientos dermatológicos aplicados a niños que padecen este síndrome. **Métodos:** La metodología empleada implicó un análisis meticuloso de la literatura médica en bases de datos como PubMed y Scopus, seleccionando investigaciones pertinentes en idiomas inglés y español. Se llevaron a cabo evaluaciones de estrategias diagnósticas y terapéuticas, identificando una diversidad de manifestaciones dermatológicas y complicaciones asociadas. **Resultados y discusión:** Los hallazgos indican que el diagnóstico se fundamenta en la valoración clínica y la realización de pruebas genéticas. La administración debe adoptar un enfoque multidisciplinario, incorporando intervenciones quirúrgicas en etapas tempranas para prevenir complicaciones cerebrales. Las manifestaciones dermatológicas como el acné severo demandan intervención terapéutica especializada con retinoides administración oral. **Conclusión:** Se enfatiza la importancia de implementar diagnósticos precoces y abordajes multidisciplinarios. A pesar de los progresos logrados en los tratamientos, se requiere una mayor indagación para elaborar protocolos estandarizados que potencien la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Síndrome de Apert, Craniosinostosis, Tratamientos dermatológicos, Acné severo, Complicaciones, niños.



Apert Syndrome: Dermatological Strategies and Treatments in Children.

ABSTRACT

Introduction: The genetic condition known as Apert Syndrome is distinguished by early fusion of the bones of the skull and deformities in the extremities. The prevalence rate stands at 1 in every 65,000 to 160,000 births. The mutation in the FGFR2 gene affects bone and dermatological development, causing relevant dermatological complications, such as severe acne and insufficient healing. **Objective:** The purpose of this article is to examine the dermatological strategies and treatments applied to children suffering from this syndrome. **Methods:** The methodology used involved a meticulous analysis of medical literature in databases such as PubMed and Scopus, selecting relevant research in English and Spanish languages. Evaluations of diagnostic and therapeutic strategies were carried out, identifying a diversity of dermatological manifestations and associated complications. **Results and discussion:** The findings indicate that the diagnosis is based on clinical assessment and genetic testing. Management should adopt a multidisciplinary approach, incorporating surgical interventions in early stages to prevent brain complications. Dermatological manifestations such as severe acne demand specialized therapeutic intervention with oral retinoids. **Conclusion:** The importance of implementing early diagnoses and multidisciplinary approaches is emphasized. Despite the progress made in treatments, more research is required to develop standardized protocols that enhance the quality of life of patients.

Keywords: Apert syndrome, Craniosynostosis, Dermatological treatments, Severe acne, Complications, children.

Instituição afiliada: Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0000-7640-5889>¹, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0005-0170-635X>², Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0002-7582-0946>³, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0000-0003-2593-3707>⁴, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0005-8662-4993>⁵.

Autor correspondente: Skrystel Kimberly Marín Galarza skmaring@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUCCIÓN.

El Síndrome de Apert (SA) es una condición genética extraordinaria que se caracteriza por la fusión temprana de los huesos del cráneo junto con deformidades en las manos y pies. Esta afección pertenece al grupo estructural craneal sindrómico, siendo relativamente rara ya que su prevalencia varía entre 1 de cada 65,000 a 160,000 nacimientos según distintos informes científicos(1,2) . En general, esta mutación surge en el gen receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos FGFR2 generando contratiempos para el avance óseo normal así también cutáneo (3,4) .

Los pacientes con SA pueden experimentar diversas complicaciones en su piel, desde una perspectiva dermatológica(5). Entre ellas se encuentran el acné grave, recurrentes infecciones cutáneas y dificultades en el proceso de cicatrización (2). Estas manifestaciones no solo impactan la calidad de vida del paciente, sino que también suponen desafíos terapéuticos significativos - particularmente para los niños.

El objetivo de este artículo es revisar y analizar las estrategias y tratamientos dermatológicos disponibles para niños con SA, teniendo en cuenta los avances en investigación y ensayos clínicos . A través de una evaluación crítica de la literatura, se pretende brindar una visión integral sobre las mejores prácticas. así como posibles direcciones futuras en el tratamiento dermatológico de estos pacientes. Este enfoque apunta no sólo a sintetizar el conocimiento actual sino también a identificar áreas que necesitan mayor investigación.

METODOLOGIA.

Para llevar a cabo esta revisión de la literatura sobre "Síndrome de Apert: Estrategias y tratamientos dermatológicos en niños", se implementó un proceso detallado y estructurado para asegurar la integridad y relevancia de la información recopilada. El proceso comenzó con una búsqueda exhaustiva en bases de datos médicas especializadas, incluidas PubMed, Scopus y Web of Science. Se utilizaron términos de búsqueda específicos relacionados con el síndrome de Apert, tratamientos dermatológicos y estrategias pediátricas. Criterios de inclusión se centraron en artículos científicos publicados en inglés o español para obtener información relevante actualizada sobre este tema.

