

Apert Sendromu

APERT SYNDROME

Dr. Esmâ ALP,^a Dr. Hayrullah ALP,^a Dr. Hasan KOÇ,^a Dr. Canan UÇAR,^a Dr. Derya ÇİMEN^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, KONYA

Özet

Apert sendromu otozomal dominant geçişli nadir bir hastalık olup yarık damak, sindaktili, koronal sinositozis, yüzün alt 1/3 kısmının hipoplazisi, hipertelorizm, santral sinir sistemi, kalp ve böbrek anomalileri ile karakterizedir. Bu yazıda yarık damağa bağlı beslenme güçlüğü nedeniyle kliniğimize yatırılan 12 günlük bir yenidoğanı sunduk. Vakaya hastalığın tipik bulgularından; kranial sinositoz, hipertelorizm, yarık damak, el ve ayaklarda sindaktili ve korpus kallozum hipoplazisi olması nedeniyle Apert sendromu tanısı konulmuştur. Yazıda vakanın ışığında Apert sendromunun klinik ve laboratuvar özellikleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Apert sendromu, yarık damak, kranial sinositozis, sindaktili

Abstract

Apert syndrome is an autosomal dominant rare disease characterized by syndactyly, coronal synostosis, hypoplasia of 1/3 lower of the face, hypertelorism, anomalies of central nervous system, cardia and kidneys. Here in we reported a 12 day-old newborn who was hospitalized because of feeding disability due to cleft palate. She was diagnosed as Apert syndrome with the typical features of coronal synostosis, hypertelorism, cleft palate, syndactyly of hands and feet and corpus callosum hypoplasia. In the report, the clinical and laboratory features of Apert syndrome were checked over in the light of the case.

Key Words: Apert syndrome, cleft palate, cranial sinositosis, syndactily

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:264-268

Apert sendromu kraniosinostoz, brakisefali, hipertelorizm, gaga burun, yüzün alt 1/3'ünde hipoplazi, el ve ayaklarda ağır sindaktili, kalp ve böbrek anomalileri ile karakterize bir hastalıktır. Otozomal dominant geçişlidir ve 10. kromozomda yer alan (10q25-26) fibroblast büyüme faktörü reseptör (FGFR2) geninin mutasyonu sonucu oluşur.¹⁻³ İlk kez 1894 yılında Wheaton bu durumu rapor etmiştir.⁴ 1906 yılında ise Apert 9 vakalık bir seri yayınlamıştır.⁵ 65.000 canlı doğumda bir görülen bu sendromun ileri baba yaşı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Seyri sırasında gelişme geriliği ve mental retardasyon da görülebilir.⁶ Bu yazıda yarık damak sebebiyle bes-

lenemediği için 12 günlük iken kliniğimize yatırılan ve Apert sendromu tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Nadir görülen bir sendrom olması nedeniyle olgumuzun ışığında Apert sendromunun klinik ve laboratuvar özellikleri gözden geçirilmiştir.

Olgu Sunumu

Yirmiiki yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden, 36 haftalık iken, spontan vajinal yolla, hastanede 2050 gram olarak doğan bebek, yarık damağı nedeniyle beslenemediği için kliniğimize yatırıldı. Prenatal öyküsünde, annenin bronşit nedeniyle gebeliğin 28. haftasında Amoksisilin Trihydrate kullanması dışında başka bir özellik yoktu. Soygeçmişinde, anne baba hala dayı çocukları ve baba yaşı 22 idi. Ailenin ilk çocuğu 33 haftalık 1300 g doğmuş ve bir günlük iken solunum yetmezliği nedeniyle ölmüştü. İkinci çocuk zamanında 2600 g olarak doğmuş; sağ, sağlıklı ve 5 yaşındaydı. Üçüncü çocuk ise hastamızdı. Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde genel

Geliş Tarihi/Received: 22.11.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 16.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Hayrullah ALP
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KONYA
drhayrullahalp@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri



Resim 1. Apert sendromunun tipik yüz görünümü ve ellerde sindaktili.

durumu iyi, yenidoğan refleksleri normoaktif, göğüs hizasına kadar ikterik, hafif dehidrate görünümdeydi ve hiperhidrozisi mevcuttu. Vücut ağırlığı 1738 g. (3-10. persentil), boy 46 cm. (10-25.

