

Apert Sendromu: Olgu Sunumu

Ali Karaman¹, Hasan Kahveci²

¹Erzurum Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi, Genetik Ünitesi, Erzurum

²Erzurum Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Erzurum

ÖZET

Apert sendromu: Olgu sunumu

Apert sendromu düzensiz kraniosinostozis, el-ayaklarda simetrik sindaktili ve orta hat hipoplazisi ile koronal sinostozis, hipertelorizm, santral sinir sistemi, kalp ve böbrek anomalileri ile karakterize otozomal dominant geçişli nadir bir bozukluktur. Bu yazıda solunum sıkıntısına bağlı hastanemize yatırılan 10 günlük bir yenidoğanı sunduk. Vakaya hastalığın tipik bulgularından; kranial sinostoz, hipertelorizm, el ve ayaklarda simetrik sindaktili ve korpus kallozum hipoplazisi olması nedeniyle Apert sendromu tanısı konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Apert sendromu, kranialsinostozis, sindaktili

ABSTRACT

Apert syndrome: case report

Apert syndrome is a rare autosomal dominant genetic disorder characterized by irregular craniosynostosis, symmetric syndactyly of hands and feet, mid-line hypoplasia, and coronal synostosis, hypertelorism, anomalies of central nervous system, heart and kidneys. In this paper, we reported a 10 day-old new born who was hospitalized because of respiratory distress. He was diagnosed as Apert syndrome with the typical features of coronal synostosis, hypertelorism, symmetric syndactyly of hands and feet and corpus callosum hypoplasia.

Key words: Apert syndrome, cranialsinostosis, syndactily

Bakırköy Tıp Dergisi 2013;9:81-84

GİRİŞ

Apert sendromu kraniosinostoz, brakisefali, hipertelorizm, basık burun kökü, yüzde orta hat hipoplazi, el ve ayaklarda simetrik sindaktili, kalp ve böbrek anomalileri ile karakterize bir bozukluktur. Otozomal dominant geçişlidir ve 10. kromozomda yer alan (10q25-26) fibroblast büyüme faktörü reseptör (FGFR2) geninin mutasyonu sonucu oluşur (1,2). 1906 yılında Apert 9 vakalık bir seri yayınlamıştır (3). 65.000 canlı doğumda bir görülen bu sendromun ileri baba yaşı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Seyri sırasında gelişme geriliği ve mental retardasyon da görülebilir (4). Bu yazıda solunum sıkıntısı sebebiyle 2 günlük iken hastanemize yatırılan ve Apert sendromu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Ali Karaman
Erzurum Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi, Genetik Ünitesi, Erzurum

Telefon / Phone: +90-442-317-2295/1407

Elektronik posta adresi / E-mail address: alikaramandr@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 24 Temmuz 2010 / July 24, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance: 20 Mayıs 2011 / May 20, 2011

OLGU SUNUMU

Otuz yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden, miyadında, spontan vajinal yolla, hastanede 3890 gram olarak doğan bebek, solunum sıkıntısı nedeniyle yeni doğan ünitesine yatırıldı. Anne ve baba akraba değildi ve baba 32 yaşındaydı. Ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenede, genel durumu orta, yenidoğan refleksleri normoaktif, hiperhidrozu vardı. Akrocefali, yüksek belirgin alın, orta hat hipoplazisi, hipertelorizm, antimongoloid aks, propitozis, burun kökü basıklığı ve ufak burunun oluşturduğu tipik yüz görünümü (Şekil 1), el ve ayaklarda simetrik sindaktili bulguları olan erkek hastaya Apert sendromu tanısı kondu (Şekil 2a,b,c, Şekil 3). Kardiyovasküler, ürogenital sistem ve batin muayenesi normaldi. Rutin biyokimya testleri normaldi. Hemogram, tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi, periferik yayma tetkiklerinde anormallik yoktu.

