

Síndrome de GAPO. Un nuevo caso con trombopatía funcional y síndrome de apnea-hipopnea del sueño

Molero Silvero E.¹, Borrego Jiménez P.², Bartolomé Cela E.³, García de la Llana MA.⁴

Sanid. mil. 2016; 72 (1): 38-41; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se presenta un nuevo caso de Síndrome de GAPO con otros antecedentes personales no descritos hasta ahora, su motivo de ingreso y evolución. El Síndrome de GAPO es una entidad prácticamente desconocida con sólo 35 casos en el mundo. Gracias a los casos comentados por los distintos autores está aumentando el conocimiento sobre posibles asociaciones con otras entidades o enfermedades, lo que apoya el estudio completo ante cada nuevo diagnóstico de Síndrome de GAPO.

PALABRAS CLAVE: GAPO, Alteraciones del crecimiento óseo, Alopecia, Anodoncia, Atrofia óptica, Retraso mental, Trombopatía, SAHS, Consanguinidad, Enfermedad genética.

GAPO syndrome. A new case with functional thrombopathy and sleep apnea-hypopnea syndrome

SUMMARY: We report one case of GAPO syndrome with other personal history not described so far, its reason for admission and evolution. GAPO syndrome is an unknown entity with only 35 cases worldwide. Thanks to the cases discussed by other authors is increasing awareness of potential partnerships with other entities or diseases, supporting the full study on each new diagnosis of GAPO syndrome.

KEYWORDS: GAPO, Growth retardation, Alopecia, Anodontia, Optic atrophy, Mental retardation, Thrombopathy, SAHS, Inbreeding, Genetic disease.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de GAPO es una rara entidad congénita ligada a herencia autosómica recesiva que fue descrita por Anderson y Pindborg en 1947. Tipton y Gorlin en 1984 asignan el nombre de Síndrome de GAPO a esta afección basándose en las manifestaciones clínicas principales y que caracterizan a estos pacientes¹, siendo el acrónimo de: G: Growth retardation, A: Alopecia, P: Pseudoanodoncia y O: Optic atrophy.

Además, suele ser constante la aparición de abombamiento frontal, hipoplasia medio facial, rarefacción de cejas y pestañas, hipertelorismo, engrosamiento palpebral y labial. Se debe a una herencia autosómica recesiva y se asocia de manera importante a la consanguinidad parental. Algunos autores han observado varios casos de GAPO dentro de una misma familia, como Nanda et al.² en el supuesto de dos hermanos de Kuwait, Goloni-Bertollo et al.³ con tres hermanos de Brasil, Sayli et al.⁴ con dos hermanos y un primo de Turquía, Wajntal et al.⁵ con dos hermanos en Brasil, Vogt et al.⁶ en una publicación de dos hermanos

de Alemania y Gagliardi et al.⁷ con tres hermanos. En el caso presentado no se encontró consanguinidad familiar y el paciente era el pequeño de tres hermanos (los dos mayores no afectados por el síndrome).

En un inicio, los pacientes eran erróneamente diagnosticados de Síndrome de Rothmund-Thompson o Poiquidermia Atrófica Congénita (mutación del gen RECQ4 del cromosoma 8 con herencia autosómica recesiva y que se caracteriza, principalmente, por presentar atrofia, telangiectasias y posible despigmentación cutánea que suelen asociarse a la aparición de cataratas juveniles, fotosensibilidad, estatura baja con anomalías esqueléticas y dentales y mayor probabilidad de desarrollo de osteosarcomas)⁸.

Todas las referencias bibliográficas encontradas referentes al síndrome de GAPO hacen mención a las anomalías físicas de estos pacientes, coincidiendo la gran mayoría en la estatura baja pero con proporciones corporales adecuadas, retraso mental, ausencia de vello corporal, alteraciones visuales y dilatación de las venas del cuero cabelludo.

Recientemente, han sido publicados varios artículos que resaltan la importancia y el avance de la genética en este síndrome y resumen los hallazgos realizados en este campo en este último tiempo. Así, en 2013 el grupo de Stránecký⁹ resaltó la implicación del gen ANTRX1 (anthrax toxin receptor 1, también conocido como marcador tumoral endotelial 8 o TEM8) con el síndrome estudiado en cuatro sujetos distintos no relacionados étnicamente y en 2014, Bayram et al. describieron hasta tres mutaciones distintas en el gen ANTRX1 en cinco individuos de Turquía pertenecientes a tres tribus distintas, proporcionando además información sobre el papel del ANTRX1 en la regula-

¹ FEA.

² Cte. Médico.

³ Tcol. Médico.

⁴ Col. Médico.

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Servicio de Medicina Intensiva. Madrid, España.

