

УДК 616.714.1-007.249-053.2(035)

В.М. Гусев, Д.С. Хапченкова, В.Є. Клебан

## Синдром Апера (Apert): літературна довідка та власний клінічний випадок

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 55-58; doi 10.15574/PP.2020.84.55

**For citation:** Husiev VM, Khapchenkova DS, Kleban VE. (2020). Apert syndrome: a literature review and own clinical case. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 55-58. doi 10.15574/PP.2020.84.58

Акроцефалосиндактилії (АЦС) — група множинних вад розвитку, основними клінічними проявами є акроцефалія і синдактилія. Поширеними формами АЦС є синдроми Апера (I тип), Пфайффера (V тип), Сетре—Хотцена (II тип). Синдром Апера — найбільш вивчена та поширена патологія серед усіх видів АЦС, хоча частота поширення становить 1:100 тис. новонароджених. Синдром успадковується за аутосомно-домінантним типом. У разі носійства гена одним із батьків ризик народження дитини з синдромом Апера становить 50%. Геном синдрому (FGFR2) локалізований на довгому плечі хромосоми 10, у локусі 10q26. За наявності мутації у цьому локусі виникає синдром Апера, при цьому каріотип у дітей не має патологічних змін. Патогномічними клінічними ознаками синдрому Апера є черепно-лицьові дизостози та симетрична синдактилія кистей і стоп. Акроцефалія («баштовий череп») — як наслідок раннього синостозу деяких швів черепа. Очноямковий гіпертелоризм та екзофтальм відносять до типових змін обличчя. Серед інших аномалій виділяють вади серця та судин (25%), розщілину твердого піднебіння, вади розвитку шлунково-кишкового тракту та нирок. Діагноз встановлюють на підставі клінічної симптоматики. Лікування не розроблене. Тривалість життя нетривала.

**Мета** — навести клінічний випадок новонародженого з синдромом Апера.

**Клінічний випадок.** Синдром Апера запідозрений пренатально, підтверджений після народження. Новонароджена дівчинка мала характерні ознаки вищезазначеної патології: «баштовий череп», гіпертелоризм, сидлоподібне перенісся, закрите велике тім'ячко, фаланги I пальця — широкі, проксимальна фаланга була трикутної форми, відмічалася повна шкірна синдактилія II–IV пальців симетрична на обох верхніх кінцівках; на нижніх кінцівках — потовщення проксимальних фаланг I пальців, повна шкірна синдактилія II–IV пальців.

**Висновки.** У статті описано клінічний випадок дитини з синдромом Апера. Пренатальна діагностика відіграє одну з вирішальних ролей у підтвердженні генетичних аномалій, вирішенні прогнозу для життя. Генетичне консультування батьків є необхідним і важливим на всіх етапах планування вагітності. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** синдром Апера, діти, пренатальна діагностика.

### Apert syndrome: a literature review and own clinical case

V.M. Husiev, D.S. Khapchenkova, V.E. Kleban

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Acrocephalosyndactyly (ACS) is a group of multiple malformations, the main clinical manifestations of which are acrocephaly and syndactyly. The most common forms are Apert (type I), Pfeiffer (type V), Setra-Hotzen (type II) syndromes. Apert syndrome is the most explored and common form of all types of ACS and Apert syndrome is estimated to occur in 1 in: 100 000 newborns. The syndrome is inherited in an autosomal dominant manner. If the gene is carried by one of the parents, the risk of having a child with Apert syndrome is 50%. The syndrome genome (FGFR2) is located on the long arm of chromosome 10 at locus 10q26. Apert syndrome occurs due to mutations at this locus, but the children karyotype is not changed. The pathognomonic clinical signs of Apert syndrome are craniofacial dysostosis and symmetrical syndactyly of the hands and feet. Acrocephaly («tower skull») — is a consequence of early synostosis of some sutures of the skull. Orbital hypertelorism and exophthalmos are referred to typical facial changes. Among other abnormalities there are heart and vascular defects (25%), cleft palate, malformations of the gastrointestinal tract and kidneys. The diagnosis is made on the basis of clinical symptoms. No treatment has been developed. Life expectancy is short.

**Purpose** — to present a clinical case of a newborn with Apert syndrome.

**Clinical case.** Apert syndrome was suspected prenatally, confirmed after birth. The newborn girl had the characteristic signs of the above-described pathology: «tower head», hypertelorism, saddle bridge of the nose, closed large fontanelle, phalanges of the first finger were wide, the proximal phalanx was triangular, complete cutaneous syndactyly of the II–IV fingers was observed symmetrical on both upper extremities; on the lower extremities — thickening of the proximal phalanges of the big toes, complete cutaneous syndactyly of the II–IV toes.