persentil), baş çevresi 31.5 cm. (25-50. persentil) olarak saptandı. Koronal suture kapalı, sagittal suture açıktı; ön ve arka fontanel birleşiyordu, ön fontanel 3 x 3 cm, arka fontanel 1x1 cm. boyutlarındaydı. Ayrıca burun kökü basıklığı, hipertelorizm, gözlerin lateral kenarının aşağı deviasyonu, düşük yerleşimli kulaklar, yarı damak, bifid uvula, brakiesefali ve çıkık alın mevcuttu (Resim 1). Solunum, kardiyovasküler sistem ve batin muayenesi normal olan hastanın göbek kordonu düşmemişti. Her 2 el ve ayakta komplet sindaktilisi dikkati çeken hasta haricen kızdı ve ürogenital sistem muayenesi doğaldı (Resim 2a, b).

Rutin biyokimya, hemogram, tam idrar tetkiki, idrar mikroskobisi, CRP, periferik yayma tetkiklerinde anormallik olmayan hasta diş hekimliği tarafından protez damak takılıncaya kadar orogastrik sonda ile beslendi. Protez damak takılınca anneye damak bakımı ve damak takılı iken besleme öğretildi; bu şekilde yeterli beslenme sağlandı.

Bu arada hastanın Apert sendromuna yönelik tetkikleri ve konsültasyonları planlandı. Sindaktili ve yarı damak konusunda plastik cerrahi ile görü-



Resim 2 a,b. Apert sendromlu vakanın ayak yapısı ve genel vücut görünümü.

şüldü; 4 aylık olunca poliklinik kontrolü önerildi. Ekokardiyografide 3 mm. genişliğinde küçük sekundum ASD saptandı; 6 ay sonra kontrol önerildi. Stapesin konjenital füzyonuna bağlı işitme kaybı bu sendromda nadir de olsa bildirildiği için yaptırılan timpanometride stapes füzyonunu destekleyici olarak bilateral akustik refleks alınmadı. Hastanın ön segment ve fundus muayenesi normaldi. Apert sendromunda görülebilen strabismus saptanmadı ve 5 ay sonra kontrol önerildi. Çekilen servikal grafide vertebral normaldi. Renal ve batin ultrasonunda patoloji gözlenmedi. Hastanın kranial tomografisi; anteriorda sağittal sütür, lambdoid sütür, ön ve arka fontaneler açık, sağda coronal sütür parsiyel olarak açık, sol coronal sütür izlenmedi şeklinde rapor edildi. Beyin MR incelemesinde korpus kallosum normalden ince ve bütünlüğü tabii olarak izlendi. Hastalığın seyri sırasında mental retardasyon, dikkat eksikliği ve sosyal uyum problemleri ortaya çıkabildiği için çocuk nöroloji polikliniğimizin takibine alındı ve yatışının sekizinci gününde 1978 g. olarak taburcu edildi. Hasta 3 aylık olunca geldiği çocuk nöroloji poliklinik kontrolü sırasında sol gözde dışa kayma şeklinde strabismus tesbit edildi.

Tartışma

İlk kez Apert tarafından 1906 yılında tanımlanan bu sendromun en belirgin bulguları kafa kemikleri anomalileri (brakiyosefali tip akrocefali) ile el ve ayaklarda sindaktildir.⁵ Blant 1960'da İngiltere'de, Apert sendromlu 54 vaka içeren bir seri yayınlarak bu hastaların Apert sendromuna tam uygunluk gösteren 39 tanesini tipik akrocefalosindaktili grubu, diğerlerini ise atipik akrocefalosindaktili grubu olarak nitelendirmiştir.⁷ Bu iki grubun birbirinden farkı; tipik akrocefalosindaktili grubunda (Apert sendromu) bulunan, elde ortadaki üç parmağı içine alan sindaktilin atipik grupta izlenmemesidir. Bizim vakamız tipik akrocefalosindaktili grubuna girmekteydi. Ek olarak Apert sendromunda ayak baş parmağının distal kısmı geniş ve malformedir.⁶ Eğer sindaktilide birleşme deri ve yumuşak dokularda sınırlı ise basit, kemik füzyon varsa kompleks sindaktili olarak tanımlanır.

