

Apert Sendromu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Yonca AÇIKGÖZ*, Nursen BELET**, Türkey YALIN***,
Lütfi İNCESU****, Şükrü KÜÇÜKÖDÜK*****

- ✓ Apert sendromu prevalansı bir milyon doğumda 15.5 olup nadir görülen bir hastalıktır. Kraniosinostoz, yüzün orta kısmında hipoplazi, el ve ayaklarda simetrik sindaktili ve hafiften ağıra kadar değişen derecelerde mental retardasyonla karakterizedir. Kalıtım şekli otozomal dominant olmakla birlikte olguların çoğunu yeni mutasyonlar oluşturur. Prenatal tanı temel olarak ultrasonografi ile kraniosinostoz ve sindaktilinün gösterilmesi ile konur. Bu yazıda Apert sendromu tanısı alan bir yenidoğan olgusu sunulmuş, ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Apert sendromu, yenidoğan, kraniosinostoz, sindaktili

- ✓ **Apert Syndrome: A Case Report and Review of the Literature**
The prevalence of Apert syndrome is approximately 15.5 in bir million births. The principal features are craniosynostosis, midfacial hypoplasia, syndactyly of the hands and feet with mild, moderate or severe mental retardation. Inheritance is usually autosomal dominant. However most cases represent new mutations. Prenatal diagnosis has been mainly based on sonographic documentation of craniosynostosis and syndactyly. A newborn with Apert syndrome is presented and related literature was reviewed in this paper.

Key words: Apert syndrome, newborn, craniosynostosis, syndactyly

GİRİŞ

Apert sendromu ilk kez Eugene Apert'in tanımladığı kraniosinostoz, yüzün orta kısmında hipoplazi, el ve ayaklarda simetrik sindaktili ve hafiften ağıra kadar değişen derecelerde mental retardasyonla karakterizedir. Apert sendromunun prevalansı yaklaşık bir milyon doğumda 15.5'tir. Kalıtım şekli otozomal dominant olmakla birlikte olguların çoğunu yeni

mutasyonlar oluşturur⁽¹⁾. Kas iskelet sistemi ve santral sinir sistemine ait anomaliler yanı sıra kardiyovasküler sistem ve genitoüriner sistem anomalileri de Apert sendromuna eşlik edebilir⁽²⁾. Bu yazıda Apert sendromu tanısı alan bir yenidoğan olgusu sunulmuş, ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Otuz yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden spontan vajinal yol ile zamanında doğan üç günlük kız bebek ellerinde, ayaklarında, başında ve yüzünde anormallikler nedeni ile kliniğimize getirildi. Gebelik esnasında her-

* Araş.Gör., Dr., **Yrd.Doç.Dr., ****Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

*** Yrd.Doç.Dr., ****Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, SAMSUN

hangi bir problemi olayan annenin düzenli takibi yoktu ve fetal ultrasonografisi yapılmamıştı. Baba 36 yaşındaydı, anne ve baba arasında akrabalık yoktu ve ailede benzer anormallikleri olan kimse yoktu. Hastanın vücut ağırlığı 3500 gr (50-75p), boyu 52 cm (50-75p) ve baş çevresi 39 cm (90p'in üzerinde) idi. Kafa ön arka çapı azalmış ve yüksekliği artmış, alın düz ve geniş, temporal bölgeler çıkıntılı, oksiput düz, bilateral proptozis ve burun kökünde basıklık vardı (Şekil 1A, 1B). Ön fontanel 4x4 cm, arka fontanel 1x1 cm genişliğindeydi ve sagittal sütür geniş olarak palpe edildi. Hastanın tüm ekstremitelerinde total sindaktili gözlemlendi (Şekil 2A, 2B). Direk kafa gra-

