

Apert syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat

AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Introductie

Het Apert syndroom valt onder de categorie syndromale craniosynostose. Craniosynostose betreft het te vroeg sluiten van de schedelnaden. Bij de syndromale vormen valt dit samen met andere afwijkingen die samen het syndroom vormen. Een andere naam voor dit syndroom is 'acrocephalosyndactylie' en werd in 1906 voor het eerst door Apert beschreven. Deze naam geeft weer wat kenmerkend is voor het syndroom; acrosyndactylie, vergroeiing van de acra; en 'cephalosyndactylie', vergroeiing van de schedel. Veel van de beperkingen bij dit syndroom worden veroorzaakt door het te vroeg sluiten van de schedelnaden en de vergroeiing van handen en voeten. Zo kan er een te hoge hersendruk zijn en zijn de handen bijvoorbeeld minder functioneel tijdens de ontwikkeling.¹

Etiologie en prevalentie

De geschatte prevalentie ligt tussen de 1:80.000 tot 1:160.000.^{2,3} Apert syndroom ontstaat door een 'gain-of-function' van het FGFR2-gen (Fibroblast Growth Factor Receptor), wat op 10q26.13 ligt. De receptoren zijn onderdeel van het Fibroblast Growth Factor systeem, betrokken bij signaal cascades die resulteren in cel proliferatie, differentiatie, migratie en dood in verschillende contexten. Bij het Apert syndroom zorgt dit dus voor versnelde ossificatie van oa de schedelbotten en verminderde differentiatie van weefsel bij de handen en voeten.⁴

Het Apert syndroom ontstaat meestal door een *de novo* mutatie, indien er sprake is van overerving volgt dit een autosomaal dominant patroon. Een hoge paternale leeftijd wordt geassocieerd met *de novo* pathogene varianten voor het Apert syndroom. Aangedane personen hebben 50% kans om de pathogene variant aan ieder kind door te geven.⁴

Er is geen eenduidig bewijs voor specifieke genotype-fenotype correlaties. In de meeste gevallen betreft het specifieke missense varianten in de exonen die coderen voor de regio tussen het Ig-II en Ig-III domein:

- p.Ser252Trp (62-71%), hierbij wordt vaker een schisis gezien. Mogelijk daarmee samenhangend worden vaker gehoor, spraak, taal en communicatieproblemen gezien bij deze variant.²⁹
- p.Pro253Arg (26-33%), mogelijk is hierbij vaker een ernstigere betrokkenheid van handen en voeten.
- p.Ser252Phe (<1-3%)⁴

Diagnostiek

Fenotype: bij beeldvorming tijdens de zwangerschap kunnen er aanwijzingen gezien worden voor syndactylie en hypertelorisme, dit kan een vermoeden wekken van een syndromale aandoening waarna genetisch onderzoek gedaan kan worden.⁵ Anderzijds zal indien eerder geen afwijkingen gezien zijn, bij de geboorte gezien worden dat er sprake is van dysmorfologieën passend bij een craniosynostose syndroom. Middels radiologische beeldvorming kan de ernst van de afwijkingen worden vastgesteld.

Genotype: middels DNA-diagnostiek kan gekeken worden welke mutatie het betreft. Afhankelijk van het type mutatie kan dit inzicht geven in de prognose en overerving.

De diagnose kan dus bevestigd worden indien er sprake is van:

- Klassieke klinische karakteristieken (craniosynostose waarbij meerdere schedelnaden betrokken zijn, midfaciale retrusie en syndactylie) OF
- Suggestieve klinische kenmerken EN een heterozygote pathogene variant in FGFR2 bevestigd door genetisch onderzoek.⁴

Differentiaal diagnose

De prevalentie van craniosynostose wordt geschat op 1:2000 tot 1:3000⁴. In ongeveer 20% van de gevallen wordt een genetische oorzaak gevonden. Er zijn meer dan 100 syndromen beschreven

Apert Syndroom, 1 November 2021

Presentatie: J. Verbeek, AIOS AVG; M. Statujew, AIOS AVG; S. Donze, AIOS KG

Samenvatting: M. Statujew, AIOS AVG, J. Verbeek, AIOS AVG

waarbij craniosynostose een kenmerk is.
De belangrijkste differentiaal diagnose omvat o.a.:

