

SÍNDROME DE APERT. APROXIMACIÓN AL FENOTIPO COGNITIVO CONDUCTUAL.

Pérez Martínez, S.⁽¹⁾⁽³⁾ Maestú Unturbe, F.⁽¹⁾ Arráez Aybar, L.⁽²⁾

1. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Psicología. Dpto. Psicología Básica II (Procesos Cognitivos).
2. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Dpto. Anatomía y Embriología II.
3. Asociación Nacional Síndrome de Apert.

El Síndrome de Apert es uno de los 6.000 síndromes de origen genético conocido, descrito inicialmente en 1894 por Wheaton y en 1906 por el médico francés E. Apert (1) (2), clasificado como una anomalía craneofacial, *Acrocefalosindactilia Tipo I* (tipo más severo de las acrocefalosindactilias). (3)

Esta causado por una mutación del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroplastos, que cambia, en la proteína codificada por este gen, un aminoácido por otro (serina por tiptófano, serina por falalanina o prolina por arginina). (4)

Es una malformación espontánea, de transmisión autonómica dominante, y en su mayoría se trata de *mutaciones de novo*.

Otras mutaciones de este mismo gen dan lugar a los Síndromes de Crouzon, Pfeiffer y Saethe-Chozen, que comparten la craneosinostosis como malformación más característica, acrocefalosindactilia tipo V y tipo III respectivamente.

La frecuencia de aparición es de 1,6 por 100.000 nacimientos, con una tasa de mutación del orden de $7,8 \times 10^{-6}$ por gen por generación (5) (2), si bien, se han encontrado frecuencia de nacimiento menor, 0,99 por 100.000 nacimientos y una tasa de mutación mayor de $5,6 \times 10^{-5}$ (6).

Se caracteriza por una fusión prematura bilateral de la sutura coronal, fusión de la bóveda craneana anterior y las suturas mediofaciales, hipoplasia del tercio medio de la cara, y extremidades con sindactilia compleja simétrica en pies y manos, generalmente con un pulgar corto y desviado radialmente con una falange delta proximal, fusión completa de las falanges del 2º, 3º y 4º espacio.

Funcionalmente, los problemas derivados son, en general: Crecimiento cerebral limitado por el número y localización de las suturas craneales. Presión Intracraneal. En ocasiones aparece atrofia óptica pudiendo llegar a la ceguera, cataratas, estrabismo divergente. Pérdida de audición moderada, hipoacusia de conducción. Retraso mental secundario a la presión intracraneal temprana, en la mayoría de los afectados retraso mental límite o moderado, existiendo casos de retraso profundo y

severo o de inteligencia conservada, algunos datos aportados por autores nos informan sobre un 48% de inteligencia normal o límite, 31% retraso medio, 14% moderado y 7% severo (7). En ocasiones se ha encontrado alteraciones neuroanatómicas, como por ejemplo malformaciones del cuerpo calloso y ventrículos. (8) (9) (10)

El estudio del fenotipo conductual, forma distintiva de comportarse y procesar la información de las personas que presentan un determinado trastorno genético, resulta ser un instrumento de utilidad diagnóstica así como de interés pronóstico.

Algunos autores describen como la calidad de vida ambiental como un factor destacable en el desarrollo funcional del afectado (11), por lo que conocer las características físicas, neuropsicológicas y sociales de los afectados y la relación entre ellas, es indispensable para poder ofrecer programas de intervención socio-psico-sanitarios adecuados a lo largo de toda su vida y detectar perfiles mal adaptativos de integración en la sociedad.

Sin embargo los estudios de carácter neuropsicológico con los que contamos en el momento actual referente al Síndrome de Apert son escasos y debido a la baja frecuencia del síndrome las muestras de los mismos son muy reducidas, presentando en todos ellos una gran variabilidad en el rendimiento cognitivo evaluado, en su gran mayoría, a través de pruebas de inteligencia que evalúan de manera conjunta aspectos verbales y no verbales (12) (13) (14) (15). Si como indicábamos anteriormente Adriano Yacubian-Fernandes informa sobre la calidad de vida ambiental como variable relacionada con el desarrollo funcional del afectado, Renier D (16) aporta datos sobre la importancia de la cirugía temprana. Da Costa (17) describe el uso de pruebas neuropsicológicas propiamente dichas para la exploración de dichos pacientes pero su muestra es de dos individuos y no permite la generalización de los datos. Patton (/) utiliza una muestra más amplia pero poco homogénea en cuanto a las características clínicas de los individuos y en ocasiones variando las pruebas de exploración no haciendo los datos comparables y haciendo imposible la realización de un perfil cognitivo. Además no existe ningún estudio realizado en población española a este respecto.

