

## Apert sendromlu tipik bir olgu

Hatip AYDIN, Bilge GEÇKİNLİ, Ali KARAMAN

### ÖZET

Apert sendromu, akrocefalosindaktili grubu bozukluklardan olup, genellikle sporadik oluşan FGFR2 genindeki değişime bağlı doğumsal bir bozukluktur. Tipik özellikleri akrobrakisefali, kraniosinotroz, ellerde ve ayaklarda kemik ve/veya kütanöz sindaktiliyle karakterizedir. Akrobrakisefali, bilateral komplet sindaktili ve FGFR2 geninde P253R mutasyonunun olması nedeniyle tipik Apert Sendromu olan olgunun tipik bulgularıyla literatüre katkı amacıyla sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** Apert, akrobrakisefali, kraniosinotroz, sindaktili

### SUMMARY

#### A typical case with apert syndrome

Apert syndrome is a disorder of acrocephalosyndactyly group, usually consisting of sporadic congenital disorder due to changes in FGFR2 gene. Typical features of syndrome are characterized with acrobachycephaly, craniosynostosis, bony and/or cutaneous syndactyly of hands and toes. We presented a case with typical features of Apert Syndrome that has acrobachycephaly, bilateral complete syndactyly and the P253R mutation in the FGFR2 gene as contribution to the literature.

**Key words:** Apert, acrobachycephaly, craniosynostosis, syndactyly

Apert sendromu, brakisfenosefaliğe tipte akrocefali ile karakterize kafatası kusurları içeren, el ve ayaklarda sindaktilin eşlik ettiği bir sendromdur<sup>(1)</sup>. Çoğunlukla sporadik olmakla beraber, bazen otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Apert sendromu fibroblast growth faktör reseptör (FGFR)-2 genindeki S252W ya da P253R mutasyonları nedeniyle oluşmaktadır<sup>(2)</sup>. Bu makalede tipik Apert sendromlu bir Türk hastanın fenotip ve genotipi literatür bilgileri ile tartışılarak sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

Olgumuz aralarında akrabalık olmayan 34 yaşında sağlıklı baba ve 32 yaşında sağlıklı annenin ikinci gebeliğinden spontan vajinal yol ile zamanında doğan kız bebektir: ellerinde, ayaklarında, başında ve yüzünde anormallikler nedeni ile kliniğimize başvurdu. Gebelik sürecinde herhangi bir sorunu olmayan annenin gebelikte düzenli takip öyküsü bulunmamaktaydı ve fetal ultrasonografi yapılmamıştı. Olgunun 4 yaş 6 aylık sağlıklı erkek kardeşi vardı.

Hastanın 2 aylık muayenesindeki vücut ağırlığı 3200 g (50-75p), boyu 53 cm (50-75p) ve baş çevresi 35 cm (90p'in üzerinde) idi. Fizik muayenesinde; akrobrakisefali, frontal bossing, metopik suturen başlayan ve oksipitale kadar devam eden yer yer kapalı fontanel açıklığı, temporoparietal suture hattında palpabl sinostoz yapısı, metopik suture hizasında belirgin çıkıntı vardı (Şekil 1). Burun kökünden başlayan metopik suture orta hatta kadar devam eden 2x3 cm kapiller hemanjiom görüldü. Bilateral fronto-temporal bölgelerde hafif darlık, hipertelorizm, aşağı bakan palpebral fissürler, propitozis, geriye dönük ve düşük yerleşimli kulaklar, basık burun kökü, kısa burun yapısı, yüksek ve dar damak ve sivri çene mevcuttu. Bilateral el ve ayak parmaklarında başparmaklarında dâhil olduğu kütanöz sindaktili, bilateral ayak başparmakları haricinde tırnaklar korunmuştu (Şekil 2). Bilateral ayak başparmaklarında brakidaktili ve tırnak hipoplazisi mevcuttu. Dış genital yapısı normal kız görünümündeydi. Umbilikal hernisi bulunmaktaydı. Kranial 3D bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde kranial suturlar ara-

**Geliş tarihi:** 19.06.2013

**Kabul tarihi:** 21.12.2013

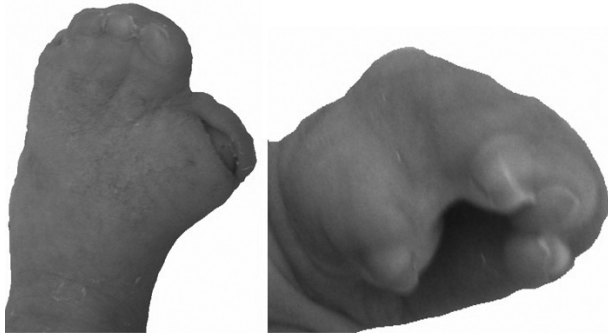
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Tanı Merkezi

**e-mail:** dr.hatip@gmail.com

sında sinostozlar ve kafa kemik yapısında yaygın defektler mevcuttu (Şekil 3). FGFR2 Ser252Trp ve Pro253Arg mutasyon analizinde olguda Pro253Arg değişimi tespit edildi.