Kranial manyetik rezonans görüntülemeye, brakisefali, her iki lateral ventrikül ile 3. ventrikülün dilate olduğu, ve korpus kallosumun hipoplazik olduğu gözlemlendi. Servikal vertebralarda füzyon izlenmedi. Kranial



Şekil 1: Olgunun yüz görünümü



Şekil 2a: Eldeki sindaktili



Şekil 2b: Eldeki sindaktili



Şekil 2c: Büyük el baş parmağı



Şekil 3: Ayakdaki sindaktili

tomografide; sagittal sütün, lambdoid sütün, ön ve arka fontaneler açık, sağ ve sol koronal sütünler parsiyel olarak kapalıydı. Ekokardiyografide, ince PDA saptandı. Batın ultrasonografisinde patoloji gözlenmedi. Hastanın ön segment ve fundus muayenesi normaldi.

TARTIŞMA

Apert tarafından 1906 yılında tanımlanan bu sendromun en belirgin bulguları kafa kemikleri anomalileri (kraniosinotiz sonucu, brakiyosefali tip akrocefali) ile el ve ayaklarda simetrik sindaktildir (5). Kraniosinotiz, kranial sütünlerin beklenenden erken kapanması nedeniyle, kafatasının büyümesi kapanan sütünün aksına dik yönde durur. Bu durum beynin büyümesi ile birlikte kafatası içinde artan basınca neden olmaktadır. Kafa içi basın-

cı artışının sebep olduğu görme anomalileri, hidrocefali ve mental retardasyon gibi komplikasyonlar gelişebilir (4).

Sindaktili iskelet olgunlaşması sırasında ayak ve el kemiklerinde ilerleyen füzyon ile karakterizedir. Diğer iskelet anomalileri de rapor edilmiştir. Servikal vertebral füzyon olabilir (6). Doğumsal servikal füzyon, servikal somitlerin normal segmentasyonundaki yetersizlik sonucu oluşur. Bu yetersizliğin nedeni bilinmemektedir ve gestasyonun 3-8. haftalarında olmaktadır. İlerleyici ve dirençli instabiliteler olursa, spinal kord etkilendiğinde spastisite, güçsüzlük, hiperrefleksi, kuadripleji ve hafif travmalar sonucu ani ölümler görülebilir (7,8). Kreiborg ve arkadaşları, 1992'de Apert sendromlu hastaların %68'inde servikal vertebrada füzyon saptamışlardır (8). En yaygın olarak C5-C6 füzyonuna rastlanır. Buna karşın klinik olarak Apert ile en çok karışan sendrom olan Crouzon'da servikal füzyona %25 oranında rastlanır ve sadece C2-C3 arasında gözlenir. Kreiborg ve arkadaşları, füzyonun C5-C6'da veya C2-C3'de olması durumunun iki hastalığın ayırıcı tanısında kullanılabileceği sonucuna vardılar (8). Vakamızda servikal vertebralarda füzyon saptanmadı.

Cohen ve Kreiborg, Apert sendromlu 136 hastada iç organ anomalilerini araştırmışlardır. Fallot tetralojisi ve ventriküler septal defektten oluşan kardiyovasküler anomalileri %10, hidronefroz ve kriptorsidizm gibi genitouriner sistem anomalilerini %9.6, trakeaözofageal fistülden oluşan gastrointestinal anomalileri ise %1.5 oranında bulmuşlardır (9). Vakamızda ince PDA dışında başka visseral anomaliye rastlanmadı.

Aynı araştırmacılar bir başka çalışmalarında 136 hastanın tümünde hiperhidrozis saptamışlardır (8,9). Hastamızda da hiperhidrozis vardı. Apert sendromunun ileri baba yaşıyla ilişkisi olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. ABD'de 10 yıllık süreyi kapsayan bir çalışmada saptanan 53 Apert sendromlu vakanın ortalama baba yaşı 34.1 ± 6.2 yıl olarak bulunmuştur (10). Yeni mutasyon olarak değerlendirilen 57 vakayı içeren bir çalışmada, saptanan mutasyonların tümünün hastaların babalarından kaynaklandığı DNA analizi ile gösterilmiştir (11).