Luego de recolectar la información correspondiente, se realizó una rigurosa selección y

evaluación detallada de cada artículo en función de su relevancia y contribución al tema principal del estudio. Se realizó un análisis crítico de los datos para evaluar adecuadamente la calidad informativa; comparar resultados y conclusiones obtenidas por diferentes investigaciones, asegurando así que tengan consistencia respaldada por evidencia sólida.

Luego, la información se estructuró en temas relevantes, como las manifestaciones dermatológicas del SA, los tratamientos disponibles para esta condición y su efectividad y seguridad en la población pediátrica. También se abordaron los desafíos y limitaciones que surgen al tratar esta enfermedad junto con las futuras direcciones de investigación a seguir. Este método permitió conocer de manera integral el estado actual de las estrategias terapéuticas dermatológicas específicamente enfocadas a los niños afectados por el SA; destacando áreas críticas clave donde deberían centrarse los estudios futuros.

RESULTADOS.

El SA se caracteriza por la fusión prematura de las suturas craneales (craneosinostosis), lo que resulta en malformaciones en el cráneo, el rostro y las extremidades superiores(2,4). Se identificaron diversas estrategias de gestión y tratamiento dermatológico que abordan las complicaciones multifacéticas de esta afección.

Diagnóstico y Evaluación.

El diagnóstico del SA se lleva a cabo primordialmente mediante la evaluación clínica, respaldada por la historia familiar y los hallazgos físicos distintivos. En situaciones donde la manifestación clínica no es precisa, o no se cuenta con historial familiar, se recurre a técnicas de imagenología avanzada, tales como la resonancia magnética por resonancia magnética (MRI) y la tomografía computarizada (CT), la reducción de los puentes óseos(3,6). Estas metodologías también resultan beneficiosas para la detección de complicaciones asociadas, tales como el incremento de la presión intracraneal.

Adicionalmente, se ha subrayado la relevancia de las pruebas genéticas y moleculares en situaciones de diagnóstico impreciso o con rasgos atípicos. Se ha identificado la mutación del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) como la causa primordial de diversos síndromes de craneosinostosis, incluyendo el SA (4). Las evaluaciones genéticas prenatales, tales como la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriónicas, tienen la capacidad de corroborar el diagnóstico previo al nacimiento(4,7,8). Sin embargo, la implementación de técnicas de imagenología más seguras podría eventualmente sustituir estos procedimientos de mayor riesgo



en la mayoría de los casos.

Manejo y tratamiento.

La gestión del SA demanda un enfoque multidisciplinario que englobe a pediatras, neurocirujanos, cirujanos plásticos, cirujanos craneofaciales, oftalmólogos y profesionales dentales. La intervención quirúrgica precoz, idealmente antes del primer año de vida, es fundamental para prevenir la obstrucción total de las suturas coronales y salvaguardar el desarrollo cerebral(3). A pesar de la ausencia de un protocolo estándar para el tratamiento de la sindactilia (fusión de los dedos), se ha constatado que la realización de múltiples intervenciones quirúrgicas tiende a ser indispensable conforme el niño crece.

Un monitoreo prolongado resulta imprescindible para mitigar el riesgo de complicaciones asociadas con la craneosinostosis, tales como el estrabismo, la apnea del sueño y una presión intracraneal elevada(1,2,4,6). Pese a la corrección quirúrgica de las anomalías craneofaciales, un estudio retrospectivo llevado a cabo en Australia indicó que el 54% de los pacientes experimentaron una pérdida de visión en al menos un ojo como resultado de la ambliopía que se desarrolló tras la intervención craneofacial(5). La incidencia de atrofia óptica fue relativamente baja, probablemente atribuible a la adopción generalizada de la cirugía craneofacial en etapas tempranas. El estrabismo es altamente prevalente, manifestándose en dos tercios de los pacientes, y la pérdida auditiva severa a profunda es más frecuente en las craneosinostosis sindrómicas en comparación con las no sindrómicas.

Manifestaciones dermatológicas.

El SA se caracteriza por manifestaciones dermatológicas notables, especialmente el acné(5,9,10). El acné comúnmente se manifiesta entre los 9 y 12 años de edad y puede manifestarse de manera severa, inflamatoria o comedonal, afectando áreas habituales como la cara, el pecho y la espalda, así como áreas atípicas como los brazos, antebrazos, glúteos y muslos(5).