Cohen ve Kreiborg, Apert sendromlu 136 hastada iç organ anomalilerini araştırmışlardır. Fallot

tetralojisi ve ventriküler septal defektten oluşan kardiyovasküler anomalileri %10, hidronefroz ve kriptorşidizm gibi genitoüriner sistem anomalilerini %9.6, trakeaözofageal fistülden oluşan gastrointestinal anomalileri ise %1.5 oranında bulmuşlardır.^{8,9} Bizim vakamızda 3 mm. genişliğinde küçük sekundum ASD dışında başka visseral anomaliye rastlanmadı.

Aynı araştırmacılar bir başka çalışmalarında 136 hastanın tümünde hiperhidrozis saptamışlardır.¹⁰ Hastamızda da takibimiz boyunca hiperhidrozis gözledik.

Apert sendromunun ileri baba yaşıyla ilişkisi olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. A.B.D.'de 10 yıllık süreyi kapsayan bir çalışmada saptanan 53 Apert sendromlu vakanın ortalama baba yaşı 34.1 ± 6.2 yıl olarak bulunmuştur.¹¹ Yeni mutasyon olarak değerlendirilen 57 vakayı içeren bir çalışmada, saptanan mutasyonların tümünün hastaların babalarından kaynaklandığı DNA analizi ile gösterilmiştir. Bu çalışma ayrıca yeni mutasyonların oluşmasındaki biyolojik temele baba yaşının etkisi olduğunu desteklemektedir.¹² Vakamızın aile hikayesinin olmaması yeni bir mutasyon sonucu olduğunu düşündürmektedir. Ancak hastamızın baba yaşı 22 idi.

Bu sendromda görülen santral sinir sistemi malformasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada, en sık korpus kallozum malformasyonları ile limbik yapı anormallikleri saptanmıştır.¹³ Apert sendromunda görülebilen diğer santral sinir sistemi malformasyonları; nonprogressif ventrikülomegali, progressif hidrosefali, megalensefali, septum pellucidum yokluğu veya defekti ve girus anormallikleridir.⁶ Olgumuzda SSS malformasyonu olarak korpus kallozum hipoplazisi izlendi.

Kreiborg ve ark.¹⁴ 1992'de Apert sendromlu hastaların %68'inde servikal vertebrada füzyon saptamışlardır. Bunların %37'sinde tek füzyon, %31'inde multipl füzyon vardı. En yaygın olarak C5-C6 füzyonuna rastlanır. Buna karşın klinik olarak Apert ile en çok karışan sendrom olan Cruzon'da servikal füzyona %25 oranında rastlanır ve sadece C2-C3 arasında gözlenir. Kreiborg ve ark. füzyonun C5-C6'da veya C2-C3'de olması

durumunun iki hastalığın ayırıcı tanısında kullanılabilirliği sonucuna vardılar.¹⁴ Vakamızda servikal vertebralarda füzyon saptamadık.

Apert sendromunda ortalama doğum kilosu ve boyu 50. persentildedir. Çocuklukta lineer büyüme azalır ve 5-50. persentiller arasına düşer.⁶ Vakamızın doğum boyu ve kilosu 10-25. persentiller arasındaydı.

Mental retardasyon hastaların önemli bir kısmında vardır. Yapılan bir çalışmada, vakaların %52'sinin IQ'sunun 70'den az olduğu bulunmuştur.⁶ Klinik olarak önemli derecede sosyal problemler, konuşma güçlükleri ve dikkat eksikliği de sıklıkla.^{15,16}

Bu sendromda nadir olarak; kısa humerus, radius ve humerus arasında sinositozis, genu valgus, eklem hareketlerinde kısıtlılık, özofagus atrezisi, sliding tipi diyafragma hernisi, ektoptik anüs, pulmoner aplazi, trakeal kartilaj anomalileri, bikornuat uterus, vaginal atrezi, kriptorşidizm de görülebilir.^{6,17} Olgumuzda bu sayılan anomalilerden hiçbirisi yoktu.

Yaygın olmamakla beraber, kronik otitis media veya stapes tabanının konjenital füzyonuna bağlı işitme kaybı olabilir.⁶ Hastamızda stapes füzyonunu destekleyici olarak, yaptırılan timpanometrik incelemede bilateral akustik refleks alınmadı.