Bu sendromda görülen santral sinir sistemi malformasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada, en sık korpus kallozum malformasyonları ile limbik yapı anormallikleri saptanmıştır (12,13). Apert sendromunda görülebilen diğer santral sinir sistemi malformasyonları; nonprogressif ventrikülomegali, progressif hidrocefali, megalensefali, septum pellucidum yokluğu veya defekti ve girus anormallikleridir (4). Olgumuzda SSS malformasyonu olarak

ventrikülomegali ve korpus kallozum hipoplazisi izlendi.

Mental retardasyon hastaların önemli bir kısmında vardır. Yapılan bir çalışmada, vakaların %52'sinin IQ'sunun 70'den az olduğu bulunmuştur (4). Klinik olarak önemli derecede sosyal problemler, konuşma güçlükleri ve dikkat eksikliği de siktir (14,15). Bu sendromda nadir olarak; kısa humerus, radius ve humerus arasında sinositozis, genu valgus, eklem hareketlerinde kısıtlılık, özofagus atrezisi, sliding tipi diyafragma hernisi, ektopik anüs, pulmoner aplazi, trakeal kartilaj anomalileri, uterus bikornus, vaginal atrezi, kriptorsidizm de görülebilir (4,16,17).

Apert sendromlu olgularda koanal atrezi yönünden değerlendirme ve hava yolu açıklığının sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bu olgularda koanal stenoz, tek taraflı veya bilateral koanal atrezi olabilmektedir (17,18). Bu nedenle obstrüktif uyku apnesi ve erken ölümler açısından dikkatli olunmalıdır (4). Olgumuzda koanal atrezi tespit edilmedi.

Ayrıcı tanı, olgular, kraniosinostozisle birlikte görülen genetik bozukluklar yönünden değerlendirilmelidir. Kraniosinostozisle birlikte görülen en yaygın genetik bozukluklar; Crouzon, Apert (Acrosefalosindaktili Tip I), Carpenter, Apert-Crouzon sendromu (Acrosefalosindaktili Tip II), Jackson-Weis sendromu ve Pfeifer sendromlarıdır. Kraniosinostozis ve dismorfik yüz ile karakterize olan Crouzon sendromunun otozomal dominant geçişli ve 1.5/100.000 sıklığında görülür. Crouzon, Apert ve Pfeifer sendromları fibroblast growth faktör reseptör gen (FGRG)-2 mutasyonlarına bağlı oluşmaktadır. Crouzon sendromunda özellikle koranal sütürlerin bilateral ve sagittal sütürün erken kapanması sonucu akrosefali, brakisefali, belirgin ekzoftalmus, ptozis, hipertelorizm, gaga şeklinde burun, ileri derecede hipoplazik maksilla, kulak ve damak deformiteleri meydana gelir. Apert sendromunda ise multipl sütürlerin (koranal, sagittal ve lambdoid) erken füzyonu, el ve ayak malformasyonları, özellikle simetrik sindaktili gibi tipik bulguları vardır (2,11,19-20). Carpenter sendromunda ise, yonca yaprağı gibi kafatası deformitesi akrosefali, fasiyal paralizi ve özel bir yüz görünümü vardır. Apert-Crouzon sendromu, oksisefali şeklinde kraniosinostozis ile papagan gagası burun, belirgin prognatizm, değişik derecelerde nistagmus, Crouzon sendromundaki kadar belirgin olmayan ekzoftalmus, kısa üst dudak ve özellikle torakal vertebra anomalileri vardır. Jackson-Weis sendromu, kraniosinostozis ve ayak anomalileri ile karakterizedir. Pfeifer sendromu, kraniosinostozis ve geniş başparmak ve ayak parmağı ile karakterizedir (4,21-23).