Un rasgo distintivo en los pacientes diagnosticados con SA es la manifestación de acné severo, que incide en más del 80% de la población adolescente(6,11,12). Este acné se manifiesta desde la infancia y perdura durante la adolescencia, demostrando resistencia a los tratamientos tradicionales(11,12). La hiperplasia sebácea y la hiperactividad de las glándulas sebáceas contribuyen a la gravedad del acné en estos pacientes, con casos graves demandan la administración de retinoides orales(1,9)



Estos casos presentan resistencia al tratamiento convencional, y se ha documentado la eficacia de la isotretinoína en dosis de 1-2 mg/kg/día, atribuible a su habilidad para inhibir la señalización del factor de formación de calcio (FGFR2)(13,14). No obstante, el tratamiento con isotretinoína no se encuentra libre de riesgos, incluyendo la hiperostosis y el pseudotumor cerebral, lo que requiere una evaluación meticulosa del beneficio-riesgo.

Complicaciones y Seguimiento.

El manejo de las complicaciones secundarias del SA resulta esencial para optimizar la calidad de vida de los pacientes afectados. La intervención quirúrgica temprana de la craneosinostosis tiene el potencial de inhibir el incremento de la presión intracraneal, lo cual podría prevenir el papiledema y el deterioro cognitivo(15). La valoración regular de la circunferencia craneal y la longitud de la fontanela, junto con la evaluación de la presión intracraneal en cada consulta durante la infancia y la niñez temprana, constituyen medidas de monitorización esenciales(1). Adicionalmente, se sugiere una evaluación periódica realizada por un equipo craneofacial durante los periodos de infancia, niñez y adolescencia.

Los individuos diagnosticados con SA deben abstenerse de participar en determinados deportes de contacto y actividades que requieran hiperflexión o extensión del cuello, particularmente en aquellos con anomalías de la columna cervical. Es imperativo eludir las circunstancias que potencien la pérdida auditiva y adoptar precaución con la utilización prolongada de dispositivos CPAP/BiPAP para el tratamiento de la apnea del sueño.

DISCUSIÓN.

La gestión y tratamiento del SA constituye un desafío intrincado debido a la diversidad de manifestaciones clínicas y complicaciones que la enfermedad presenta. En el transcurso de los hallazgos, se ha subrayado la relevancia de un enfoque multidisciplinario y de un diagnóstico precoz, elementos fundamentales para optimizar la calidad de vida de los pacientes.

Inicialmente, la identificación precoz del SA, respaldada por pruebas de imagenología avanzadas y genéticas, es fundamental para la identificación precisa del SA (3,4,6). La aplicación de imágenes por resonancia magnética y tomografía computarizada para la detección de anomalías esqueléticas y complicaciones como el incremento de la presión intracraneal ofrece un marco valioso para la planificación de intervenciones tempranas(3). No obstante, si bien las pruebas genéticas proporcionan una confirmación inequívoca, se está observando una tendencia creciente hacia la adopción de técnicas de imagenología más seguras, lo que podría reducir la

dependencia de procedimientos invasivos como la amniocentesis (4,7,8).

La intervención quirúrgica precoz, idealmente antes del primer año de vida, ha evidenciado su importancia para prevenir la obstrucción total de las suturas coronarias y preservar el desarrollo cerebral(15). No obstante, la ausencia de protocolos estándar para el manejo de la sindactilia y otras complicaciones constituye un campo que demanda una investigación más exhaustiva. Pese a la evidencia anecdótica que indica ventajas con intervenciones quirúrgicas tempranas, la falta de ensayos controlados y aleatorizados pone de manifiesto una discrepancia notable en la literatura (3).

Las complicaciones prolongadas del SA, tales como el estrabismo, la apnea del sueño y una elevada presión intracraneal, demandan un monitoreo constante para prevenir resultados adversos (1,2,4,6). Pese a las intervenciones quirúrgicas, las investigaciones han evidenciado que un porcentaje considerable de pacientes continúa experimentando pérdida de visión debido a la ambliopía postoperatoria, lo que enfatiza la necesidad de un monitoreo visual periódico(5). Adicionalmente, la incidencia de estrabismo y pérdida auditiva severa en estos pacientes señala que la intervención quirúrgica no aborda de manera integral todas las dificultades derivadas del síndrome (1,2,4–6).

