

Kvartalets syndrom

Apert syndrom

Pål Rasmus Njølstad¹, Robert Bjerknes og Dagfinn Aarskog

*Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben,
Haukeland Sykehus, 5021 Bergen*

Kraniosynostosesyndromer er en gruppe medfødte syndromer der feil under fosterutviklingen leder til abnorm form av skallen på grunn av prematur lukking av kraniale suturer. Det er nylig gjort store fremskritt når det gjelder å forstå den genetiske bakgrunnen til disse sykdommene, og man er i gang med å klassifisere syndromene på genetisk grunnlag. Medlemmer av minst tre genfamilier, som har viktige roller under fosterutvikling hos vertebrater, er assosiert med de ulike kraniosynostose-syndromene. Her omtales ett av de best kjente kraniosynostosesyndromene, Apert syndrom eller akrocefalosyndaktyli type 1, som er karakterisert med kraniosynostose og malformasjoner i ansikt, hender og føtter (Figur 1, på neste side), samt mutasjoner i genet for fibroblastvektstofforreseptor-2 (FGFR2) (Figur 2 og 3, på side 31).

Prevalens

Akrosyndaktyli type 1 kalles oftest Apert syndrom etter at Apert rapporterte ni pasienter med denne tilstanden i 1906 (1). Imidlertid beskrev Wheaton syndromet alt i 1894 (2). Til nå er mer enn 300 pasienter med Apert syndrom beskrevet i internasjonal litteratur. Nyere data tyder på at Apert syndrom er hyppigere er tidligere antatt. I en stor studie av nyfødte (3) ble

prevalensen estimert til å være 15,5 per 1.000.000 fødsler. Dette stemmer bra overens med data fra en populasjonsbasert studie der prevalens ble funnet å være 12,4 tilfeller per 1.000.000 fødsler (4).

Etiologi

Apert syndrom nedarves autosomt dominant og skyldes oftest nye mutasjoner. Få voksne med syndromet har fått barn, og bare 11 slike tilfeller er beskrevet (5,6). Bare 10 tilfeller av familiær forekomst er rapportert (5,7) hvorav ett tvillingpar (7).

I 1995 rapporterte Wilkie og medarbeidere (8) mutasjoner i genet for fibroblastvektstofforreseptor-2 (FGFR2) hos pasienter med Apert syndrom. De hadde undersøkt 40 ubeslektede pasienter og alle hadde mutasjon i dette genet. Mutasjonene sitter i koblingen mellom det andre og tredje ekstracellulære immunoglobulinlignende domenet i FGFR2-genet (Figur 3) og kan påvises ved PCR-teknikk (Figur 2).

Stort sett er det to bestemte mutasjoner som oppstår hos pasienter med Apert syndrom. Disse benevnes S252W og P253R. Med S252W menes at aminosyren serin i kodon 252 er mutert til tryptofan, mens P253R betyr at aminosyren prolin i kodon 253 er endret til arginin. Til nå er en av disse to mutasjonene funnet hos 132 av 134 publiserte Apert-pasienter (7-11). Mutasjonene er av typen missense mutasjon, det vi si at en base er erstattet av en annen og at leserammen i DNA-molekylet følgelig ikke endres. Forandringen fører til en ny aminosyre i proteinet med endret funksjon som resultat.

¹Korrespondanse til:
Dr. Pål Rasmus Njølstad
Barneklubben,
Haukeland Sykehus,
5021 Bergen
Telefon 55 97 52 00
Telefaks 55 97 51 47
E-post prnj@haukeland.no