**Conclusions.** The article describes a clinical case of a child with Apert syndrome. Prenatal diagnosis takes one of the leading places in confirming genetic abnormalities, determining the prognosis for life. Genetic counseling for parents is necessary and important at all stages of pregnancy planning.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** Apert syndrome, children, prenatal diagnosis.

### Синдром Апера (Apert): литературная справка и собственное клиническое наблюдение

В.М. Гусев, Д.С. Хапченкова, В.Е. Клебан

Донецький національний медичний університет, г. Лиман, Україна

Акроцефалосиндактилії (АЦС) група множественных пороков развития, основными клиническими проявлениями которых являются акроцефалия и синдактилия. Наиболее распространенные формы: синдромы Апера (I тип), Пфайффера (V тип), Сетра—Хотцена (II тип). Синдром Апера — наиболее изученная и самая распространенная форма среди всех видов АЦС. Частота встречаемости составляет 1:100 000 новорожденных. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. В случае носительства гена одним из родителей риск рождения ребенка с синдромом Апера составляет 50%. Геном синдрома (FGFR2) локализован на длинном плече хромосоми 10 в локусе 10q26. При наличии мутаций в этом локусе развивается синдром Апера, при этом каріотип у детей не изменен. Патогномічними клінічними признаками синдрома Апера является черепно-лицевой дизостоз и симметричная синдактилия кистей и стоп. Акроцефалия («башенный череп») — как следствие раннего синостоа некоторых швов черепа. Орбитальный гипертелоризм и экзофтальм относятся к типичным изменениям лица. Среди других аномалий выделяются пороки сердца и сосудов (25%), расщелина твердого неба, пороки развития желудочно-кишечного тракта и почек. Диагноз выставляется на основании клинической симптоматики. Лечение не разработано. Продолжительность жизни невелика.

**Цель** — представить клинический случай новорожденного с синдромом Апера.

**Клинический случай.** Синдром Апера заподозрен пренатально, подтвержденный после рождения. Новорожденная девочка имела характерные признаки вышеописанной патологии: «башенный череп», гипертелоризм, седловидная переносица, закрытый большой родничок, фаланги I пальца —

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

широкие, проксимальная фаланга была треугольной формы, отмечалась полная кожная синдактилия II–IV пальцев симметричная на обеих верхних конечностях; на нижних конечностях — утолщение проксимальных фаланг I пальцев, полная кожная синдактилия II–IV пальцев.

**Выводы.** В статье описан клинический случай ребенка с синдромом Апера. Пренатальная диагностика занимает одно из ведущих мест в подтверждении генетических аномалий, определении прогноза для жизни. Генетическое консультирование родителей является необходимым и важным на всех этапах планирования беременности.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** синдром Апера, дети, пренатальная диагностика.

### Вступ

Акроцефалосиндактилія (АЦС) — це група синдромів множинних вад розвитку, основним компонентом яких є синдактилія та акроцефалія [5]. Виділяють декілька форм АЦС, з яких найпоширенішими є синдром Апера, Пфайффера і Сетре–Хотцена [7].

За даними літератури, частота синдрому Апера, як однієї з форм АЦС, становить 1–15:100000–160000 новонароджених, у світі описано понад 200 випадків цієї аномалії, майже всі випадки спорадичні [8]. Уперше вищезазначену патологію спостерігав та описав французький лікар Ежен Апер у 1906 р. на прикладі спочатку 1, а потім ще 8 пацієнтів [1].

Успадковується цей синдром за аутосомно-домінантним типом [2,6]. Ген синдрому (FGFR2) локалізований на довгому плечі хромосоми 10, у локусі 10q26, до складу якого входять близько 20 екзонів. В екзоні гена під номером 7 відкриті дві поширені мутації: S252W (71%) та P253R (26%) клінічних випадків у популяції. Виникнення деформації кінцівок зумовлене порушенням експресії генів рецепторів фактора росту кератиноцитів і фібробластів (KGFR) [4,9].

Каріотип при цьому синдромі нормальний [2].

Основні діагностичні ознаки синдрому Апера — це акроцефалія і синдактилія пальців обох кінцівок, виявляються у всіх хворих [10].

Акроцефалія, або «баштовий череп» є наслідком раннього синостозу швів черепа. Характерними змінами обличчя є гіпертелоризм, екзофтальм, антимонголоїдний розріз очних щілин. Синдактилія кистей і стоп — другий основний прояв аномалії. Серед інших аномалій, що супроводжують цей синдром, — вроджені вади серця і судин (25%), шлунково-кишкового тракту, нирок, головного мозку [1,5,8,10].

Під час магнітно-резонансного дослідження виявляють мікрогірію, аплазію мозолистого тіла, гіпоплазію лобових часток і морського коника. При гістологічному дослідженні головного мозку відмічають нечіткість пошарової будови кори півкуль, незрілість нервових клітин [7].