Dirección para correspondencia: Esperanza Molero Silvero. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército, 1. 28047 Madrid, España. espe_molero@yahoo.es

Recibido: 9 de febrero de 2015

Aceptado: 21 de octubre de 2015

ción de la matriz extracelular¹⁰. Meses después y, a colación de lo anterior, salió publicado el artículo de Besschetnova et al. en el que nos explican la pérdida de homeostasis de los tejidos tanto vascular como conectivo como consecuencia de las mutaciones ocurridas en el gen *ANTXR1*, dando lugar a procesos fibróticos que afectan a piel y a otros órganos y comprometen la relación entre células endoteliales y fibroblásticas de vasos sanguíneos¹¹.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 38 años diagnosticado de Síndrome de GAPO con un estudio de cariotipo en sangre periférica que demuestra una citogenética convencional 46XY, trastorno de agregación plaquetaria y Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) que ingresa en nuestro centro por trastornos conductuales. Durante su estancia en planta presenta una crisis comicial con caída al suelo y traumatismo craneoencefálico (TCE). Se realiza TC craneal que no demuestra lesiones agudas y como única anomalía la existencia de un Cavum Vergae.

Sufre dos episodios más de convulsiones tónico-clónicas con TCE, la última con pérdida del control de esfínteres y desaturación. Se realiza Electroencefalograma (EEG) donde se observa un ritmo de fondo difusamente lentificado y de baja amplitud, sin signos de focalidad ni descargas paroxísticas. Análítica completa sin alteraciones.

El paciente comienza con un cuadro de agitación y agresividad y se observa la existencia de un hematoma en región cervical izquierda de crecimiento progresivo.

Se decide la realización de un nuevo TC craneal que requiere sedación por la falta de colaboración del paciente. En la prueba de imagen, se objetivan múltiples hemorragias intraparenquimatosas en distintos lóbulos cerebrales que no producen efecto masa ni desplazamiento de línea media (Fig. 1) y un hematoma en tejido celular subcutáneo en región laterocervical izquierda.

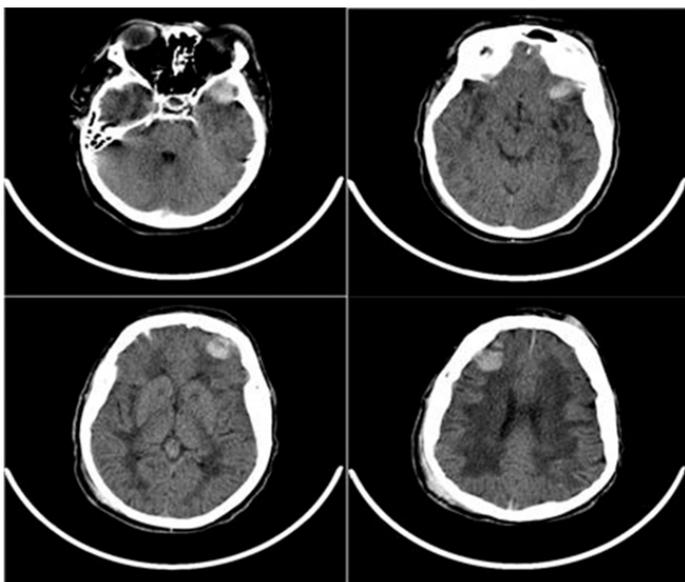


Figura 1. Distintos cortes de TC cráneo donde se objetivan focos hemorrágicos en distintos lóbulos cerebrales.

Se consulta con el Servicio de Neurocirugía quien aconseja actitud expectante y se decide su ingreso en UVI. A la exploración clínica destaca un cráneo dismórfico con frente prominente, exoftalmos, abundante piel palpebral, talla baja y ausencia de vello corporal. Gran hematoma cervical izquierdo (Figs. 2-6). En la cavidad bucal se observa engrosamiento de la mucosa velopalatina, macroglosia y erupción incompleta de piezas dentarias. La exploración neurológica revela un paciente consciente, agitado, parcialmente colaborador, lenguaje fluente, comprende, nombra y repite, pares craneales sin alteraciones, pupilas isocóricas, algo mióticas y fotorreactivas. Campimetría por confrontación normal. Las pruebas de Barré y Mingazzini negativas con reflejo cutáneo plantar flexor bilateral. Sensibilidad sin alteraciones. No extinción ni negligencia. Marcha y estabilidad no explorados.

Ante la agitación psicomotriz presentada por el paciente (Ramsay 1) y la presencia de un hematoma cervical en expansión que compromete la vía aérea, se decide intubación orotraqueal profiláctica añadiendo medidas antiedema cerebral y tratamiento anticomicial, no volviendo a presentar nuevos episodios comiciales.