Respecto a las manifestaciones cutáneas, el acné severo vinculado al SA representa una complicación notable que impacta de manera significativa en la calidad de vida de los pacientes (5,9,10). Este acné, que se manifiesta desde edades tempranas y perdura durante la adolescencia, demuestra resistencia a los tratamientos convencionales, lo que añade una complejidad adicional en la gestión dermatológica(11,12). La administración de isotretinoína ha evidenciado su eficacia, sin embargo, no está libre de riesgos potenciales, tales como la hiperostosis y el pseudotumor cerebral, lo que requiere una evaluación meticulosa previo al inicio del tratamiento(13,14).

Las manifestaciones dermatológicas enfatizan el carácter sistémico del SA, en el que las afecciones dermatológicas se vinculan con las anomalías genéticas subyacentes, particularmente las mutaciones en el FGFR2(4,8). La intervención terapéutica efectiva del acné en estos pacientes no solo optimiza su apariencia física, sino que también disminuye la carga psicológica y emocional vinculada a esta patología visible y persistente (5,11,12).

CONCLUSIÓN.

El SA presenta múltiples desafíos médicos y quirúrgicos que demandan un enfoque



multidisciplinario para optimizar la calidad de vida de los pacientes. La identificación precoz y el uso de técnicas avanzadas de imagenología y genética son esenciales para el diagnóstico temprano, permitiendo intervenciones quirúrgicas oportunas que prevengan la obstrucción de las suturas coronarias y apoyen el desarrollo cerebral. Sin embargo, la ausencia de protocolos estándar para la gestión de complicaciones como la sindactilia y el acné severo resalta la necesidad de investigaciones más exhaustivas y estudios controlados.

Las complicaciones dermatológicas, especialmente el acné severo, representan un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y requieren tratamiento con retinoides orales, aunque no estén exentos de riesgos. Además, la monitorización continua de la presión intracraneal y el desarrollo cognitivo son cruciales para prevenir consecuencias adversas a largo plazo. Los cuidados adicionales, como evitar deportes de contacto, son necesarios para minimizar el riesgo de complicaciones adicionales.

Finalmente, a pesar de los avances en el manejo del SA, existen áreas que requieren más investigación, incluyendo la eficacia de diferentes estrategias terapéuticas y el desarrollo de protocolos estandarizados que puedan guiar a los profesionales médicos para ofrecer el mejor cuidado posible a estos pacientes.

REFERENCIAS.

1. Conrady CD, Patel BC, Sharma S. Apert Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518993/>
2. Wenger TL, Hing AV, Evans KN. Apert Syndrome. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541728/>
3. Twigg SRF, Wilkie AOM. A Genetic-Pathophysiological Framework for Craniosynostosis. *Am J Hum Genet* [Internet]. 3 de septiembre de 2015;97(3):359-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564941/>
4. Kunwar F, Tewari S, Bakshi SR. Apert syndrome with S252W FGFR2 mutation and characterization using Phenomizer: An Indian case report. *J Oral Biol Craniofac Res* [Internet]. 2017;7(1):67-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5343159/>
5. Kamra N, Tuknayat A. Apert syndrome: A dermatologist's perspective. *CosmoDerma* [Internet]. 16 de diciembre de 2021;1. Disponible en: <https://cosmoderma.org/apert-syndrome-a-dermatologists-perspective/>



6. Yaghoobi R, Bagherani N, Tajalli M, Paziari N. Apert syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 1 de noviembre de 2010;76:724. Disponible en: <https://ijdvl.com/apert-syndrome/>
7. Das S, Munshi A. Research advances in Apert syndrome. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* [Internet]. 1 de septiembre de 2018;8(3):194-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212426817300209>
8. Wenger T, Miller D, Evans K. FGFR Craniosynostosis Syndromes Overview. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., editores. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1455/>
9. Chirino CN, Schwartz RJ. Lesiones dermatológicas del síndrome de Apert: A propósito de un caso clínico. *Revista argentina de dermatología* [Internet]. marzo de 2010;91(1):00-00. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1851-300X2010000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Plewig G, Melnik B, Chen W. Acne-Associated Syndromes. En: Plewig G, Melnik B, Chen W, editores. *Plewig and Kligman's Acne and Rosacea* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 411-53. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-49274-2_10
11. Benjamin LT, Trowers AB, Schachner LA. Successful acne management in Apert syndrome twins. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(6):561-5.
12. Baroud S, Wu J, Zouboulis CC. Acne Syndromes and Mosaicism. *Biomedicines* [Internet]. noviembre de 2021;9(11):1735. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/11/1735>
13. Gilaberte M, Puig L, Alomar A. Isotretinoin treatment of acne in a patient with Apert syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(5):443-6.
14. Parker TL, Roth JG, Esterly NB. Isotretinoin for acne in Apert syndrome. *Pediatr Dermatol*. septiembre de 1992;9(3):298-300.