



Apert sendromu: Olgu Sunumu

**İbrahim Alanbay, Hakan Çoksüer, Emre Karaşahin, Mutlu Ercan, Uğur Keskin,
Seyit Temel Ceyhan, İskender Başer**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Prenatal ultrasonografide Apert sendromu tanısı konulan olgunun sunulması.

Olgu: 29 yaşında, G2P1 olguda, 23. haftada yapılan sonografide kraniyosinostozis, hipertelorizm, frontal bossing, burun kökü basıklığı, el ve ayaklarda sindaktili, orta derecede ventrikülomegali saptanmıştır. Bu bulgular ile Apert sendromu ön tanısıyla, ailenin de isteği ile terminasyona karar verilmiş olup, postmortem incelemede bulgular teyit edilmiştir.

Sonuç: Prenatal tanı için birinci basamakta bazı bulgular (anormal kraniyofasiyal görünüm, ekstremitte anomalileri) görüldüğünde Apert sendromu da akılda tutularak detaylı sonografik incelemelere geçilmelidir.

Anahtar sözcükler: 2D ultrasonografi ve 4D ultrasonografi, Apert sendromu.

Apert syndrome: a case report

Objective: To present a case of Apert syndrome diagnosed by prenatal ultrasonography.

Case: In prenatal ultrasound examination, a 29-year-old G2P1 patient has been found to have a fetus with craniosynostosis, hypertelorism, frontal bossing, nasal bridge depression, syndactyly in the hands and feet, moderate ventriculomegaly. These findings lead to the diagnosis of Apert syndrome and the pregnancy was terminated with the will of the family. Postmortem examination confirmed the diagnosis.

Conclusion: Apert syndrome should be considered in the differential diagnosis when certain ultrasonographic findings such as abnormal craniofacial look or extremity abnormalities are encountered during prenatal examination.

Key words: 2-D ultrasonography and 4-D ultrasonography, Apert syndrome.

Giriş

Apert sendromu nadir görülen, konjenital bir malformasyon sendromu olup, progresif kutanöz ve kemik sindaktili, midfasiyal hipoplazi ve kraniyosinostozis triadı ile karakterizedir. İlk olarak Whearon tarafından 1894 yılında tanımlanmıştır ve 1906 yılında Apert tarafından geniş olarak revize edilmiştir.^[1] Bu sendromun prevalansı 15.5 /1,000,000 (1/65,000) yenidoğanda olarak bildirilmekte olup, tüm kraniyosinostozis vakalarının %4.5'ini oluşturmaktadır.^[2-4] Fibroblast growth factor reseptör 2'yi (FGFR2) kodlayan genlerdeki mutasyon, bilinen olguların %97'sinde mevcuttur.^[2-4] İskelet anomalilerinin yanında değişik sıklıkta özellikle santral

sistemi gibi visseral malformasyonlar ve mental retardasyon tabloya eşlik eder.^[5] Bu olgu sunumundaki amacımız, prenatal ultrasonografide Apert sendromu tanısı konan bir olgu nedeniyle, Apert sendromunun ultrasonografik 2 boyutlu (2D) ve 4 boyutlu (4D) bulgularını bu konudaki literatür ile birlikte sunmaktır.

Olgu Sunumu

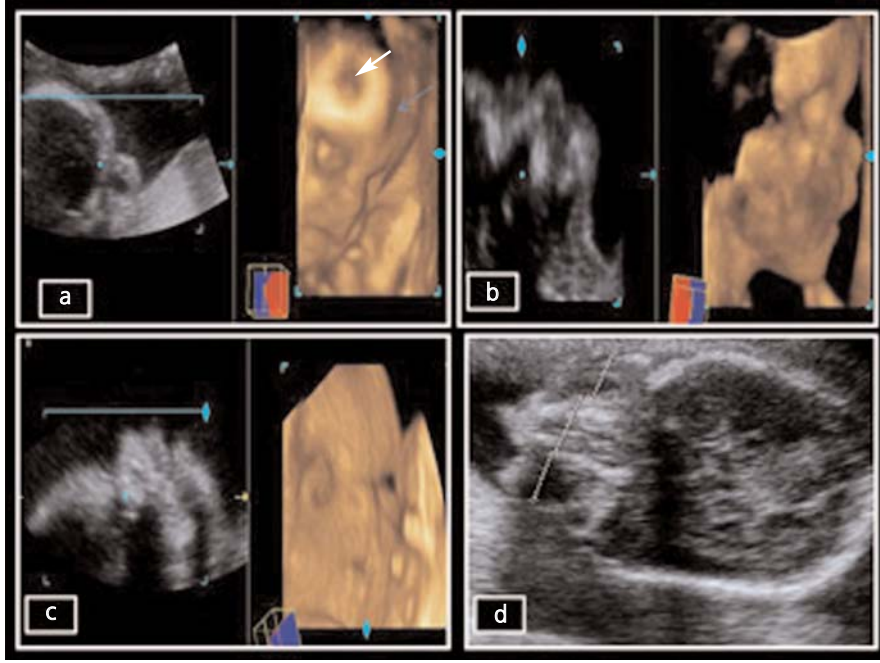
Olgumuz 29 yaşında, G2P1 olup, 23. haftada yapılan sonografide Apert sendromu ön tanısı ile kliniğimize refere edilmiştir. Yapılan ultrasonografide, kraniyosinostozis, hipertelorizm, frontal bossing, burun kökü basıklığı (Şekil 1), el ve ayaklarda sindaktili (Şekil 2) ve