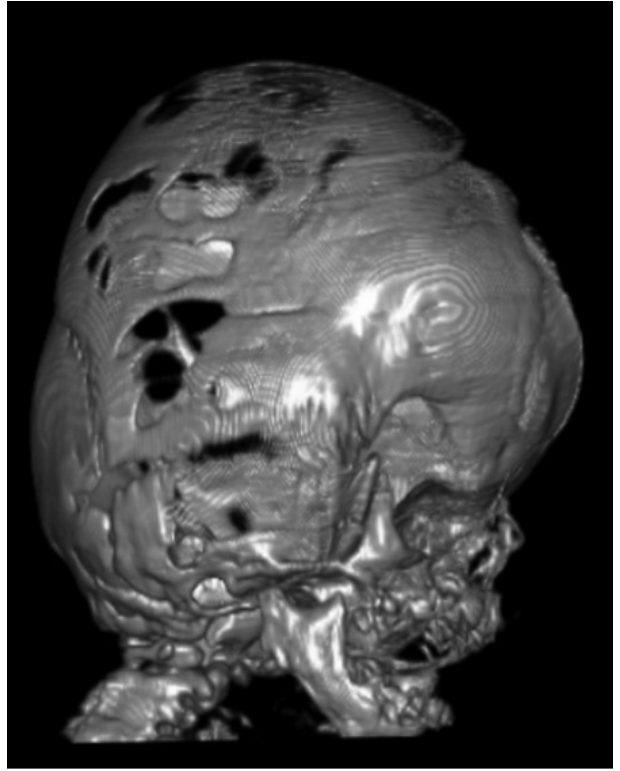
Şekil 1. Akrobrakisefali ve Apert sendromu tipik yüz görünümü.



Şekil 2. El ve ayakta başparmağında dâhil olduğu kutenöz komplet sindaktili.

## TARTIŞMA

Apert sendromu, akrosefalosindaktili grubu bozukluklardan olup, tipik özellikleri akrosefali, kraniosinotosiz, orta yüz hattında hipoplazi ve ellerde ve ayaklarda kemik ve/veya kutenöz sindaktiliyle karakterize konjenital bir bozukluktur <sup>(1)</sup>.



Şekil 3. 3D Kranial MR'da kraniosinostoz ve yaygın kemik defektleri.

Apert sendromunun kraniofasial bulguları; doğumda kapanmış koronal sütür, büyük fontanel, geniş glabella varlığıdır. Hiperakrobrakisefali sık görülür ve oksiput düzdür. Alın çıkık, belirgin ve yüksektir. Kaş kemerleri belirgin çöküktür. Kranial taban malforme, sıklıkla asimetriktir. Anterior kranial fossa çok kısadır. Sığ, geniş orbita, çıkıntılı etmoid ve hipertelorizm bulunur. Basık burun kökü, gaga görünümünde burun ve sıklıkla nazal septum deviyasyonu gözlenir. Proptozis, strabismus mevcuttur. Maksiller hipoplazi nedeniyle dental ark "V" şeklinde olabilir, yarı damak ve düzensiz yerleşimli dişler bulunabilir. Farklı sayıda el-ayak parmaklarında sindaktili gözlenir <sup>(1,3,4)</sup>. Olguda dismorfik yüz görünümü (akrobrakisefali, belirgin, bombe, yüksek alın, hipertelorizm, kaş kemerleri çökük, proptozis, strabismus, dar damak, belirgin sekonder alveolar kemer, düşük arkaya yerleşimli kulaklar), bilateral el-ayaklarda komplet sindaktili bulguları ve FGFR2 geninde Pro253Arg değişimi olması tanımımızı desteklemektedir.

