



# Farklı mutasyonlar taşıyan Apert sendromlu iki olgu: erken tanının önemi

Two patients with Apert syndrome with different mutations: the importance of early diagnosis

Esra Işık<sup>1</sup>, Tahir Atik<sup>1</sup>, Hüseyin Onay<sup>2</sup>, Ferda Özknay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Cite this article as:** Işık E, Atik T, Onay H, Özknay F. Two patients with Apert syndrome with different mutations: the importance of early diagnosis. Turk Pediatri Ars 2017; 52: 231-5.

## Öz

Apert sendromu, otozomal baskın kalıtım gösteren el ve ayak anomalilerinin eşlik ettiği bir kraniyosinostoz sendromudur. Apert sendromunun büyük çoğunluğu *FGFR2* (fibroblast growth factor receptor 2) geninde oluşan heterozigot p.Pro253Arg ve p.Ser252Trp mutasyonları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada iki farklı mutasyon taşıyan Apert sendromu tanılı iki olgu sunulmuştur. Dört aylık erkek olan olgu 1, kraniyosinostoz ve sindaktili nedeniyle çocuk genetik kliniğine yönlendirildi. Klinik bulgularla Apert sendromu tanısı alan hastada moleküler analiz ile tanı doğrulandı. On altı yaşında gelişim geriliği, yankı damak, parmak anomalisi ve kraniyosinostoz nedeniyle başvuran olgu 2'de, *FGFR2* geninde heterozigot p.Ser252Trp mutasyonu saptandı. On aylık iken kraniyosinostoz düzeltici operasyonu yapılan olgu 1'in iki yıllık izlem boyunca nöromotor gelişiminin normal seyrettiği görüldü. Sonuç olarak, Apert sendromu olgularının erken tanı konularak, düzeltici operasyonların uygun zamanda gerçekleştirilmesi gelişim geriliğinin önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Apert sendromu, *FGFR2*, kraniyosinostoz

## Abstract

Apert syndrome is an autosomal dominant craniosynostosis syndrome accompanied by limb anomalies. The fibroblast growth factor receptor 2 (*FGFR2*) gene is responsible for the disease and two different heterozygous mutations, p.Pro253Arg and p.Ser252Trp, have been defined as responsible in the majority of cases of Apert syndrome. In this case report, two patients with Apert syndrome with two different *FGFR2* gene mutations are presented. Case-1, a 4-month-old boy with craniosynostosis and syndactyly was referred to pediatric genetic clinic. The molecular analysis revealed p.Pro253Arg mutation in the *FGFR2* gene, which confirmed the diagnosis of Apert syndrome. Case-2, a 16-year-old girl with developmental delay, cleft palate, syndactyly, and craniosynostosis, was also diagnosed as having Apert syndrome. A molecular diagnosis identified a p.Ser252Trp heterozygous mutation in the *FGFR2* gene. Case-1 underwent surgery for craniosynostosis at age 10 months and he was developmentally normal during the 2 year follow-up period. As a conclusion, early surgical intervention should be considered in cases of Apert syndrome to prevent intellectual disability.

**Keywords:** Apert syndrome, craniosynostosis, *FGFR2*

## Giriş

Apert sendromu (AS); kraniyosinostoz, midfasiyal hipoplazi ve el ve ayaklarda sindaktili ile belirgin, oldukça ender olarak görülen bir sendromdur. Yaygınlığı 1/65 000 olarak bildirilmiştir ve kraniyosinostoz sendromlarının yaklaşık %4,5'lik kısmını oluşturmaktadır (1).

Apert sendromu otozomal baskın kalıtım şekli göstermesine karşın olguların büyük kısmı kendiliğinden mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Park ve ark. (2) 1995 yılında kromozom 10q26'da yer alan *FGFR2* (fibroblast growth factor receptor 2) geninde oluşan

p.Ser252Trp(c.755C>G) ve p.Pro253Arg (c.758C>G) mutasyonlarının AS'ye yol açtığını göstermişlerdir.

Bu makalede moleküler analiz yapılarak tanı konulmuş, sırasıyla p.Pro253Arg ve p.Ser252Trp mutasyonu taşıyan Apert sendromu tanılı iki olgu sunulmuştur.