En su evolutivo posterior, se realiza TC craneal de control que no demuestra cambios con respecto al previo, por lo que ante la situación de estabilidad hemodinámica y neurológica y no progresar más el hematoma cervical, se realiza extubación sin incidencias inmediatas al 6º día de ingreso tras un intento fallido previo por gran cantidad de secreciones y mal manejo de las mismas, situación que se consigue controlar con aerosolterapia, antibioterapia y fisioterapia respiratoria.

El paciente fue dado de alta de nuestro servicio con situación neurológica estable y sin empeoramiento en comparación con su situación basal.

DISCUSIÓN

Como hemos comentado en apartados anteriores, el Síndrome de GAPO se manifiesta con una clínica muy particular que aparece de forma constante en todos los individuos afectados.

Distintos autores han descrito diferentes casos de Síndrome de GAPO con otras alteraciones añadidas sin poder encontrar causalidad o relación alguna debido al desconocimiento, cada vez menor, sobre dicha afección. Ejemplos a esto serían: Hipotiroidismo (Lei et al.¹²), Hipertensión Pulmonar (Demirgüneş et al.¹³), Cardiomiopatía dilatada (Kocabay et al.¹⁴), Glaucoma (los grupos de Sinha¹⁵, Rim¹⁶ y Mullaney¹⁷) y alteraciones del tejido conectivo (Wajntal et al.⁵).

Recientemente, han sido publicados nuevos casos con otras asociaciones: uno con pérdida de audición en una niña de 5 años desde los 4 meses de edad sin haber podido establecer relación con el síndrome¹⁸ y otra con craneosinostosis con hipertensión intracraneal secundaria causante de cefaleas continuas¹⁹. El grupo de Goucha describe anomalías en la circulación intracraneal, proponiendo la realización de pruebas de imagen ante cada nuevo caso de Síndrome de GAPO para intentar diagnosticar precozmente estas alteraciones²⁰. En 2014, Zeydan et al. publicaron otro nuevo caso, que previamente estaba diagnosticado de cardiopatía dilatada e infarto de miocardio y posteriormente y a raíz de un cuadro de tres



Figuras 2-6. Características morfológicas. En Figs. 5 y 6 apréciase el hematoma cervical izquierdo. Fotos tomadas con consentimiento firmado por los padres.

meses de evolución de pérdida de fuerza y adormecimiento del brazo izquierdo junto con cefalea severa y disfagia de 15 días de evolución fue diagnosticado mediante angiorresonancia y venografía-RM de trombosis completa de arteria carótida derecha, moderada de arteria carótida izquierda, en región distal de seno sigmoideo izquierdo, proximal en seno sigmoideo derecho y de ambas venas yugulares (los autores lo presentan como un posible nuevo caso que asocia aterosclerosis de vasos intracraneales y coronarios y trombosis venosa)²¹.

Quizá, tras los últimos avances en el campo de la genética, parte de estas afecciones asociadas al síndrome puedan ser explicadas a través del conocimiento sobre las mutaciones del gen ANTXR1.

Si nos centramos en nuestro caso, el paciente presentaba como anomalía un *Cavum Vergae*, también llamado sexto ventrículo y que se debe a una dilatación del espacio que se encuentra posterior al *cavum septum pellucidum* con el que puede, o no, estar comunicado. No se conecta con el sistema ventricular ni forma parte del mismo y aunque se asocia a algunas malformaciones puede ser considerado como variante de la normalidad. Como complicaciones más frecuentes puede observarse la formación de quistes o la aparición de sangrado²².

Se realizó una ecocardiografía no encontrando anomalías significativas a excepción de una hipertrofia de músculo papilar que no comprometía la función cardíaca.

La búsqueda realizada en PubMed no pone de manifiesto una mayor incidencia de trastornos hematológicos ni respiratorios, siendo nuestro caso el primer paciente afecto del que se tiene constancia por lo que en principio, no deberíamos concluir que la trombopatía y el Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño del paciente presentado sean afecciones relacionadas con el síndrome ni que se deba a un hallazgo incidental.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en PubMed, utilizando como idioma el inglés y la palabra clave "gapo syndrome" encontrando sólo 41 referencias sobre dicho síndrome (con un total de aproximadamente 35 casos), la más antigua de ellas de 1984 y la última en marzo del 2015. Un 50% de las publicaciones han sido efectuadas en revistas de genética. El resto se dividen, entre otras materias, en oftalmología, odontología, radiología y dermatología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tipton RE, Gorlin RJ. Growth retardation, alopecia, pseudo-anodontia, and optic atrophy--the GAPO syndrome: report of a patient and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1984 Oct;19(2):209-16.
2. Nanda A, Al-Ateeqi WA, Al-Khawari MA, Alsaleh QA, Anim JT. GAPO syndrome: a report of two siblings and a review of literature. *Pediatr Dermatol.* 2010 Mar-Apr;27(2):156-61.