Yazışma adresi: Dr. Hakan Çoksüer, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.
e-posta: coksuer@gmail.com

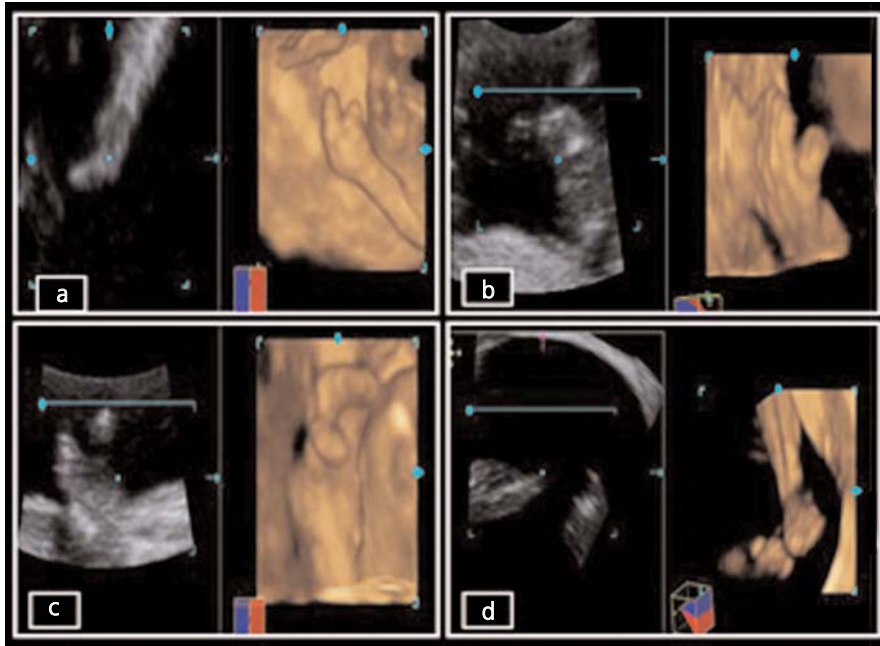
Geliş tarihi: Eylül 7, 2011; **Kabul tarihi:** Aralık 20, 2011

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20120201003
doi:10.2399/prn.12.0201003
Karekod (Quick Response) Code:





Şekil 1. (a-d) Fetusun kraniyofasiyal 2D ve 4D görüntüleri. Görüntüler incelendiğinde koronal kraniyosinostozis (ok), frontal *bossing* (ok başı) ve deprese nazal *bridge* görülmekte, 2D ile karşılaştırıldığında görüntüler arasındaki büyük fark net olarak izlenebilmektedir. [Bu şekil, derginin www.perinataldergi.com adresindeki çevrimiçi sürümünde renkli görülebilir]



Şekil 2. Ekstremitte anomalilerinin 2D ve 4D görüntüleri. (a-c) Üst ekstremitte görüntüleri. Ellerdeki '*mitten hand*' görülmektedir. (d) Alt ekstremitte (ayak) görüntüleri. [Bu şekil, derginin www.perinataldergi.com adresindeki çevrimiçi sürümünde renkli görülebilir]

orta derecede ventrikülomegali saptanmıştır (Şekil 3). Bu bulguların 2D ve 4D görüntüleri alınmıştır. Bu bulgular eşliğinde ailenin de isteği ile terminasyona karar verilmiş olup, fetusun postmortem incelemesinde bu bulgular teyit edilmiştir.



Şekil 3. Sınırdaki ventrikülomegali görüntüsü.