## Olgu 1

Aralarında akrabalık olmayan 25 yaşında sağlıklı baba ve 26 yaşında sağlıklı annenin birinci gebeliğinden, 39 haftalık, 3 300 g, kendiliğinden vajinal yol ile doğan dört aylık erkek olgunun hastanemize başvurusunda beden

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Tahir Atik E-posta / E-mail: tahiratik@yahoo.com

**Geliş Tarihi / Received:** 24.08.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 10.05.2016

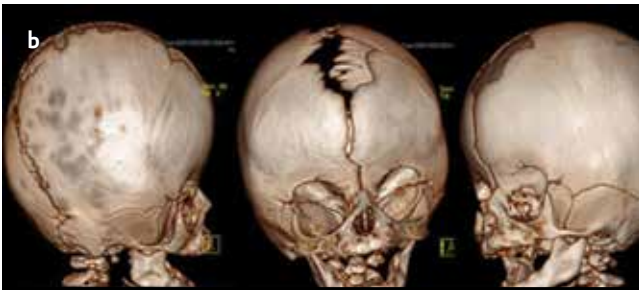
©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.3305



Resim 1. a, b. Olgu 1'in dismorfik yüz bulgularını gösteren görüntüsü (a), ellerde ve ayaklarda sindaktiliyi (b)



Resim 2. a, b. Olgu 1'de el ve ayaklarda sindaktiliyi gösteren direkt grafi görüntüleri (a), koronal suture sinostozunu gösteren üç boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntüleri (b)

ağırlığı 7 kg (50p), boyu 63 cm (25-50p), baş çevresi 42 cm (50-75p) olarak saptandı. Fizik bakıda geniş alın, akrobrakisefali, hipertelorizm, propitozis, basık burun kökü, uzun filtrum, düşük kulaklar saptandı. İki taraflı el ve ayaklarda tüm parmakları içeren tip III sindaktili vardı (Resim 1). Diğer sistem bakıları doğal olarak değerlendirildi. Klinik bulgularla Apert sendromu tanısı alan

hastada moleküler analiz ile tanı doğrulandı. Olgunun kan sayımı ve serum biyokimya tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Karın radyolojik incelemesinde hidronefroz ve transfontanel radyolojik incelemesinde tetkikinde kavum septum pellucidum saptandı. Kemik incelemesinde el ve ayaklarda kemik sindaktili belirlendi. Beyin üç boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde koronal suture sinostoz görüldü (Resim 2). Ekokardiyografi, beyin manyetik rezonans ve işitme testi incelemelerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Kraniosinostoz açısından beyin cerrahisi bölümüne yönlendirilen olguya 10 aylık iken kraniosinostoz düzeltici operasyonu yapıldı. Hastanın iki yaşında yapılan fizik bakısında, nöromotor gelişimi yaşına uygun olarak değerlendirildi.

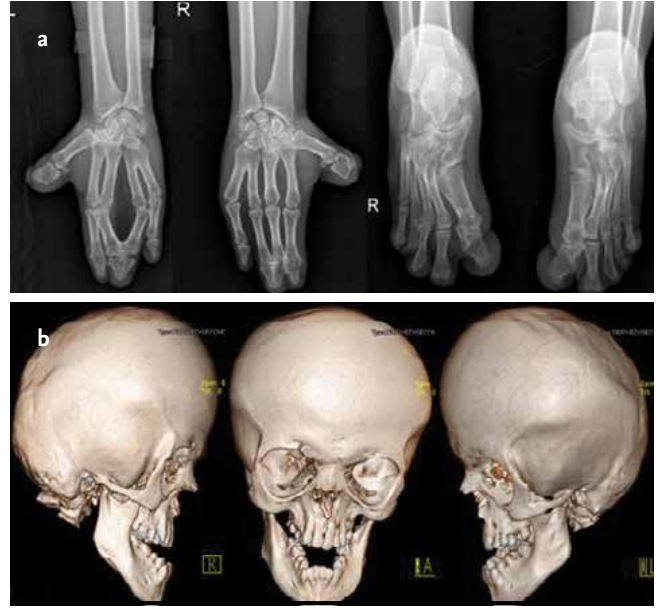
## Olgu 2

On altı yaşında kız olgu, kraniosinostoz ve sindaktili nedeniyle hastanemize yönlendirildi. Aralarında akrabalık olmayan 28 yaşındaki sağlıklı baba ve 28 yaşındaki sağlıklı annenin altıncı gebeliğinden, dördüncü yaşayan, 38 haftalık 3 400 g olarak kendiliğinden vajinal yol ile doğmuştu. Doğumdan sonra fizik bakısında fontanel genişliği ve sindaktili saptandığı, sindaktili düzeltme operasyonu planlandığı ancak ailenin izlemeye gelmediği öğrenildi. Başvurusunda beden ağırlığı 47 kg (25-50p), boyu 143,8 cm (<3p), baş çevresi 54,5 cm (50p)