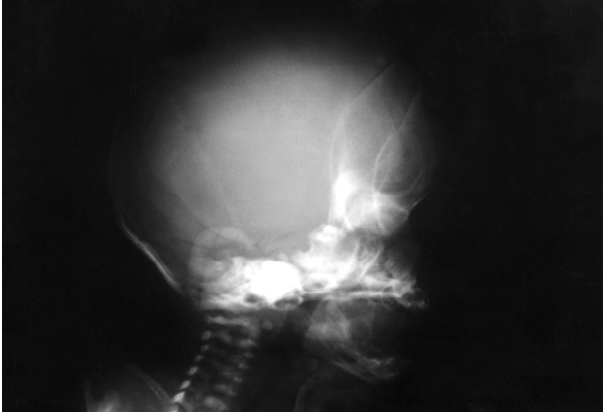
fisinde sütürler kapalı, burun kökü basık, frontal belirginleşme, oksipital kemikte düzleşme ve kulak kıkırdağı belirgin izlendi (Şekil 3). Üst ekstremitelerin direk grafilerinde 4-5 metakarpta füzyon, 1. ve 2. proksimal falankslar kısa ve geniş, diğer distal falankslar kısa, geniş ve bazıları V şeklinde yapışık idi (Şekil 4). Alt ekstremitelerin direk grafilerinde bilateral 1. ve 2. metakarplar füzyone görünümde, 1. proksimal falanks kısa ve geniş, diğerleri kısa, distal falankslar ince lineer tarzda, bilateral karpal kemikte ve kalkaneusda ossifikasyon izlendi. Ekokardiyografik incelemede atriyoseptal anevrizma, mitral yetmezlik ve patent foramen ovale tespit edildi. Batın ultrasonografisi



Şekil 1. A: Apert sendromlu yenidoğanın önden görünüşü (Alın düz ve geniş, temporal bölgeler çıkıntılı, bilateral proptozis ve burun kökü basık).
B: Apert sendromlu yenidoğanın yandan görünüşü.

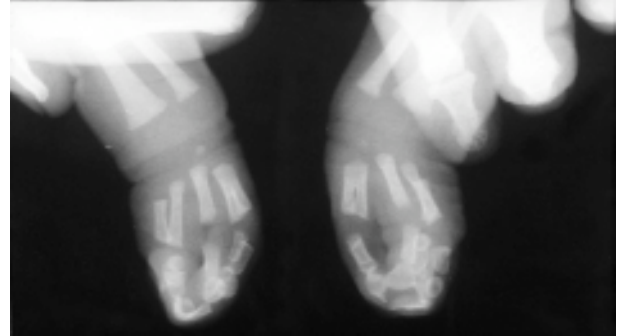


Şekil 2. A: Bilateral ellerde sindaktili.
B: Bilateral ayaklarda sindaktili.



Şekil 3. Yan kafa grafisi: Koronal sütür kapanmış, burun kökü basık ve kulak kıkırdağı belirgin.

normal bulundu. Kranial MR incelemesinde kraniofasiyal dismorfizm, koronal sütürün erken kapanmasına sekonder kranium medial-lateral çapı artmış görünümdeydi, korpus kallozum incelmış ve serebral hemisferler megalensefalik görünümde idi. Muhtemelen suturelerin kapalı olmasına sekonder sulkuslarda sığlaşma, sol oksipitalde daha belirgin sağda hafif cutis vercitis gyrata görünümü vardı (Şekil 5A, 5B). Bu klinik ve laboratuvar bulgularıyla hastaya Apert sendromu tanısı kondu.

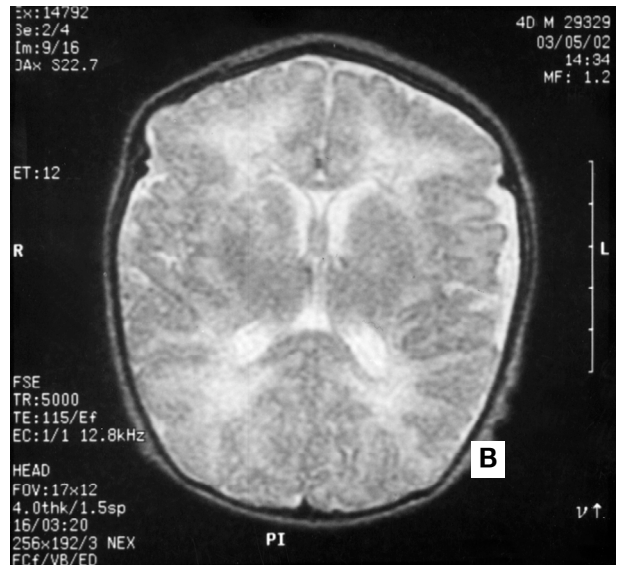
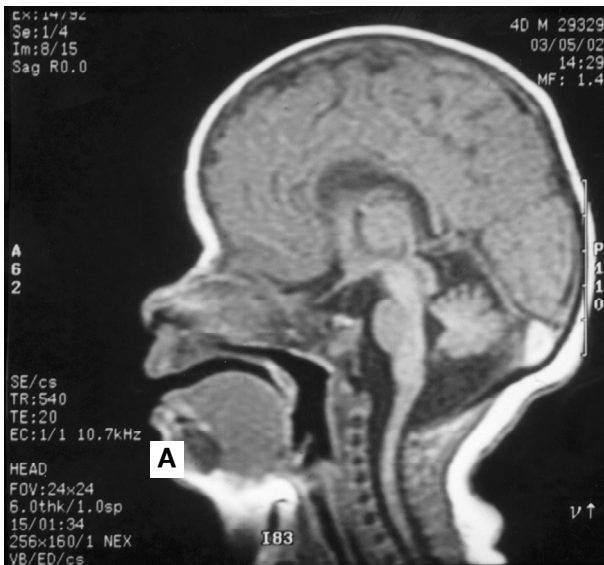