Maksillanın anteroposterior ve aşağı yönde büyümesinin bozulması ile maksiler hipoplazi ortaya çıkar ve nazofarengeal hava yolunun daralmasına neden olur.^{18,19,20} Bu nedenle obstrüktif uyku apnesi ve erken ölümler açısından dikkatli olunmalıdır.⁶ Üst hava yollarındaki bu gelişim bozukluğu, pek çok kez ameliyat olmak zorunda kalan bu hastalarda operasyon öncesinde ve sırasında hava yolu güvenliğinin sağlanması ve korunmasında sorunlara yol açabilir.²¹

Apert sendromunda kesin ayırıcı tanı DNA analizi ile yapılabilir. FGFR2 genindeki 252 ve 253. aminoasitlerdeki değişimler Apert sendromuna yol açmaktadır. Kraniosinositoz sendromlarından olan Crouzon, Pfeiffer, Jackson-Weiss sendromları ise yine aynı genin farklı lokalizasyonlarındaki mutasyonlar sonucu oluşur.^{22,23}

Gerek aile öyküsü varlığında gerekse prenatal rutin incelemelerde, anormal kafatası görünümü olan fetuslarda DNA analizi ile mutasyon saptanması mümkündür.²⁴ Bu konuda vakanın ailesine genetik danışmanlık verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. 11th ed. The Johns Hopkins University Press; 1994. p.101-200.
2. Rimoin DI, Connor JM, Pyeritz RE. Craniofacial Disorders. In: Cohen MM, Gorlin RJ, Fraser FC, eds. Principles and Practice of Medical Genetics. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1996. p. 1128-32.
3. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and allelic with Crouzon syndrome. Nat Genet 1995; 9: 165-72.
4. Wheaton SW. Two specimens of congenital cranial deformity in infants associated with fusion of fingers and toes. Trans Pathol Soc Lon 1894;45: 238-41.
5. Apert ME. Del'acrocephalosyndactylie. Bull Mem Soc Med Hop 1906;23:1310-30.
6. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 474-5.
7. Blanck CE. Apert's syndrome: A type of acrocephalosyndactylie: Observations on a British series of thirtynine cases. Ann Hum Genet 1960;24: 151-64.
8. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. Am J Med Genet 1993; 15:758-60.
9. Türkmen M, Sönmez F, İnan G, Temoçin K, Ünüvar T, Yazıcı M. Apert sendromu: Vaka sunumu. Çocuk Derg 2002;2:284-6.
10. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Cutaneous manifestations of Apert syndrome. (Letter). Am J Med Genet 1995; 58:94-6.
11. Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K. Birth prevalence, mutation rate, parents'age and ethnicity in Apert syndrome. Am J Med Genet 1997; 72:39-48.
12. Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. Nat Genet 1996; 13:48-53.
13. Cohen MM Jr, Kreiborg S. The central nervous system in the Apert syndrome. Am J Med Genet 1990; 34:36-45.
14. Kreiborg A, Barr M. Jr, Cohen M. M. Jr. Cervical spine in the Apert syndrome. Am J Med Genet 1992; 43:704-8
15. Sarimski K. Social adjustment of children with a severe craniofacial anomaly (Apert syndrome). Child Care Health Dev 2001;27:583-90.
16. 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;37:325-43.
17. Tastekin A, Kantarcı M, Ors R, Ceviz N. Sliding hiatal hernia associated with Apert syndrome: A first case report. Genetic Counseling 2004; 15:387-9.

18. Elwood T, Sarathy PV, Geiduschek JM, Ulma GA, Karl HW. Respiratory complications during anesthesia in Apert syndrome. *Paed Anaesth* 2001;11:701-3.
19. Moore MH. Upper airway obstruction in the syndromal craniosynostoses. *Br J Plast Surg* 1993;46:355-62.
20. Yıldız K, Madenoglu H, Dogru K, Boyacı A. Apert sendromu ve anestezi (olgu sunumu). *Anestezi Derg* 2003; 11:302-4.
21. Flerow W, Szamak F. The Apert syndrome (acrocephalosyndactylia). A case study. *Fortschr Med* 1979; 97:438-9.
22. Oldridge M, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, et al. De novo Alu-element insertions in FGFR2 identify a distinct pathological basis for Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 4:446-61.
23. Lajeunie E, Cameron R, El Ghouzzi V, et al. Clinical variability in patients with Apert's syndrome. *J Neurosurg* 1999; 90:443-7.
24. Chang CC, Tsai FJ, Tsai CH, et al. Prenatal diagnosis of Apert syndrome. *Prenat Diagn* 1998; 18: 621-5