- Crouzon syndroom (FGFR2) - geen ledemaat afwijkingen, geen verstandelijke beperking.
- Pfeiffer syndroom (FGFR1 of FGFR2) - brachydactylie, brede dig. I
- Jackson-Weiss syndroom (FGFR2) - brede dig. 1 & 2-3 syndactylie voeten
- Muenke syndroom (FGFR3) - milder fenotype, brachydactylie

Klinische kenmerken

Craniofaciaal:

- Craniosynostose (coronaal bijna 100%, sagittaal ongeveer 85% en lambdoidaal ongeveer 81%)
- Maxillaire hypoplasie (onderontwikkeld en teruggetrokken middengelaat)
- Exorbitisme
- Hypertelorisme
- Down-slant palpebrale fissuren en prominente ogen
- Lage implant oren
- Smalle, platte neus met uitgesproken volle neuspunt
- Hoog en smal palatum, schisis komt vaak voor⁶

Musculoskeletaal:

- Complexe syndactylie van de handen (m.n. dig II-IV) en/of voeten (m.n. III-V)
- Brede duimen en hallux

Gezondheidsproblemen

Craniosynostose: kan leiden tot verhoogde intracranieële druk en andere structurele afwijkingen indien niet tijdig gecorrigeerd. Tegenwoordig is er een goed behandelprotocol waarbij deze gevolgen voorkomen worden door chirurgische ingrepen. Er kan ook sprake zijn van een grote naar voren verplaatste anterieure fontanel.

Midfaciale retrusie: kan bijdragen aan obstructieve ademhalingsproblematiek zoals bijvoorbeeld OSAS maar ook chronische luchtwegproblematiek. Onderontwikkelde maxillaire structuren zorgen voor malocclusie en relatieve prognathie.⁶

Afwijkingen aan het palatum: kan bijdragen aan voedingsproblematiek, door afwijkingen kan bijvoorbeeld onvoldoende zuiging gecreëerd worden om voeding binnen te krijgen. Chirurgische correctie kan als behandeling ingezet worden.⁶

Voedingsproblemen: door structurele afwijkingen kunnen er voedingsproblemen optreden.

- onvoldoende zuigkracht door palatoschisis
- vernauwing van luchtwegen (m.n. nasaal) zorgen voor onvoldoende ventilatie tijdens voeding waardoor er naar lucht gehapt wordt en het voeden moeilijker gaat. Primair een luchtwegprobleem wat dus zorgt voor voedingsproblemen
- aspiratie; slikonderzoek naar aspiratie wordt aangeraden bij alle mensen met Apert syndroom zodat er tijdig kan worden ingegrepen.

Gebitsafwijkingen: door structurele gebitsafwijkingen is er een verhoogde kans op tandheelkundige problematiek.^{7,8} Daarnaast valt aan te raden elektrisch te poetsen ivm syndactylie.³⁰

Oogafwijkingen:

- strabismus (60%)
- Refractieafwijkingen (34%)
- Anisometropie (19%)

Op langere termijn: cornea littekens (8%) en nervus opticus atrofie (8%), beide kunnen voorkomen worden door tijdig signaleren en behandelen van incomplete ooglidsluiting en verhoogde intracranieële druk.⁹

Gehoorsverlies/anomalie van het binnenoor: Gehoorsverlies (80%), meestal conductief door structurele afwijkingen of doorgemaakte ziekte.¹⁰

Multilevel luchtweg obstructies: bij Apert komen obstructies van de luchtwegen op verschillende niveaus voor zoals hieronder benoemd.^{6,11,12}

- vernauwing van nasale passage of choanae kan leiden tot bovenste luchtwegobstructie en kan zo bijdragen aan ademhalings- en voedingsproblematiek.
- obstructie door de tong
- Trachea afwijkingen komen veel voor in grote variatie van ernst. Er kan chirurgisch ingrijpen nodig zijn en soms dus ook het plaatsen van een tracheostomie met PAP beademing in de nacht.

Syndactylie: wordt gecorrigeerd op jonge leeftijd en daarmee neemt functionaliteit toe. Synonychia komt ook voor met daarbij verhoogde kans op paronychia.