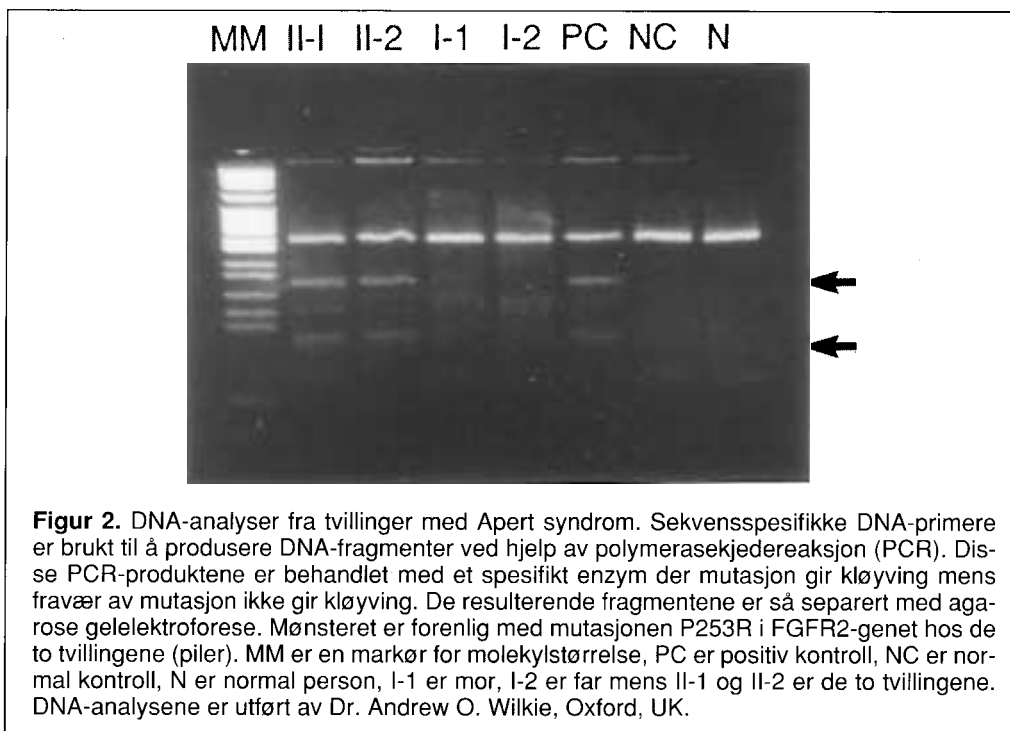
Figur 1. Tvillinger med Apert syndrom. Bemerk karakteristiske trekk med akrocefali, hypoplastisk mellomansikt, hypertelorisme, "downslanting" og nærmest komplett syndaktyli av fingre og tær. Barna var født premature, tvilling 1 (øverst, i midten og nederst til venstre) har fått utført plastisk kirurgisk korreksjon av hodeformitetene med godt resultat. Tvilling 2 (øverst og i midten til høyre) hadde medfødt øsofagusatresi (uvanlig ved Apert syndrom) som har resultert i et komplisert forløp. Dette har medført at operasjon av hodet har måttet bli utsatt. Fotografiene er gjengitt med foreldrenes tillatelse.

Kliniske funn

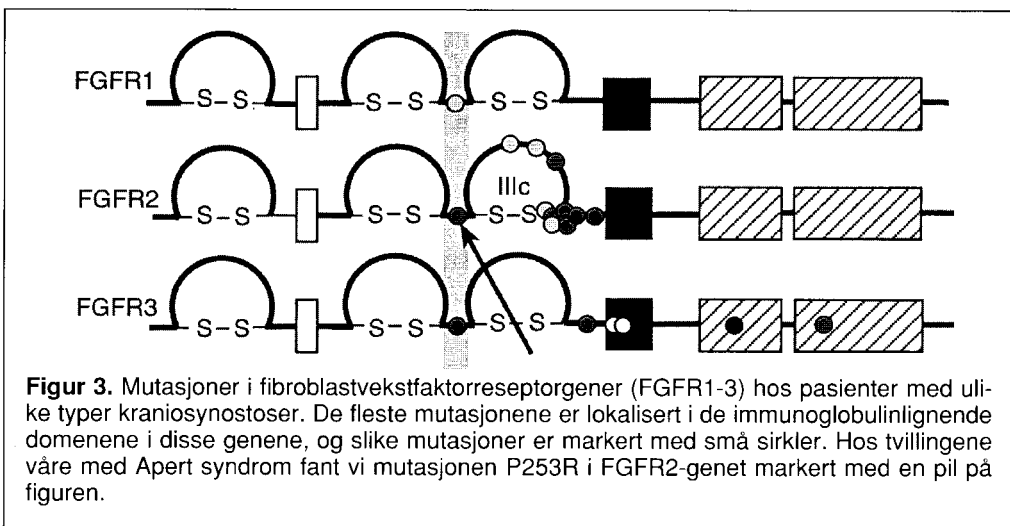
Hovedkriteriene for diagnosen Apert syndrom er kraniosynostose og alvorlig syndaktyli av hender og føtter. Tilstanden er vanligvis lett gjenkjennbar, men det finnes også atypiske tilfeller som kan være vanskelig å skille fra andre kraniosynostosesyndromer.