Лікування цієї аномалії немає. Тривалість життя нетривала. Відмічається зниження інтелекту [2,10].

На відміну від зазначеної патології, синдром Пфайффера діагностується рідко, описано лише 30 випадків, більшість із них — сімейні; успадковується за аутосомно-домінантним типом. Важливими клінічними ознаками синдрому є акроцефалія, трапецієподібна форма проксимальних фаланг перших пальців кистей і стоп, викривлення дистальних фаланг пальців кистей і стоп у бік ліктьової кістки, часткова синдактилія кистей і стоп [5].

Пренатальна скринінг в усіх триместрах вагітності дає змогу діагностувати цей синдром із подальшим молекулярно-генетичним дослідженням і генетичним консультуванням [4,9].

**Мета** роботи — навести клінічний випадок синдрому Апера.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

### Клінічний випадок

Дівчинка народилася від IV вагітності, III пологів, із масою тіла 4450,0 г, довжиною при народженні 61 см, окружністю голови 36 см, окружністю грудей 37 см; з оцінкою за шкалою Апгар 7/7 балів. З народження стан тяжкий, обумовлений патологічною неврологічною симптоматикою; періодичні напади збудження; з 1-ї доби — кисневозалежна, з 2-3-ї доби — судомний синдром; з 3-ї доби — напади збудження, що чергуються з пригніченням центральної нервової системи у вигляді атонії. Вигодовування — з різка та через зонд материнським молоком. Дитина на 5-ту добу після народження переведена до відділення патології новонароджених.

**Акушерський анамнез.** Пацієнтка Г., 38 років. Вагітність IV, 39 тижнів. Пологи III, термінові, патологічні. Кесарів розтин із приводу двох рубців на матці. Ускладнення вагітності — гіпертонічна хвороба I ст., багатоводдя, ожиріння II ст.

Перебіг вагітності обтяжений соматичними захворюваннями. Під час розширеного скри-



Рис. 1. Брахіцефалічна форма черепа, «нависання» лоба



Рис. 2. Лицьові дизморфії



Рис. 3. Деформація пальців верхньої кінцівки



Рис. 4. Повна шкірна синдактилія II–IV пальців

нінгового дослідження в I триместрі у терміні гестації 13 тижнів при ультразвуковому дослідженні (УЗД) плода виявлено збільшення біпаріетального розміру голови, товщини комірнього простору, зменшена за розміром носова кістка, знижений рівень  $\beta$ -ХГЛ та  $\alpha$ -фетопроतेїну. Під час скринінгу у II триместрі в термін гестації 20 тижнів виявлено зміни голови: лицьовий череп із виступаючим чолом переважав над мозковим відділом, рівень  $\beta$ -ХГЛ та  $\alpha$ -фетопротеїну нижчий за норму. Вагітну проконсультовано лікарем-генетиком. Від запропонованого молекулярно-генетичного дослідження, обстеження на наявність TORCH-інфекції пацієнтка відмовилась. З метою остаточної верифікації патології плода в III триместрі у 32 тижні гестації при УЗД констатовано зміни верхніх кінцівок — потовщення I пальця, проксимальна фаланга мала

форму трикутника, повна шкірна синдактилія II–IV пальців симетрична на обох кінцівках; на нижніх кінцівках — потовщення проксимальних фаланг I пальців, повна шкірна синдактилія II–IV пальців. Інформація щодо батька дитини — відсутня.

Стан дитини на момент госпіталізації до відділення тяжкий. Поза новонародженого патологічна, дещо скута. Рухова активність знижена. Крик середньої сили. Форма черепа брахіцефалічна, «нависання» лоба (рис. 1). Шкіра звичайного кольору, без висипання. Слизові оболонки рожеві. Велике тім'ячко закрите. Стріловий та лобовий шви до 1–2 см. Обличчя асиметричне. Виражені характерні дизморфії обличчя — гіпертелоризм, прогнатизм, сідлоподібне перенісся (рис. 2). М'язовий тонус дистонічний. Фізіологічні рефлекси мляві. Будова тіла диспластична із вкороченням кінцівок. Широкі