Resim 3. a, b. Olgu 2'nin dismorfik yüz bulgularını gösteren görüntüsü (a), el ve ayaklarda iki ve beşinci parmakları içeren sindaktili (b)

idi. Fizik bakısında boy kısalığı, geniş alın, akrobakise-fali, hipertelorizm, propitoz, aşağı dönük palpebral fis-sürler, basık burun kökü, uzun burun ucu, uzun filtrum, yarı damak, dişlerde yanlış birleşme, düşük yerleşimli kulaklar saptandı. İki taraflı el ve ayaklarda iki ve beşinci



Resim 4. a, b. El ve ayaklarda sindaktiliyi gösteren Olgu 2'ye ait direkt grafi görüntüleri (a), koronal ve sagittal sütürlerde sinostoz ve maksilla ve mandibula hipoplazisini gösteren üç boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntüleri (b)

parmakları içeren tip 1 sindaktili ve başparmakta geniş distal falanks vardı (Resim 3). Diğer sistem muayeneleri doğal olarak saptandı.

Olgunun kan sayımı ve serum biyokimya tetkikleri, karın radyolojik incelemesi, ekokardiyografi ve işitme testinde patoloji saptanmadı. Hastanın Wisc-r testi ile yapılan bilişsel değerlendirmesinde IQ 58 olarak belirlendi. Tüm kemik incelemesinde iki taraflı el ve ayak iki ve beşinci parmaklarda kemik sindaktili ile uyumlu bulgulara ek olarak dört ve yedinci boyun omurları arasında füzyon saptandı. Beyin üç boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde koronal ve sagittal sütürlerde sinostoz, maksilla ve mandibula hipoplazisi görüldü (Resim 4). Beyin manyetik rezonans görüntülemesi normal olarak değerlendirildi. Olguya bu bulgular ile klinik olarak AS tanısı konuldu.

Her iki olgu için ebeveynlerinden onam alındı.

#### Moleküler Analiz

Her iki aileden gönüllü olur formu ve yazılı onam alındıktan sonra *FGFR2* gen mutasyonlarını belirlemek amacıyla ABI3130 otomatik dizi analizör kullanılarak Sanger dizi analizi yapıldı. Elde edilen dizi, referans diziler ile karşılaştırıldı. Saptanan değişiklikler NM\_001105 transkriptine göre isimlendirildi. Olgu 1'de heterozigot p.Pro253Arg mutasyonu, olgu 2'de he-

terozigot p.Ser252Trp mutasyonu saptandı (Resim 3). Her iki olgunun da anne ve babasının mutasyon taşımadığı ve olgulardaki mutasyonların *de novo* oluştuğu belirlendi.

### Tartışma

Apert sendromu *FGFR2* geninde oluşan heterozigot missense mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Olguların %71'inden p.Ser252Trp mutasyonunun, %26'sından da p.Pro253Arg mutasyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir (2). Nur ve ark.'nın (3) yaptığı olduğu bir çalışmada benzer şekilde Türk olgularda p.Ser252Trp mutasyonuna daha sık rastlanmıştır. Apert sendromuna yol açan, *FGFR2* geninde sık görülen bu iki mutasyon dışında bugüne kadar altı yeni mutasyon daha tanımlanmıştır (4).

*FGFR2* proteini, ekstraselüler, transmembran ve sitoplazmik bölgelerden oluşan bir tirozin kinaz almaktadır (5). 10q25.3-26 lokusunda yer alan *FGFR2* gen mutasyonları sonucunda Apert, Crouzon, Pfeiffer, Jackson Weiss, Beare-Stevenson sendromu gibi kraniosinostoz sendromları ve *FGFR2*-ilişkili izole koronal sinostozis ortaya çıkmaktadır (2). Bu mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan fenotipik değişikliklerin geniş bir dağılım göstermesinin nedeni olarak, *FGFR2* mutasyonlarının yanı sıra değiştirici genler ve epigenetik etmenlerin de fenotip üzerine etkili olduğu ileri sürülmektedir (6).