3. Goloni-Bertollo EM, Ruiz MT, Goloni CB, Muniz MP, Valério NI, Pavarino-Bertelli EC. GAPO syndrome: three new Brazilian cases, additional osseous manifestations, and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2008 Jun 15;146A(12):1523-9.
4. Sayli BS, Gül D. GAPO syndrome in three relatives in a Turkish kindred. *Am J Med Genet.* 1993 Sep 1;47(3):342-5.
5. Wajntal A, Koiffmann CP, Mendonça BB, Epps-Quaglia D, Sotto MN, Rati PB, Opitz JM. GAPO syndrome (McKusick 23074)--a connective tissue disorder: report on two affected sibs and on the pathologic findings in the older. *Am J Med Genet.* 1990 Oct;37(2):213-23.
6. Vogt BR, Traupe H, Hamm H. Congenital atrichia with nail dystrophy, abnormal facies, and retarded psychomotor development in two siblings: a new autosomal recessive syndrome? *Pediatr Dermatol.* 1988 Nov;5(4):236-42.
7. Gagliardi AR, González CH, Pratesi R. GAPO syndrome: report of three affected brothers. *Am J Med Genet.* 1984 Oct;19(2):217-23.
8. Juárez Azpilcueta A, Islas Domínguez LP, Rivera Hoyos AM, Tellez Ortiz SE, Duran Padilla MA. Síndrome de Rothmund-Thompson (poiquilodermia atrofica congénita) en mujer gestante. *Clin Invest Gin Obst.* 2011;38(6):244-245.
9. Stránecký V. Mutations in ANTXR1 cause GAPO syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013 May 2;92(5):792-9.
10. Bayram Y, Pehlivan D, Karaca E, Gambin T, Jhangiani SN, Erdin S, Gonzaga-Jauregui C, Wisniewski W, et al. Whole exome sequencing identifies three novel mutations in ANTXR1 in families with GAPO syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014 Sep;164A(9):2328-34.
11. Besschetnova TY, Ichimura T, Katebi N, St Croix B, Bonventre JV, Olsen BR. Regulatory mechanisms of anthrax toxin receptor 1-dependent vascular and connective tissue homeostasis. *Matrix Biol.* 2015 Mar;42:56-73.
12. Lei S, Iyengar S, Shan L, Cherwek DH, Murthy S, Wong AM. GAPO syndrome: a case associated with bilateral interstitial keratitis and hypothyroidism. *Clin Dysmorphol.* 2010 Apr;19(2):79-81.
13. Demirgüneş EF, Ersoy-Evans S, Karaduman A. GAPO syndrome with the novel features of pulmonary hypertension, ankyloglossia, and prognathism. *Am J Med Genet A.* 2009 Feb 15;149A(4):802-5.
14. Kocabay G, Mert M. GAPO syndrome associated with dilated cardiomyopathy: an unreported association. *Am J Med Genet A.* 2009 Mar;149A(3):415-6.
15. Sinha R, Trikha A, Laha A, Raviraj R, Kumar R. Anesthetic management of a patient with GAPO syndrome for glaucoma surgery. *Paediatr Anaesth.* 2011 Aug;21(8):910-2.
16. Rim PH, Marques-de-Faria AP. Ophthalmic aspects of GAPO syndrome: case report and review. *Ophthalmic Genet.* 2005 Sep;26(3):143-7.
17. Mullaney PB, Jacquemin C, al-Rashed W, Smith W. Growth retardation, alopecia, pseudoanodontia, and optic atrophy (GAPO syndrome) with congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1997 Jul;115(7):940-1.
18. Aggarwal S, Uttarilli A, Dalal AB. GAPO syndrome with deafness: new feature or incidental finding? *Clin Dysmorphol.* 2013 Oct;22(4):161-3.
19. Goyal N, Gurjar H, Sharma BS, Tripathi M, Chandra PS. GAPO syndrome with pansutural craniosynostosis leading to intracranial hypertension. *BMJ Case Rep.* 2014 Jan 28;2014. pii: bcr2013201727.
20. Goucha S, Mnif N, Bouhala T, Tenzakhti F, El Andaloussi H, Faza'a B, Hamza R, Kamoun MR. Value of imaging in GAPO syndrome. *J Radiol.* 2002 Feb;83(2 Pt 1):153-6.
21. Zeydan B, Benbir G, Uluduz D, Ince B, Goksan B, Islak C. Arterial and venous thrombosis of the cerebral vasculature in GAPO syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014 May;164A(5):1284-8.
22. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Prenatal diagnosis of CNS anomalies other than neural tube defects and ventriculomegaly. Last updated: Oct 8 2015. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2015.