Concluimos afirmando que los datos referentes al perfil cognitivo y conductual son escasos y muy variables, lo que no nos permite extrapolar resultados concluyentes a la población española.

Destacamos la necesidad de ampliar la investigación sobre estos aspectos, ya que como ocurre de manera generalizada con las enfermedades de baja frecuencia,

además del diagnóstico temprano y acceso al tratamiento e información adecuado, el impulso a la investigación se perfila como una de las necesidades de dichas patologías.

BIBLIOGRAFÍA.

(1) Apert ME. *De l'acrocephalosyndactylie*. Bull Mem Soc Med Hop. Paris, 1906. 23:1310-1330

(2) Martínez Frías, M.L. *Aspectos Clínicos y Epidemiológicos de los Síndromes de Apert y Crouzon en España*. Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología. Serie V. nº 2, 44-50. 2003.

(3) Sylvia Maria Ciasca, Ana Paula Araujo, Adriana Nobre de Paula Simao, Simone Aparecida Capellini, Paula Scalla Chiaratti, Edwaldo Eduardo Camargo, Allan de Oliveira Santos, Elba Cristina Sá de Camargo. Neuropsychological and Phonological Evaluation in the Apert's Syndrome. Arq Neuropsiquiatr 2001; 59(2B):342-346.

(4) Lajeurine E, Cameron R, El Ghouzzi V, de Parseval N, Journeau P, Gonzales M, Delezoide AL, Bonaventure J, Le Ferrer M, Renier D. Clinical Variability in Patients UIT Apert's Syndrome. J Neurosurg. 1999 Mar; 90(3):443-7.

(5) Cohen, M.M. Jr. Kreiborg, S. Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, Roeper P, Martínez-Frías ML, *Birth prevalence study of the Apert syndrome*. Am J Med Genet 42:655-659. 1992.

(6) Creizel AE, Elek C, Susanszky E. *Birth prevalence study of Apert syndrome*. (Letter) Am J Med Genet 1993.345:392

(7) Patton MA, Goodship J, Hayward R, Lansdown R. Intellectual Development in Apert's Syndrome: a long term follow up of 29 Patients. J Med Genet. 1988 Mar;25(3):164-7.

(8) Cohen MM Jr, Kreiborg S. The Central nervous system in the Apert syndrome. Am J Med Genet 1990. Jan;35(1):36-45.

- (9) Cohen MM Jr, Kreiborg S. Agenesis of the corpus callosum. Its associated anomalies and syndromes with special reference to the Apert syndrome. *Neurosurg Clin N Am*. 1991 Jul;2(3):565-8.
- (10) Yacubian-Fernandes A, Palhares A, Giglio A, Gabarra RC, Zanini S, Portela L, Plese JP. Apert Síndrome: análisis of associated brain malformations and conformational changes determined by surgical treatment. *J Neuroradiol*. 2004 Mar;31(2):116-22
- (11) Yacubian-Fernandes A, Palhares A, Giglio A, Gabarra RC, Zanini S, Portela L. et al. *Apert Síndrome: Factors envolved in the cognitive development*. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63(4):963-968
- (12) Sarimski, K. *Cognitive functioning of young children with Apert's syndrome*. *Genet Couns*. 1997;8(4):317-22
- (13) Annette C. Da Costa. Et al. *Neuropsychological Diversity in Apert Síndrome. A Comparison of Cognitive Profiles*. *Annals of Plastic Surgery*. Vol.54, No 4, April 2005.
- (14) Sylvia Maria Ciasca et al. *Neuropsychological and phonological evaluation in the Apert's syndrome*. *Arq. Neuropsiquiatr*. 2001;59(2-B):342-346.
- (15) Shipster C, Hearst D, Dockrell JE, Kilby E, Hayward R. *Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: a pilot study*. *Int J Lang Commun Disord*. 2002 Jul-Sep;37(3):325-43
- (16) Renier D, Brunet L, Marchac D. IQ and Craniostenosis: Evolution in Treated and Untreated Cases. In D. Marchac (ed.), *Craniofacial Surgery. First International Congress of the International Society of Cranio-Maxilo-Facial Surgery*. Berlin: Springer-Verlag, 1987. P.114
- (17) Da Costa A.C, Grad D, Savarirayan R, Wrennall J, Walters I, Gardiner N, Tucker A, Anderson V, Meara J. *Neuropsychological Diversity in Apert Syndrome: A Comparison of Cognitive Profiles [Case report]*. *Annals of Plastic Surgery* 2005. 54(4):450-455.