*FGFR2* geninde ortaya çıkan iki mutasyon fenotipik olarak bazı farklılıklara yol açmaktadır. p.Ser252Trp mutasyonunu taşıyan olgularda yarık damak malformasyonuna daha sık rastlandığı ve p.Pro253Arg mutasyonu taşıyan olgularda sindaktelinin daha ağır olduğu bildirilmiştir (2). Ayrıca p.Pro253Arg mutasyonunda hidronefroz, nefrolitiazis gibi ürogenital anomalilerin daha sık görüldüğü saptanmıştır (7). Bizim olgularımızda da benzer olarak p.Pro253Arg mutasyonunda sindaktelinin daha ağır olduğu ve hidronefroz eşlik ettiği, p.Ser252Trp mutasyonunda da yarık damak malformasyonunun eşlik ettiği görülmüştür. Apert sendromunda, kraniosinostoz ve sindaktiliye ek olarak merkezi sinir sistem anomalileri, doğuştan kalp hastalıkları, genital anomaliler, aplasia cutis, aşırı terleme gibi bulgular da görülebilir (7, 8). Ayrıca, p.Ser252Trp mutasyonunu taşıyan olgularda metopik sütür sinostozu, göz dibinde ödem, epilepsi ve merkezi apne gibi atipik klinik bulgular da tanımlanmıştır (9). Ancak bizim olgularımızda benzer fenotipik bulgulara rastlanılmamıştır.

Apert sendromu olgularının yaklaşık %50'sinde değişken derecelerde zeka geriliği bildirilmiştir ve kraniosinostoz düzeltici operasyonun zamanlamasının zihinsel gelişimi etkileyen önemli bir etmen olduğu gösterilmiştir. Bir yaşından önce ameliyat edilen olguların %50'sinin IQ değerinin 70 ve üzerinde olduğu, ancak daha ileri yaşlarda ameliyat edilen olguların ancak %7,1'inde zekanın normal olduğu saptanmıştır (10). Bizim hastalarımızda da benzer şekilde, 10 aylık iken ameliyat edilen olgu 1'in zihinsel gelişim basamakları normal iken, 16 yaşına kadar izleme gelmeyen olgu 2'de zihinsel gelişim geriliği vardır.

Sonuç olarak, Apert sendromunda fenotip-genotip ilişkisi göz önünde bulundurularak altta yatan mutasyona göre genetik danışma verilmelidir. Ayrıca erken dönemde tanı konulması ve kraniosinostozun uygun zamanda tedavisi zihinsel gelişim geriliğini önleyebilmek için oldukça önemlidir.

---

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı hastaların ebeveynlerinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - E.I., F.O.; Tasarım - E.I., T.A.; Denetleme - H.O., F.O.; Malzemeler - E.I., T.A.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - E.I., T.A.; Analiz ya/ya da Yorum - E.I., H.O.; Dizin Taraması - E.I., T.A.; Yazıyı Yazan - E.I., T.A.; Eleştirel İnceleme - H.O., F.O.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadığını belirtmiştir.

---

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the patient's parents.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - E.I., F.O. Design - E.I., T.A.; Supervision - H.O., F.O.; Materials - E.I., T.A.; Data Collection and/or Processing - E.I., T.A.; Analysis and/or Interpretation - E.I., H.O.; Literature Review - E.I., T.A.; Writing - E.I., T.A.; Critical Review - H.O., F.O.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Kaynaklar**

1. Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, et al. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 655-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Park WJ, Theda C, Maestri NE, et al. Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 321-8.
3. Nur BG, Pehlivanoglu S, Mihci E, et al. Clinicogenetic study of Turkish patients with syndromic craniosynostosis and literature review. *Pediatr Neurol* 2014; 50: 482-90. [\[CrossRef\]](#)
4. Liu C, Cui Y, Luan J, Zhou X, Han J. The molecular and cellular basis of Apert syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2013; 2: 115-22 [\[CrossRef\]](#)
5. Carinci F, Pezzetti F, Locci P, et al. Apert and Crouzon syndromes: clinical findings, genes and extracellular matrix. *J Craniofac Surg* 2005; 16: 361-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Oldridge M, Lunt PW, Zackai EH, et al. Genotype-phenotype correlation for nucleotide substitutions in the IgII-IgIII linker of FGFR2. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 137-43. [\[CrossRef\]](#)
7. Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, et al. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 923-32.
8. Ibarra-Arce A, Ortiz de Zárate-Alarcón G, Flores-Pe-a LG, et al. Mutations in the FGFR2 gene in Mexican patients with Apert syndrome. *Genet Mol Res* 2015; 14: 2341-6. [\[CrossRef\]](#)
9. Spruijt B, Rijken BF, Joosten KF, et al. Atypical presentation of a newborn with Apert syndrome. *Childs Nerv Syst* 2015; 31: 481-6. [\[CrossRef\]](#)
10. Renier D, Arnaud E, Cinalli G, Sebag G, Zerah M, Marchac D. Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *J Neurosurg* 1996; 85: 66-72. [\[CrossRef\]](#)