Olguların doğum boyu, kilosu, baş çevresi 50 persantilin üstündedir. İlerleyen yaşlarda alt ekstremitelerde rizomelik kısalık gelişir. İlerleyici kalsifikasyon ve füzyon el, ayak ve servikal vertebralarda görülür. Rizomelik kısalık üst ekstremitelerde de belirgin olabilir. Cohen ve ark. (5) ekstremitte kısalığını % 4 olarak bildirmişlerdir. Eklemlerde hafif hareket kısıtlılığı mevcuttur. % 69 olguda C4-C5 servikal vertebra arasında füzyon gelişir (6). Ciltte akneiform lezyonlar bulunabilir. % 10 oranında kardiyovasküler ve genitouriner anomalilere rastlanabilir. Önemli oranda olgularda mental retardasyon bulunur ve IQ ortalama 73'tür (3). Olgunun persentil değerleri 50'nin üzerinde olması literatürü desteklemektedir. Muayene yapıldığı zaman olgu 2 aylık olması nedeni ile bazı değerlendirmeler yapılamadı ve mentali değerlendirilemedi.

Olguların hemen hemen tamamı sporadiktir, komplet penetrans ve otozomal dominant geçiş gösterir. Wilkie ve ark. (7) lokusu 10q26'da olan FGFR2 geninde iki farklı mutasyon tanımlamışlardır. Bunlar Ser252Trp ve Pro253Arg'dir. Özellikle Ser252Trp deki mutasyonla yarık damak, Pro253Arg mutasyonu ile ağır sindaktili frekansının arttığı saptanmıştır. Park ve ark. (8) 36 Apert sendromlu olgudan 35'inde FGFR2 geninde S252W ya da P253R mutasyon taşıyıcısı olduğunu rapor etmişlerdir. Bu hastalardaki mutasyon sıklığı ise S252W için % 71, P253R için ise % 26 olduğunu belirtmişlerdir. Olgudaki değişim sporadik olup, toplumda nispeten daha az görülen Pro253Arg değişimi saptandı.

Ayırıcı tanıda, kraniosinostozisle birlikte görülen genetik bozukluklar yönünden değerlendirilmelidir. FGFR-2 mutasyonlarına bağlı oluşan sendromlar Genital anomali ya da Steroidogeneze bozukluk olmayan Antley-Bixler sendromu, Apert sendromu, Beare-Stevenson kutis girata sendromu, Bent kemik displazisi sendromu, Kraniofasial-iskelet-dermatolojik displazi, Spesifik olmayan kraniosinostozis, Crouzon sendromu, Jackson-Weiss sendromu, LADD sendromu, Pfeiffer sendromu, Saethre-Chatzen sendromu, Skafosefali ve Axenfeld-Rieger anomalisi, Skafosefali-maksiller retrüzyon-mental retardasyondur (4). Crouzon sendromunda özellikle koranal sütürlerin bilateral ve sagittal sütürün erken

kapanması sonucu akrocefali, 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. Carpenter sendromunda ise, yonca yaprağı gibi kafatası deformitesi akrocefali, fasial paralizisi 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 anormalileri vardır. Jackson-Weiss sendromu, kraniosinostozis ve ayak anormalileri ile karakterizedir. Pfeiffer sendromu, kraniosinostozis ve geniş başparmak ve ayak parmağı ile karakterizedir (3,4,7,8).

Olgu bulguları ve moleküler analiz sonucu kesin tanının Apert sendromu olduğunu göstermektedir. Bu bulgular ile Apert sendromlu Türk bir olgu literatüre katkı amacıyla sunuldu.

## KAYNAKLAR

1. **Apert ME.** De l'acrocephalosyndactylie. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1906;23:1310-1330.
2. **Mantilla-Capacho JM, Arnaud L, Diaz-Rodriguez M, et al.** Apert sendromu with preaxial polydactyly showing the typical mutation Ser252Trp in the FGFR2 gene. *Genet Counsel* 2005;16:403-406. PubMed: 16440883
3. **Jones KL.** Smith's recognizable patterns of human malformation. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006, 474-5.151-64.
4. <http://omim.org/entry/101200>, Erişim Tarihi: 16 Haziran 2013.
5. **Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, et al.** Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992;42:655-659. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320420505>
6. **Kreiborg A, Barr M Jr, Cohen MM Jr.** Cervical spine in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992;43:704-708. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320430411>
7. **Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, et al.** Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nature Genet* 1995;9:165-172. <http://dx.doi.org/10.1038/ng0295-165>
8. **Park WJ, Theda C, Maestri NE, et al.** Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;57:321-328.