Tartışma

Apert sendromu klasik olarak koronal kraniyosinostozis, midfasial hipoplazi ve el ve ayaklarda simetrik kemik sindaktili triadı olarak karakterize olup, prevalansı bir milyon canlı doğumda 15 olgu olarak bildirilmektedir ve kraniyosinostotik sendromların %4.5'ini oluşturmaktadır. FGFR2'yi kodlayan genlerdeki mutasyon bilinen olguların %97'sinde mevcuttur.^[2-7] FGFR2'deki mutasyonlar otozomal dominant olmasına rağmen, olguların büyük çoğunluğu (%98) spermdeki de novo mutasyona bağlı olarak sporadiktir ve yeni mutasyonlara bağlı olarak oluşur.^[6,8] FGFR2'deki mutasyonlar, muhtemelen bu mutasyonların sıklığının artması nedeni ile paternal yaşla birlikte artar ve dolayısı ile Apert sendromu etiyolojisinde ileri paternal yaş önemlidir.^[8] Bu gendeki mutasyon diğer kraniyosinostozis ve iskeletel displazisi olgularında da görülür.^[9] Bu gendeki mutasyon sonucu hücre migrasyonundaki regülasyon, proliferasyon ve differansiyasyon bozulur ve sonuç olarak prematüre osteogenezis ve iskelet anomalileri oluşur. Kranial suturelardaki prematür füzyon sonucu oluşan kranial şekil bozuklukları ve el ve ayaklarda sindaktili tüm Apert sendromlu olgularda gözlenen anomalilerdir.^[6,7,9] Koronal sinostozis tüm Apert olgularında gözlenir ve en erken 19. haftada saptanır. Koronal suturelardaki prematür

füzyon Apert sendromunu diğer kraniyosinostozis olgularından ayırır. Sıklıkla lambdoid ve sagittal kraniyosinostozis gibi bozukluklar, frontal bossing gibi kafa şekil anomalilerine yol açar.^[9,10]

Literatürde bildirilen çeşitli anormallikler beyin, kraniyofasiyal, kardiyak, genitoüriner (%10), gastrointestinal (%1.5), obstetrik ve iskeletel anomaliler olarak bildirilmiştir. Kraniyofasiyal anomaliler belirgin frontal bossing, düz oksiput, kısa düz burun, mikrognati ve yarık damaktır. Midface hipoplazi Apert olgularında klasik olarak karakterize olup, belirgin burun kökü basıklığı ile karşımıza çıkar. Diğer kraniyofasiyal anomaliler koanal stenosis, lens ektopisi, proptozis olarak bildirilmiştir. Kısalmış kemik orbitalar nedeniyle hipertelorizm, proptozis ve strabismus sıklıkla izlenir. Beyin-santral sinir sistemi lezyonları olarak, non-progresif ventrikülomegali (%48.5), komplet veya parsiyel korpus kallozum agenezisi (ACC), holoprosensefali, septum pellisidumun parsiyel yokluğu, posterior fossa anomalisi, artmış nukal kalınlık olarak bildirilmiştir.^[7,9,10] Korpus kallozum agenezisi ve ventrikülomegali Apert sendromu olgularında sıklıkla tanımlanan bulgulardır. Renier ve ark. 60 olguluk serilerinde komplet ACC oranını %5, parsiyel ACC oranını ise %45 olarak bildirmiştir.^[11] Sonuçta ventrikülomegali veya korpus kallozum agenezisinin prenatal tespit edildiği olgularda ek olarak Apert sendromunun da düşünülmesi önerilmektedir.

Kardiyak anomalilerin başlıcaları kardiyovasküler anomaliler ve hipoplastik sol kalp iken, genitoüriner anomaliler polikistik böbrek ve hidronefrozis olarak bildirilmiştir. Obstetrik anomaliler ise polihidroamniyostur.^[4-7] El ve ayaklardaki sindaktili bilateralidir.^[7,9,10] Sindaktili 'mitten hands' olarak bilinir ve bu sendromu diğer kraniyosinostozis olgularından ayırır. Olguların %97'sinde görülür.