Şekil 4. Bilateral el grafisi: 4-5 metakarpta füzyon, 1.ve 2. proksimal falankslar kısa ve geniş, diğer distal falankslar kısa, geniş ve bazıları V şeklinde yapışık.

Hasta üç ay süreyle takip edildi ve bir kez bronkopnomoni tanısı ile yatırılarak antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon desteği sağlandı. Hasta beyin cerrahisi, plastik ve rekonstrüktif cerrahisi, nöroloji ve psikiyatri bölümleri ile birlikte izlenmektedir.

TARTIŞMA

Apert sendromu kraniofasiyal sinostoz sendromlarından biridir. Yenidoğanlarda koronal sinostoz ve kraniumda glabelladan posterior fontanele uzanan orta hat kemik defekti vardır. Koronal sütürdeki füzyon nedeni ile



Şekil 5. Kranial MRI.

A: Sagittal T1 ağırlıklı görüntüde korpus kallozum incelmış ve kraniofasiyal dismorfizm mevcut,

B: Aksiyal T2 ağırlıklı görüntüde sol parietookspital cutis vercitis gyrata, sulkuslarda sığlaşma, megalensefalon, koronal sütürün erken kapanmasına sekonder kranium mediolateral çapta artış ve sulkuslarda sığlaşma görülmektedir.

ön kranial fossanın ön-arka boyu kısadır ve sfenoid kemiğin büyük kanatlarının öne doğru yer değiştirmesi nedeni ile alın dik, geniş ve düz, temporal bölgeler çıkıntılı ve oksiput düzdür⁽¹⁾. Sfenoid kemiğin büyük kanatlarının öne doğru yer değiştirmesi ve frontal kemiğin engellemesi nedeni ile maksiller kemik üç düzlemde gelişemez ve maksiller yükseklik, nazal kavite genişliği ve nazofaringeal yükseklik azalır. Bu yapı orofaringeal ve nazofaringeal boşluğun gelişmesini ciddi derecede engeller. Buna bağlı olarak respiratuvar fonksiyonlar bozulur, obstrüktif uyku apnesi, kor pulmonale ve ani ölüm gelişebilir⁽¹⁾. Sfenoid kemiğin büyük kanatlarının pozisyonu nedeni ile orta kranial fossa anterior ve inferiora doğru genişler ve orbitanın lateral duvarlarına baskı yapar. Bu baskı ile orbita ön arka çapı azalır ve Apert sendromu için karakteristik olan göz bulguları hipertelorizm, papil ödem, proptozis ve aşağı doğru palpebral fissürler ortaya çıkar⁽¹⁾. Bizim hastamızda kafa ön arka çapı azalmış ve yüksekliği artmış, alın düz ve geniş, temporal bölgeler çıkıntılı idi ve bilateral proptozis vardı (Şekil 1A, 1B). Apert sendromlu hastalarda gerçek megalensefali vardır. Nadiren hidro-sefali tabloya eşlik eder ve korpus kallozum hipoplazisi, septum pellucidum agenezisi ve cavum septum pellucidum görülebilir⁽¹⁾. Hastamızın kranial MR tetkikinde kraniyofasiyal dismorfizm, kraniyum medial-lateral çapında artış, korpus kallozumda incelmeye ve serebral hemisferlerde megalensefali görünümü izlendi.