Kraniosynostose

Graden av kraniosynostose varierer, men oftest er de koronale suturene involvert. Dette fører til en hodefasong som kalles akrocefali (tårnskalle), karakterisert av kort antero-posteriør diameter, høy og prominente panne, samt flatt bakhode (Figur 1). En sjelden gang kan hodefasongen ligne et kløverbblad (kleebblatts-



Figur 2. DNA-analyser fra tvillinger med Apert syndrom. Sekvensspesifikke DNA-primere er brukt til å produsere DNA-fragmenter ved hjelp av polymerasekjedereaksjon (PCR). Disse PCR-produktene er behandlet med et spesifikt enzym der mutasjon gir kløyving mens fravær av mutasjon ikke gir kløyving. De resulterende fragmentene er så separert med agarose gelelektroforese. Mønsteret er forenlig med mutasjonen P253R i FGFR2-genet hos de to tvillingene (piler). MM er en markør for molekylstørrelse, PC er positiv kontroll, NC er normal kontroll, N er normal person, I-1 er mor, I-2 er far mens II-1 og II-2 er de to tvillingene. DNA-analysene er utført av Dr. Andrew O. Wilkie, Oxford, UK.



Figur 3. Mutasjoner i fibroblastvekstfaktorreseptorgener (FGFR1-3) hos pasienter med ulike typer kraniosynostoser. De fleste mutasjonene er lokalisert i de immunoglobulinlignende domeneene i disse genene, og slike mutasjoner er markert med små sirkler. Hos tvillingene våre med Apert syndrom fant vi mutasjonen P253R i FGFR2-genet markert med en pil på figuren.

chadel), men denne deformiteten er hyppigere assosiert med et annet kraniosynostosesyndrom (Pfeiffer syndrom). Fontanellene kan være store og ha forsinket lukking.

Ansiktsmisdannelser

Karakteristisk er et hypoplastisk mellomansikt, liten nese med lav nesebro, okulær hypertelorisme, strabisme, grunne øyenhuler og såkalt "downslanting" av øyespaltene (antimongoloid øyestilling) (Figur 1). Munnvikene kan henge noe ned, ganen er høy og spiss og haken prominente. Omtrent 30 % har spalte i den bløte gane, oftest ved mutasjonen S252W (10).

Hånd og fotmalformasjoner

Malformasjoner av hendene varierer fra delvis til komplett syndaktyli av fingrene. Mutasjonen P253R er hyppigere assosiert med alvorlig syndaktyli (Figur 1) (8,10). Oftest er andre, tredje og fjerde finger affisert, men tommel og lillefinger kan også være involvert. Fusjonen affiserer vanligvis bare bløtdelene, men ossøs fusjon kan også oppstå. Man kan ofte se at neglene er fusjonert til én enkelt negl. Når tommelen er fri, devierer den radially og er kort. Malformasjonene i føttene er av lignende karakter som i hendene (Figur 1).

Cerebrale misdannelser

Mental retardasjon er ikke uvanlig, men mange pasienter med normal intelligens har vært rapportert. Ca 25 % har misdannelser i CNS, oftest malformasjoner av corpus callosum eller limbiske strukturer (12).