Tedavi, Apert sendromlu çocukta kranial sütürlerin beklenen süreden önce kapanması nedeniyle kafatası büyümesinin durması nedeniyle, beynin gelişimi ile birlikte kafatası içinde artan basınca neden olmaktadır. Kafa içi basınç artışının neden olduğu komplikasyonların önlenmesi için 1 yaşından önce cerrahi müdahale (strip kraniektomi, frontal kemik ilerletilmesi, kraniumun yeniden şekil-

lendirilmesi, monoblok kraniofasial ilerletme ve hidrosefali için şant konulması gibi) gerekebilir. Sindaktili tedavisi, yapışıklığın şekline göre cerrahidir. Z plasti uygulanabilir.

Olgunun ailesine hastalığın seyri boyunca gelişebilecek komplikasyonlar ve takibi hakkında bilgi verildi. Yatışının on beşinci gününde taburcu edilen vaka, çocuk nörolojisi ve beyin cerrahisi polikliniklerine gönderildi.

KAYNAKLAR

1. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. Craniofacial Disorders. In: Cohen MM, Gorlin RJ, Fraser FC (Eds). Principles and Practice of Medical Genetics. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1996. p. 1128-1132.
2. 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: 165-172.
3. Apert ME. Del'acrocephalosyndactylie. Bull Mem Soc Med Hop 1906; 23: 1310-1330.
4. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.474-475.
5. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Skeletal abnormalities in the Apert syndrome. Am J Med Genet 1993; 47: 624-632.
6. Warner WC Jr. Pediatric cervical spine. In: Canale ST (Ed). Campbell's operative orthopaedics. St.Louis: Mosby; 2003: p.1737-1740.
7. Guille JT, Sherk HH. Congenital osseous anomalies of the upper and lower cervical spine in children. J Bone Joint Surg Am 2002; 84: 277-288.
8. Kreiborg A, Barr M Jr, Cohen MM Jr. Cervical spine in the Apert syndrome. Am J Med Genet 1992; 43: 704-708.
9. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. Am J Med Genet 1993; 45: 758-760.
10. 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: 394-398.
11. Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. Nat Genet 1996; 13: 48-53.
12. Cohen MM Jr, Kreiborg S. The central nervous system in the Apert syndrome. Am J Med Genet 1990; 34: 36-45.
13. 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; 2: 565-568.
14. Sarimski K. Social adjustment of children with a severe craniofacial anomaly (Apert syndrome). Child Care Health Dev 2001; 27: 583-590.
15. Shipster C, Hearst D, Dockrell JE, et al. Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: a pilot study. Int J Lang Commun Disord 2002; 37: 325-343.
16. Tastekin A, Kantarcı M, Ors R, Ceviz N. Sliding hiatal hernia associated with Apert syndrome: A first case report. Genetic Counseling 2004; 15: 387-389.
17. Elwood T, Sarathy PV, Geiduschek JM, et al. Respiratory complications during anesthesia in Apert syndrome. Paed Anaesth 2001; 11: 701-703.
18. Moore MH. Upper airway obstruction in the syndromal craniosynostoses. Br J Plast Surg 1993; 46: 355-362.
19. 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; 64: 446-461.
20. Lajeunie E, Cameron R, El Ghouzzi V, et al. Clinical variability in patients with Apert's syndrome. J Neurosurg 1999; 90: 443-447.
21. Cohen MM Jr. Craniosynostoses: Phenotypic/ Molecular correlations. Am J Med Genet 1995; 56: 334-339.
22. Maroteaux P, Fonfria MC. Apparent Apert syndrome with polydactyly: rare pleiotropic manifestation or new syndrome? Am J Med Genet 1987; 28: 153-158.
23. Passos-Bueno MR, Sertié AL, Zatz M, Richieri-Costa A. Pfeiffer Mutation in an Apert Patient: How Wide Is the Spectrum of Variability Due to Mutations in the FGFR2 Gene? Am J Med Genet 1997; 71: 243-245.