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

фаланги I пальця, проксимальна фаланга трикутної форми, повна шкірна синдактилія II–IV пальців симетрична на обох верхніх кінцівках; на нижніх кінцівках — потовщення проксимальних фаланг I пальців, повна шкірна синдактилія II–IV пальців (рис. 3–4). Носове дихання утруднене за рахунок деформації перенісся. У легенях везикулярне дихання. Частота дихальних рухів — 48/хв. Межі серця у вікових діапазонах. Тони серця гучні, частота серцевих скорочень — 140/хв, систолічний шум на верхівці та V точці. Серцева діяльність ритмічна. Живіт м'який при пальпації, печінка та селезінка не збільшені. Дитина у відділенні обстежена: *клінічний, біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі* — без патологічних змін; *УЗД органів черевної порожнини та широк* — без патології; *рентгенографія стоп* — аномалія розвитку плеснових кісток і кісток пальців; I плеснові кістки потовщені, деформовані з обох боків, основні фаланги з обох боків, середні та нігтьові фаланги деформовані, гіпопластичні, III–IV — відсутні середні фаланги; *нейросонографія* — бічні шлуночки декілька розширені (передні роги: справа — 10 мм, зліва — 10 мм), деформовані; гіперехогенні тяжі в тала-

мусах; *цитогенетичне дослідження дитини* — нормальний жіночий каріотип. *Консультація генетика* — синдром Апера. Синостоз вінцевого шва з обох боків, брахіцефалія. *Консультація нейрохірурга* — показано етапне хірургічне лікування, перший етап — проведення дистракції кісток тім'яно-потиличної ділянки.

Враховуючи дані пренатального УЗД, об'єктивного та інструментальних обстежень, дитині встановлено діагноз «Акроцефалосиндактилія (синдром Апера)». Надано рекомендації щодо подальшого спостереження.

**Висновки**

Ультразвуковий метод дослідження є основним, інформативним методом пренатальної діагностики синдрому та уможливорює діагностику в усіх триместрах вагітності. Молекулярно-генетичне дослідження з каріотипуванням (амніоцентез, біопсія ворсин хоріону) дає змогу провести ранню діагностику спадкової патології та вирішити питання щодо подальшої тактики ведення вагітності. Пренатальна діагностика обов'язкова на усіх етапах вагітності.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**References/Література**

1. Apert ME. (1906). De l'acrocephalosyndactylie. Bull. Mem. Soc Med Hop Paris. 23: 1310–1330.
2. Chirkova GN, Sorokina TV, Novikov NV. (2003). Two cases of acrocephalosyndactylie. Pediatrics. 5: 1–4. [Чиркова ГН, Сорокіна ТВ, Новиков НВ. (2003). Два случая акроцефалосиндактилии. Педиатрия. 5: 1–4].
3. Conrady CD, Patel BC, Sharma S. Apert Syndrome (2020). StatPearls: 1–10.
4. Gernet S Von, Golla A, Ehrenfels Y, Schuffenhauer S, Fairley Jd (2000). Genotype-phenotype analysis in Apert syndrome suggests opposite effects of the two recurrent mutations on syndactyly and outcome of craniofacial surgery. Clinical genetics. 57 (2): 137–139. doi/abs/10.1034/j.1399-0004.2000.570208.x.
5. Kozlova SI, Demikova NS, Semanova E, Blinnikova OE. (1996). Hereditary syndromes and medical genetic counseling. 2nd ed. Moscow: 416. [Козлова СИ, Демикова НС, Семанова Е, Блиникова ОЕ. (1996). Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. 2-е изд. Москва: 416].
6. Mathijssen IM. (2015). Guideline for Care of Patients With the Diagnoses of Craniosynostosis: Working Group on Craniosynostosis. J Craniofac Surg. 26 (6): 1735–1807.
7. Tara L Wenger, Anne V Hing, Kelly N Evans. (2019). Apert Syndrome Synonym: Acrocephalosyndactyly Type I. GeneReviews: 1–29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145570>.
8. Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K. (1997). Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. Am J Med Genet. 72: 394–398.
9. Torres L, Hernandez G, Barrera A, Ospina S, Prada R. (2015). Molecular analysis of exons 8, 9 and 10 of the fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene in two families with index cases of Apert syndrome. Colomb Med (Cali). 46: 150–153.
10. Yasonov SA, Lopatin AV, Maslov VV, Vasiliev IG, Bystrov AV. (2011). Apert's Syndrome (Apert): modern possibilities of complex reconstructive treatment Children's Hospital. 2: 51–54. [Ясонов СА, Лопатин АВ, Маслов ВВ, Васильев ИГ, Быстров АВ. (2011). Синдром Апера (Apert): современные возможности комплексного реконструктивного лечения. Детская больница. 2: 51–54].

**Відомості про авторів:**

**Халченкова Дар'я Сергіївна** — лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог ТОВ «Лікувально-діагностичний центр» м. Слов'янськ, асистент каф. анатомії людини Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5965-9905>.

**Гусев Вячеслав Михайлович** — к.мед.н., доц., доц. каф. акушерства і гінекології Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-7589-3785>.

**Клебан Владлена Євгенівна** — студентка 6 курсу медичного факультету №1 Донецького НМУ. Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27.

Стаття надійшла до редакції 24.09.2020 р., прийнята до друку 07.12.2020 р.