Andre misdannelser

Ulike kardiale misdannelser finnes hos ca. 10 % (13). Komplekse og multiple kardiale misdannelser leder ofte til tidlig død. Hydronefrose og kryptorkidisme opptrer hyppigst av urogenitale misdannelser, mens gastrointestinale misdannelser er sjeldne (ca. 1,5 %) (13). Aplasi eller ankylose av ledd, spesielt i skulder, albue og hoftelodd, kan sees (14). Mange plages med uttalt akne i pubertet og tidlig voksen alder.

Vekst

Ved fødsel foreligger det tårnskalle og uforholdsmessig tungt hode på grunn av henholdsvis coronar synostose og megalocencefali. Hodeomkretsen er oftest over 50 percentilen, men det naturlige forløp uten kirurgi er at hodeomkretsen gradvis faller til knapt -2 SD (15).

Fødselslengde og vekt er også over 50 percentilen. Lengdeveksten følger så et to-faset mønster. Fram til pubertet finnes en lett vekstretardasjon slik at lengden ved pubertet ligger mellom 5 og 50 percentilen. I ungdomsårene er imidlertid vekstretardasjonen mer markert. Dette vekstmønsteret er tillagt korte underkremmiteter på grunn av rhizomeli (15).

Behandling

Kirurgisk korreksjon av kraniosynostose antas å kunne forhindre utvikling av mental retardasjon, og tidlig intervensjon er indisert ved begynnende økt intrakranielt trykk. Noen pasienter med Apert syndrom kan utvikle hydrocefalus, og denne utviklingen er vanskelig å oppdage fordi de vanlige tegn på hydrocefalus ikke alltid er tilstede. En større studie stiller seg imidlertid kritisk til disse tradisjonelle oppfatningene. Forfatterne fant at ca 25 % av pasientene med Apert syndrom hadde misdannelser i CNS som de oppfattet å være årsaken til pasientenes mentale retardasjon (12). Videre fant de at progressiv hydrocefalus var uvanlig og ofte en feiltolkning av nonprogressiv ventrikulomegali (12).

Plastikkirurgisk korreksjon av syndaktyli i hender og føtter er viktig av funksjonelle og kosmetiske årsaker, og også slik behandling krever spesiell erfaring. Når tommelen er involvert i syndaktylien, bør denne frigjøres tidlig for å oppnå pinsettgrep. Store fremskritt er oppnådd de senere år med tanke på kosmetisk ansiktskirurgi. Imidlertid er slik kirurgi komplisert og krever spesiell kompetanse.

Referanser

1. Apert E. De l'Acrocephalosyndactylie. *Bull Soc Med* 1906;23:1310
2. Wheaton SW. Two specimens of congenital cranial deformity in infants associated with fusion of the fingers and toes. *Trans Path Soc London* 1894;45:238
3. Cohen-MM J, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, Roeper P, Martinez FM. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992;42:655-9.
4. Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K. Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1997;72:394-8.
5. Cohen-MM J, Kreiborg S. Genetic and family study of the Apert syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991;11:7-17.
6. Lewanda AF, Jabs EW. Genetics of craniofacial disorders. *Curr Opin Pediatr* 1994;6:690-7.
7. Njølstad PR, Wilkie AO, Pedersen SJ. Twins with Apert syndrome and mutation in fibroblast growth factor receptor gene 2. *Horm Res* 1997;48 (suppl 2):92.
8. 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. *Nature Genet* 1995; 9:165-72.
9. Park WJ, Theda C, Maestri NE, Meyers GA, Fryburg JS, Dufresne C, Cohen-MM J, Jabs EW. Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;57:321-8.
10. Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, Moriss KG, Hall CM, Poole MD, Wilkie AO. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1996;58:923-32.
11. Passos BM, Sertie AL, Zatz M, Richieri CA. 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;71:243-5.
12. Cohen-MM J, Kreiborg S. The central nervous system in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1990;35:36-45.
13. Cohen-MM J, Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993;45:758-60.
14. Cohen-MM J, Kreiborg S. Skeletal abnormalities in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993;47:624-32.
15. Cohen-MM J, Kreiborg S. Growth pattern in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993;47:617-23.