Spinale fusie: cervicale vertebrale fusies komen bij 68% van de mensen met Apert syndroom voor, meestal C5-C6. 50% enkelvoudig, 50% meervoudig. Door deze fusie kan scoliose ontstaan.¹³ Ander spinale afwijkingen zijn atlantoaxiale subluxaties (7%) en C1 spina bifida occulta (7%).¹⁴

Progressieve synostose: progressieve fusie van onder andere de botten van de schedel, handen, voeten, carpus, tarsus en cervicale vertebrae.¹⁵

- Glenohumerale dysplasie kan zorgen voor beperking in schoudermobiliteit waardoor taken waarbij boven schouderhoogte bewogen moet worden met de armen beperkt zijn.^{16,17}
- Progressieve deformiteiten van de voet kan leiden tot pijn en problemen met de loopgang. Door vervormingen kan er een verkeerde belasting op de botten komen wat pijn en callusvorming geeft, dit kan ook leiden tot het moeilijk vinden van goed passend schoeisel.¹⁸

Neurologisch: stenose van het foramen jugularis komt voor bij 93% van de mensen met het Apert syndroom. Ongeveer 60% van de personen met Apert syndroom hebben een non-progressieve ventriculomegalie en 6-13% heeft een hydrocefalus. Progressieve ventriculomegalie kan een indicatie zijn van hydrocefalus waarvoor een ventriculostomy of VP-drain nodig is.¹⁹

Structurele afwijkingen die gevonden worden bij het Apert syndroom²⁰:

- afwijkingen van het corpus callosum (23%)
- afwezigheid van het septum pellucidum (17%)
- Chiari I malformaties en/of laag liggende cerebellaire tonsillen (17%)
- posterieure fossa arachnoidale cyste
- limbische malformaties

Bovenstaande structurele afwijkingen zijn samen met uitstel van craniotomie na het eerste levensjaar factoren die bijdragen aan het hebben/ontwikkelen van een verstandelijke beperking.

Cardiovasculair: ongeveer 10% van de mensen met het Apert syndroom hebben een structurele cardiale afwijking. Meest voorkomend zijn ventrikel septum defect en een 'overriding' aorta. Kinderen met een congenitale hartafwijking hebben een groter risico op vroegtijdig overlijden in vergelijking met kinderen zonder afwijkingen.²¹

Gastrointestinaal:^{22,23}

- intestinale malrotatie
- distale oesofagus stenose
- pylorusstenose
- oesofagus atresie

- ectopische anus

Urogenitaal: bij 9,6% van de kinderen met het Apert syndroom worden urogenitale afwijkingen gevonden waarvan hydronefrose en cryptorchidisme de meest voorkomende zijn.²¹

Huid: hyperhidrose komt veelvuldig voor bij het Apert syndroom, aangedane volwassenen hebben vaak last van een vette huid en krijgen daarbij acneïforme afwijkingen. Overmatige rimpels van de huid op het voorhoofd komt voor.²⁴ Dystrofie van de nagels komt ook vaak voor.²⁵

Cognitie en gedrag: Mensen met het Apert syndroom hebben meestal een normale intelligentie, soms hebben ze een milde tot matige verstandelijke beperking; IQ 76.7 +/- 13.31^{1,4}

Van belang voor de uitkomst:

- Craniectomie voor het eerste levensjaar
- Afwezigheid hersenafwijkingen
- Sociale omgeving (geen institutionalisering)

Qua gedrag wordt er vaker internaliserende, sociale en aandachtsproblematiek gezien. Ook ADHD komt vaker voor.⁴

Follow-up medische begeleiding en health watch programma

Vanaf de geboorte dient een kind met het Apert syndroom te worden opgevolgd door een multidisciplinair team in een expertise centrum. Voor syndromale craniosynostose aandoeningen is dat het craniofaciaal-team in het Erasmus MC.