Apert sendromunda simetrik sindaktili görülür ve en sık iki, üç ve dördüncü parmaklar arasındadır, bir ve beşinci parmaklar genellikle serbesttir. İkinci sıklıkta baş parmak hariç diğer parmaklarda füzyon olur⁽¹⁾. Hastamızın tüm ekstremitelerinde total sindaktili vardı (Şekil 2A, 2B).

Apert sendromunda kas iskelet sistemi ve santral sinir sistemine ait anomaliler yanısıra en fazla kardiyovasküler sistem ve genitoüriner sistem anomalileri bulunur. Kardiyovasküler sistem tutulumu %10 oranındadır ve erken ölümlere neden olabilir. Genitoüriner sis-

tem anomalileri arasında hidronefroz (%3), kriptorşidizm (%4.5) görülür. Gastrointestinal sisteme ait anomaliler ise %1.5 oranında görülür⁽²⁾. Bizim hastamızda ekokardiyografi incelemesinde atriyoseptal anevrizma, mitral yetmezlik ve patent foramen ovale bulunmuştur. Genitoüriner sistem ve gastrointestinal sisteme ait patoloji izlenmemiştir.

Apert sendromu otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Ancak olguların çoğunu yeni mutasyonlar oluşturur. Bu sendrom genellikle artmış paternal yaşla birlikte görülür. Moloney ve ark.⁽³⁾ tüm mutasyonların paternal kromozomda olduğunu göstermiştir. Apert sendromunun moleküler temeli oldukça spesifiktir ve fibroblast growth faktör reseptör 2 (FGFR2) üzerinde immunoglobulin like loop II ve immunoglobulin like loop III arasındaki bağlantı bölgesinde iki ayrı mutasyon gösterilmiştir ve bu mutasyonlar Ser252Trp ve Pro253Arg'dir⁽⁴⁾. FGFR tarafından yönlendirilen intrasellüler sinyaller embriyogenezde önemli rol oynar ve fibroblast growth faktör reseptörlerinin eksikliğinde erken gastrulasyon ve implantasyonda anormallikler, epiteliyal-mezankimal ilişkisinin bozulması, membranöz ve endokondriyal kemik formasyonunda defektler görülür⁽⁵⁾.

Apert sendromu olguları son yıllarda tanısal fetal ultrasonografi ile ailelere gebeliği sonlandırma seçeneğinin verilmesi sonucunda azalmıştır⁽⁶⁾. Prenatal tanı temel olarak ultrasonografi ile kraniosinostoz ve sindaktilin gösterilmesi ile konur. Bulguların görüldüğü gebelik yaşı değişkenlik gösterir ve en erken 16. hafta olmak üzere 32. haftaya kadar uzayabilir⁽⁷⁾. Fetusta kraniosinostoz ve sindaktili eş zamanlı görülmeyebilir. Lyu ve ark.⁽⁶⁾ ultrasonografi ile 20 haftalık gebelikte kranial sütürlerin açık ancak el ve ayaklarda sindaktili olduğunu ve fetüsün otopsisinde de aynı bulguların bulunduğunu göstermişlerdir. Aile öyküsü olan hastalarda prenatal ultrasonografi ile kraniosinostoz veya sindaktili görülmesi tanıya yeterlidir. Ancak sporadik olgularda ultrasonografi bulguları moleküler genetik çalış-

ma ile desteklenerek erken tanıya gidilebilir⁽⁸⁾. Hastamızda ailede Apert sendromlu olgu olmaması nedeni ile otozomal dominant geçiş yerine yeni mutasyon olduğunu düşündük. Fakat ülkemizde FGFR geni çalışılmadığı için mutasyonu gösteremedik.

Apert sendromlu olgularda solunum güçlüğü, solunum yolu enfeksiyonları, uyku apnesi, beslenme güçlüğü olabilir. Solunum zorluğu endotrakeal entübasyon veya trakeotomi gerektirecek kadar ağır olabilir. Hastamızın takibinde postnatal 20. günde bronkopnömoni ve buna bağlı ileri derecede solunum sıkıntısı gelişti, antibiyotik tedavisi ve mekanik ventilasyon uygulandı. Hasta yatışının 10. gününde taburcu edildi.