Olgumuzda tespit edilen bulgular ise; anormal kafa şekil bozukluğu, kraniyosinostozis, frontal bossing, düz burun, ventrikülomegali, hipertelorizm, el ve ayaklarda sindaktili olarak saptanmıştır ve bu bulgular nedeniyle olgumuza Apert sendromu tanısı konmuştur. Apert sendromu riskli hastalarda birçok metod ile (ultrasonografi, moleküler test) erken saptanabilirken, tanı büyük çoğunluğunu oluşturan sporadik olgulardaki çeşitli non-spesifik sonografik bulguların bildirilmesi nedeniyle zordur ve tanıyı doğrulamak için ciddi sonografik inceleme gerekir.^[6,7,10] Olgumuzda rutin prenatal tarama sırasında saptanan birçok non-spesifik bulgunun detaylı incelenmesi sonucu tanıya gidilmiştir. Apert sendromunun prenatal sonografik tanısı, anormal kra-

niyal şekil bozukluğu, midfasial hipoplazi ve bilateral el ve ayaklarda sindaktili triadının saptanması ile konur. Oküler hipertelorizm ve eksorbitizm ek diğer önemli Apert sendromu özellikleri veya kraniyosinostozise eşlik eden diğer önemli özellikler olup, ultrasonografi sırasında alarm verecek özelliklerdir. Yüksek riskli ailelerin taranmasında hedef ultrasonografik izlem en erken 16-17. haftalarda ekstremitelerde 'mitten hand'ın ve 20. haftada da kraniyosinostozise ait değişikliklerin tespit edilmesidir.^[12,13] Bununla beraber kraniyal ve orbital şekil değişiklikleri, hipertelorizm ikinci trimestrin sonlarına doğru sıklıkla belirgin olmayıp, üçüncü trimesterde çok daha fazla belirgin hale gelmektedir.^[14] Olgumuzda da kraniyosinostozis ancak 23. haftadaki ultrasonografide saptanabilmiştir. İntrakraniyal anomaliler Apert sendromundaki kraniyal değişikliklerden önce olduğundan korpus kallozumun tam gelişmesinden önce bile teşhis edilebilir. Bu bulgular çok geniş spektrumda saptanabildiğinden, bu olgularda amniyosentezle karyotip analizi ile eşlik eden sitogenetik anomalilerin değerlendirilmesi önerilmektedir.^[15] Her ne kadar korpus kallozum agenezisini komplet olarak 19-20. haftadan önce değerlendirmek mümkün olmasa da, lateral ventriküllerin değerlendirilmesi ve septum pellucidumun rutin ikinci trimester ultrasonografik değerlendirilmesi, prenatal olguların çoğunda gösterilen korpus kallozum agenezisinin erken değerlendirilmesinde önemli katkı sağlayacaktır.^[6,10] Yine fetal ellerin detaylı değerlendirilmesinin, standart obstetrik değerlendirme içinde yer almasa bile, ventrikülomegali veya korpus kallozum agenezisi gibi yüksek riskli olgularda yapılması faydalı olacaktır. Olgumuzda da ventrikülomegali saptanmıştır. İkinci trimesterde parmakların değerlendirilmesi zor olsa da yapılabilir ve Apert veya Pfeiffer gibi bir çok kraniyosinostozis sendromu ve diğer anomalilerin saptandığı olgularda hedef taramada yol göstererek tanı koydurabilir.^[16] Kötü prognoz taşıdığından Apert sendromunun, diğer daha iyi prognoza sahip Pfeiffer sendromu benzeri diğer kraniyosinostozis olgularından ayrılması önemlidir. Özellikle ekstremitelerin değerlendirilmesi bu ayırımın yapılmasında önem taşır. Yine kraniyofasiyal yapıların net değerlendirilmesi her zaman 2D ultrasonografi ile tam olarak yapılamayabilir. Özellikle kraniyosinostozisin net olarak değerlendirilmesi önemlidir. Olgumuzda 4D ultrasonografi ile bu yapılar normal ultrasonografideki görüntü ile kıyaslanamayacak şekilde tam olarak gösterilmiştir. Görüntüler incelendiğinde, tam anatomik görünümün elde edildiği görülecektir. Literatür incelendiğinde Apert sendromunun 4D görüntüleri ile ilgili bir

yayın bulunmamıştır. Ancak Apert sendromunun tanısında 3D görüntüleme ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Bu yayınların incelenmesinde, normal ultrasonografi ile karşılaştırılmayacak şekilde hem kraniyofasiyal hem de ekstremitelere ait anomalilerin net olarak gösterildiği görülecektir. Bu yayınlarda Apert sendromunun diğer olgulardan ayırımında 3D görüntüleme yöntemlerinin iyi bir yol olacağı belirtilmiştir.^[13,17] Ultrasonografik özellikler tanı koymak için yeterli olsa da moleküler testler ile doğrulanması yapılabilir. Olguların %98-99'unda FGFR2 2 geninde mutasyon olduğu bilinmektedir ve tanı bu mutasyonların saptanması ile doğrulanır.^[18] Her ne kadar moleküler tanı, şüphelenilen olgularda tanı koydurucu olsa da daha önce etkilenmiş çocukları olmayan olgularda, şüpheli prenatal bulguların saptanması üçüncü trimester kadar gecikmiş olabilir. Bu nedenle ultrasonografik bulguların daha önce saptanması ön plana çıkmaktadır. Olgumuzda ultrasonografik bulgular tanı için yeterli olmuştur. Moleküler tanı ise halen ülkemizde yapılmamaktadır.