Follow-up craniofaciaal team²⁶



Health watch adviezen vanaf 18 jaar

Apert Syndroom, 1 November 2021

Presentatie: J. Verbeek, AIOS AVG; M. Statujew, AIOS AVG; S. Donze, AIOS KG

Samenvatting: M. Statujew, AIOS AVG, J. Verbeek, AIOS AVG

Door ontwikkelingen in de begeleiding vanaf de geboorte door een gespecialiseerd team zijn veel van de problemen voor het 18e levensjaar opgelost. Er is geen onderzoek gedaan naar specifieke begeleiding bij volwassenen met een verstandelijke beperking en het Apert syndroom. Wel is bekend dat mensen met het Apert syndroom vaker problemen met de sociale ontwikkeling en relaties hebben. Daarnaast kunnen ook op latere leeftijd nog klachten optreden van niet (volledig) verholpen syndromale verschijnselen, zoals syndactylie van de voeten.⁴

Indien mensen met het Apert syndroom een verstandelijke beperking hebben kan het zijn dat je als AVG betrokken wordt. Op basis van de eerder besproken gezondheidsproblemen volgen hieronder de adviezen ten aanzien van de health watch bij het Apert Syndroom. [N.B.: evidence level D; expert opinion]

Aandachtsgebied	Controlefrequentie	Mogelijk betrokken disciplines
Spraak-, taal- en slikstoornissen ⁶⁻⁸	op indicatie	logopedie, KNO, tandarts, kaakchirurg
Mond, keelholte ⁶⁻⁸ <ul style="list-style-type: none"> gebitsafwijkingen OSAS 	tandartscontrole 2x/jaar onderzoek naar OSAS op indicatie	tandarts, kaakchirurg, neuroloog, KNO
Visus ⁹ <ul style="list-style-type: none"> refractieafwijkingen papiloedeem strabisme exposure keratopathie of corneale verlittekening door proptose 	jaarlijks of eerder op indicatie	Oogarts, orthoptist
Gehoor ¹⁰	jaarlijks audiologische screening	audiologisch centrum, audicien, KNO
Neurologisch ^{13,14,19,20} <ul style="list-style-type: none"> Verhoogde intracranieële druk (m.n. bij aanwezig zijn van structurele afwijkingen, draindysfunctie) Progressieve fusie cervicale wervelkolom 	op indicatie	neuroloog, neurochirurg
Psychosociaal functioneren ²⁷ <ul style="list-style-type: none"> ADHD participatie- en/of psychische problemen door verstandelijke en/of lichamelijke beperking 	jaarlijks evalueren of eerder op indicatie	orthopedagoog, psychiater, ergotherapeut etc.
Bewegingsapparaat ^{14,15} <ul style="list-style-type: none"> Handen en voeten: drukplekken, paronychia, loopfunctie Wervelkolom (scoliose, cervicale fusie, spina bifida occulta) 	jaarlijks of eerder op indicatie	Pedicure, orthopeed, fysiotherapeut, orthopedisch schoenmaker
Huid ^{24,25} <ul style="list-style-type: none"> hyperhidrosis dystrofie nagels acneiforme afwijkingen 	op indicatie	dermatoloog, huisarts

Genetische counseling ²⁸ • kinderwens	op indicatie	orthopedagoog, klinisch geneticus
---	--------------	-----------------------------------