Apert sendromlu olguların tedavisinde ve takibinde plastik ve rekonstrüktif cerrahisi, beyin cerrahisi, nöroloji ve psikiyatri bölümlerinin iş birliği gerekir. Fronto-orbital düzeltme ve kraniyal yapıyı tekrar oluşturmak için cerrahi girişimin 6-9 ay arasında yapılması önerilir. Çünkü ilk altı aylık dönemde kemik yapılar daha frajildir ve şekil verilmesi güçtür, dokuzuncu aydan sonra ise cerrahi işlemden sonra oluşan kemik defektler ossifikasyon gösterebilir ve kemik greftler gerekir. Bu nedenle tedavi tekniği zorlaşır. Daha sonra üç-beş yaşları arasında ve adolosan dönemde düzeltici operasyonlar yapılır⁽¹⁾. Sinostoz için rekonstrüksiyon 6 yaşından sonra önerilir⁽⁹⁾. Apert sendromu olan hastaların çoğu mental retarde, çok azı normal zekaya sahiptir. Bu hastaların mental durumları cerrahi tedavi, eşlik eden beyin anomalileri, aile ve çevresi tarafından etkilenir⁽⁶⁾. Bu nedenle hastaların nörolojik gelişimleri takip edilmeli ve gerekiyorsa özel eğitim verilmelidir. Ayrıca bu hastalarda fenotipik olarak ağır kraniyofasiyal anomali olması nedeni ile emosyonel ve davranış bozuklukları görülebilir. Bu nedenle hastaların psikolojik durumları düzenli kontrollerle değerlendirilmeli ve psikolojik destek sağlanmalıdır⁽¹⁰⁾. Hastamız plastik ve rekonstrüktif cerrahisi, beyin cerrahisi, nöroloji ve psikiyatri bölümleri tarafından takip edilmektedir.

Apert sendromu nadir görülen ancak tam tedavisi olmayan, hastaya, aileye ve sağlık kurumlarına maddi ve manevi yük getiren bir hastalıktır. Bu nedenle asıl yaklaşım prenatal erken tanı ile ailelere gebeliği sonlandırma seçeneğinin verilmesidir. Olguların çoğunu yeni mutasyonlar oluşturduğu için tüm gebelerin prenatal ultrasonografi incelemelerinde aile öyküsü olmasa bile kraniosinostoz ve sindaktili değerlendirilmelidir ve şüphelenilen olgulara moleküler genetik çalışma yapılmalıdır. Ülkemizde FGFR gen çalışması yapılmamaktadır. Moleküler genetik departmanlarının bu konuda teknik donanımlarını sağlamaları ülkemizde Apert sendromlu olguların erken dönemde tanınmalarına olanak sağlayacaktır.

Geliş Tarihi : 20.03.2003

Yayına kabul tarihi : 01.05.2007

Yazışma adresi :

Dr. Yonca AÇIKGÖZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit / SAMSUN

Tel. : 0362 312 19 19 / 3457

Fax : 0362 457 60 41

e-posta: yoncaacikgoz@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Katzen JT, McCarthy JG. Syndromes involving craniosynostosis and midface hypoplasia. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 1257-1284.
2. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 45: 758-760.
3. Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nat Genet* 1996; 13: 48-53.
4. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, Hayward RD, david DJ, Pulleyn LJ, Rutland P, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet.* 1995; 9: 165-72
5. Hajihosseini MK, Wilson S, De Moerloose L, Dickson C. A splicing switch and gain-of-function mutation in Fgfr2-IIIc hemizygotes causes Apert/Pfeiffer-syndrome-like phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3855-3860.

6. Lyu KJ, Ko TM. Prenatal ultrasound diagnosis of Apert syndrome with widely separated cranial sutures. *Prenatal Diagn* 2000; 20: 254-256.
7. Narayan H, Scott IV. Prenatal diagnosis of Apert syndrome. *Prenat Diagn* 1991; 10: 187-192.
8. Ferreira JC, Carter SM, Bernstein PS et al. Second-trimester molecular prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome following suspicious ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 426-430.
9. Dao KD, Shin AY, Kelley S, Wood VE. Synostosis of the ring-small finger metacarpal in Apert acrosyndactyly hands: incidence and treatment. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 502-507.
10. Sarimski K. Social adjustment of children with a severe cranofacial anomaly (Apert syndrome). *Child Care Health Dev* 2001; 27: 583-590.