Sonuç

Apert sendromu bir çok spesifik ultrasonografik bulguları içeren bir sendromdur. Prenatal dönemdeki olgularda tanı konulmasının birinci basamağı, bazı bulgular (anormal kraniyofasiyal görünüm, ekstremit anomalileri) gibi durumlarda Apert sendromunu akılda tutarak detaylı sonografik incelemelere geçmektir. Prenatal ultrasonografide, özellikle yüz anomalileri ve ekstremit anomalileri gibi spesifik bulgularla seyreden sendromların tanısında 4D ultrasonografi önemli avantajlar sağlamaktadır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Apert M. De l'acrocephalosyndactylie. Paris-Bull Mem Soc Med Hop 1906;23:1310-3.
2. Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, et al. Birth prevalence study of the Apert syndrome. Am J Med Genet 1992;42:655-9.
3. Chang CC, Tsai FJ, Tsai HD, Tsai CH, Hsieh YY, Lee CC, et al. Prenatal diagnosis of Apert syndrome. Prenat Diagn 1998;18:621-5.
4. Athanasiadis AP, Zafrakas M, Polychronou P, Florentin-Arar L, Papasozomenou P, Norbury G, et al. Apert syndrome: the current role of prenatal ultrasound and genetic analysis in diagnosis and counselling. Fetal Diagn Ther 2008;24:495-8.

5. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993;45:758-60. 0
6. Quintero-Rivera F, Robson CD, Riess RE, Levine D, Benson C, Mulliken JB, et al. Apert syndrome: what prenatal radiographic findings should prompt its consideration? *Prenat Diagn* 2006;26:966-72.
7. Skidmore DL, Pai AP, Toi A, Steele L, Chitayat D. Prenatal diagnosis of Apert syndrome: report of two cases. *Prenat Diagn* 2003;23:1009-13.
8. Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Jabs EW. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am J Hum Genet* 2003;73:939-7.
9. Hansen WF, Rijhsinghani A, Grant S, Yankowitz J. Prenatal diagnosis of Apert syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:127-30.
10. Patel B, Suchet I. Postmortem computed tomography in a case of Apert syndrome correlation with conventional autopsy and prenatal ultrasound. *Ultrasound Q* 2010;26:249-53.
11. Renier D, Arnaud E, Cinalli G, Sebag G, Zerah M, Marchac D. Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *Neurosurgery* 1996;85:66-72.
12. Narayan H, Scott IV. Prenatal ultrasound diagnosis of Apert's syndrome. *Prenat Diagn* 1991;10:187-92.
13. Mahieu-Caputo D, Sonigo P, Amiel J, Simon I, Aubry MC, Lemerrer M, et al. Prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome: a sequential diagnostic approach combining three-dimensional computed tomography and molecular biology. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:10-2.
14. Pooh RK, Nakagawa Y, Pooh KH, Nakagawa Y, Nagamachi N. Fetal craniofacial structure and intracranial morphology in a case of Apert syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:274-80.
15. Weber B, Schwabegger AH, Vodopiutz J, Janecke AR, Forstner R, Steiner H. Prenatal diagnosis of Apert syndrome with cloverleaf skull deformity using ultrasound, fetal magnetic resonance imaging and genetic analysis. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:51-6.
16. Reiss RE, Foy PM, Mendiratta V, Kelly M, Gabbe SG. Ease and accuracy of evaluation of fetal hands during obstetrical ultrasonography: a prospective study. *J Ultrasound Med* 1995;14:813-20.
17. Boog G, Le Vaillant C, Winer N, David A, Quere MP, Nomballais MF. Contribution of tridimensional sonography and magnetic resonance imaging to prenatal diagnosis of Apert syndrome at mid-trimester. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:20-3.
18. Ferreira JC, Carter SM, Bernstein PS, Jabs EW, Glickstein JS, Marion RW, et al. Second-trimester molecular prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome following suspicious ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:426-30.