Referenties

1. C. Driessen, et al. (2017) Apert syndrome: the Paris and Rotterdam philosophy, Expert Opinion on Orphan Drugs, 5:7, 599-605.
2. Cohen MM Jr, Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, Roeper P, Martínez-Frías ML. Birth prevalence study of the Apert syndrome. Am J Med Genet. 1992;42:655–9.
3. 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.
4. Wengler, et al. Apert Syndrome. 30 mei 2019. In: Adam, Ardinger, Pagon et al, editors. GeneReviews, Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2021.
5. Vieira C, et al. BMJ Case Rep 2019;12
6. Cohen MM Jr, Kreiborg S. A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome. Int J Oral Maxillofac Surg. 1996;25:45–53.
7. Nurko C, Quinones R. Dental and orthodontic management of patients with Apert and Crouzon syndromes. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2004;16:541–53.
8. Dalben GS, et al. Oral findings in patients with Apert syndrome. J Appl Oral Sci. 2006;14:465–9.
9. Khong JJ, Anderson P, Gray TL, Hammerton M, Selva D, David D. Ophthalmic findings in Apert's syndrome after craniofacial surgery: twenty-nine years' experience. Ophthalmology. 2006b;113:347–52.
10. Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Hearing loss in syndromic craniosynostoses: otologic manifestations and clinical findings. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78:2037–47.
11. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Upper and lower airway compromise in the Apert syndrome. Am J Med Genet. 1992;44:90–3.
12. Wenger TL, Dahl J, Bhoj EJ, Rosen A, McDonald-McGinn D, Zackai E, Jacobs I, Heike CL, Hing A, Santani A, Inglis AF, Sie KC, Cunningham M, Perkins J. Tracheal cartilaginous sleeves in children with syndromic craniosynostosis. Genet Med. 2017;19:62–8.
13. Kreiborg S, Barr M, Cohen MM. Cervical spine in the Apert syndrome. Am J Med Genet. 1992;43:704–8.
14. Breik O, Mahindu A, Moore MH, Molloy CJ, Santoreneos S, David DJ. Central nervous system and cervical spine abnormalities in Apert syndrome. Childs Nerv Syst. 2016;32:833–8.
15. Schauerte EW, St-Aubin PM. Progressive synosteosis in Apert's syndrome (acrocephalosyndactyly): with a description of roentgenographic changes in the feet. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1966;97:67–73.
16. McHugh T, Wyers M, King E. MRI characterization of the glenohumeral joint in Apert syndrome. Pediatr Radiol. 2007;37:596–9.
17. Murnaghan LM, Thurgur CH, Forster BB, Sawatzky BJ, Hawkins R, Tredwell SJ. A clinicoradiologic study of the shoulder in Apert syndrome. J Pediatr Orthop. 2007;27:838–43.
18. Calis M, Oznur A, Ekin O, Vargel I. Correction of brachymetatarsia and medial angulation of the great toe of Apert foot by distraction osteogenesis: a review of 7 years of experience. J Pediatr Orthop. 2016;36:582–8.
19. Cohen MM, Kreiborg S. The central nervous system in the Apert syndrome. Am J Med Genet. 1990;35:36–45.
20. Tan AP, Mankad K. Apert syndrome: magnetic resonance imaging (MRI) of associated intracranial anomalies. Childs Nerv Syst. 2018;34:205–16.
21. Cohen MM, Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. Am J Med Genet. 1993;45:758–60.
22. Hibberd CE, Bowdin S, Arudchelvan Y, Forrest CR, Brakora KA, Marcucio RS, Gong SG. FGFR-associated craniosynostosis syndromes and gastrointestinal defects. Am J Med Genet. 2016;170:3215–21.
23. Pelz L, Unger K, Radke M. Esophageal stenosis in acrocephalosyndactyly type I. Am J Med Genet. 1994;53:91.

24. Cohen MM, Kreiborg S. Cutaneous manifestations of Apert syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;58:94–6.
25. Bissacotti Steglich EM, Steglich RB, Melo MM, de Almeida HL Jr. Extensive acne in Apert syndrome. *Int J Dermatol.* 2016;55:e596–8.
26. Craniofaciaal Team Erasmus MC <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/sophia/patientenzorg/centra/craniofaciaal-centrum-nederland>
27. Patiënten vereniging LAPOSA <https://www.laposa.nl>
28. Agochukwu NB et al, Impact of genetics on the diagnosis and clinical management of syndromic craniosynostoses, *Childs Nerv Syst*; 2012 Sep;28(9):1447-63. Epub 2012 Aug 8.
29. Kilcoyne S, Luscombe C, Scully P, Overton S, Brockbank S, Swan MC, Johnson D, Wall S, Wilkie AOM. Hearing, Speech, Language, and Communicative Participation in Patients With Apert Syndrome: Analysis of Correlation With Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Mutation. *J Craniofac Surg.* 2021 Jul 23. Epub ahead of print.
30. Kaizer ROF, Alves PHM, Tereza GPG, Dalben GDS, Neppelenbroek KH, Soares S, Almeida ALPF. Comparative Analysis of the Efficacy of Dental Plaque Removal Between Manual and Powered Toothbrushes in Individuals With Syndactyly. *J Craniofac Surg.* 2018 Sep;29(6):1518-1521.