

Medische begeleiding van mensen met Apert syndroom

Informatie en advies voor (huis)arts en tandarts.

Algemeen

Craniosynostose is het te vroeg sluiten van de schedelnaden. Er zijn meer dan 100 craniosynostose syndromen beschreven, maar het Apert syndroom wordt beschouwd als de meest ernstige vorm en vormt ongeveer 4,5% van deze groep (1).

Het ziektebeeld werd voor het eerst beschreven door Apert in 1906, het droeg toen nog de naam 'acrocephalosyndactylie'.

De schedel van een pasgeborene bestaat uit botplaten die gescheiden worden door schedelnaden. Deze zorgen ervoor dat de hersenen in de eerste 2 levensjaren kunnen groeien in volume (75% in deze eerste 2 jaar, de resterende 25% van het volume groeit tijdens de overige 18 jaar). Bij Apert ontstaat er echter een te vroege sluiting van deze schedelnaden.

Karakteristiek voor dit syndroom zijn de vroege sluiting van de schedelnaden, de onderontwikkeling van de bovenkaak en de afwijkingen aan handen en voeten .

Etiologie en prevalentie

De wereldwijde prevalentie van het Apert syndroom is 6-15.5 op 1.000.000 geboortes (2,3,4). In Nederland worden er per jaar ongeveer 2 kinderen met het syndroom geboren.

Het Apert syndroom wordt op een autosomaal dominante manier overgeërfd. Meestal betreft het de novo mutaties.

2 specifieke mutaties in het FGFR2-gen, dat gelokaliseerd is op chromosoom 10, leiden tot 99% van de bekende fenotypes van het Apert syndroom . De mutatie zorgt voor een overactivatie van de FGFR2-receptoren, waardoor er een verhoogde affiniteit van deze receptoren ontstaat voor FGF2 (fibroblast growth factor 2) . FGF2 heeft een stimulerend effect op de rijping van de schedelnaden, waardoor deze dus te vroeg sluiten (5,6)

Diagnostiek

Bij de diagnostiek wordt met name eerst naar de klinische kenmerken gekeken.

De schedel en de ledematen worden radiologisch onderzocht om de ernst van de afwijkingen te bepalen. Daarnaast vindt er DNA-diagnostiek plaats ter bevestiging en voor genetische counseling.

Differentiaal diagnose

Er zijn er zeer veel verschillende craniosynostose syndromen beschreven in de literatuur. 85% van alle craniosynostosen zijn niet-syndromaal (geïsoleerd).

De meest belangrijke syndromale aandoeningen om differentiaal diagnostisch te overwegen zijn de volgende (7):

- Muenke syndroom
- Crouzon syndroom
- Pfeiffer syndroom
- Seathre-Chotzen syndroom

Uiterlijke kenmerken

Craniofaciaal: (1,3,8)

Kenmerkend voor het syndroom zijn de verschillende opvallende uiterlijke kenmerken. Door de vroege sluiting van de schedelnaden is sprake van een hoge, brede schedel. Tevens is sprake van een kleine bovenkaak, hypertelorisme, uitpuilende ogen, een lage implant van de oren en een smalle, platte neus met 'bulbous' tip. Patiënten hebben een hoog en smal palatum en 30% van de patiënten heeft een schisis.

Bewegingsapparaat:

Er is sprake van een complexe syndactylie (vingers en tenen aan elkaar vast gegroeid) van de handen en voeten (cutaan en/of ossaal). Patiënten hebben brede duimen en een brede hallux.

Gezondheidsproblemen

1. Craniofaciaal.

a. Synostose kroonnaad.

Door het sluiten van de kroonnaad kan de schedel niet in voorachterwaartse richting groeien en zal onbehandeld een torenschedel ontstaan. Om dit te voorkomen moet er in het eerste levensjaar een occipitale expansie worden uitgevoerd, waarbij de schedel los van het achterhoofd wordt gemaakt en met veertjes naar achteren wordt geduwd. Hierbij kan een ruimte van 5-7 cm worden gewonnen. De veertjes worden na 10 weken verwijderd. Operatie voor het eerste jaar heeft een positief effect op de intelligentie (9).

b. Palatoschisis

De palatoschisis wordt niet in het eerste jaar gesloten en mag niet gesloten worden als er sprake is van OSAS. Voorafgaand aan de operatie moet er een polysomnografie worden gedaan met een afsluitplaatje waarbij kan worden onderzocht wat het effect van sluiting op de saturatie zal zijn.

c. Midfaciale hypoplasie

De maxilla en orbita groeien bij deze kinderen niet mee, waardoor de onderontwikkeling van het midfaciale deel geleidelijk toeneemt. Als gevolg hiervan is de bovenste luchtweg nauw waardoor infectie en OSAS kunnen ontstaan. Ander gevolgen zijn exorbitisme, hypertelorisme en malocclusie. De onderontwikkeling moet meestal tussen het 9^e en 12^e jaar gecorrigeerd worden d.m.v. een operatie. Eventueel volgt dan op 14-jarige leeftijd een vervolgooperatie (10,11).

2. Neurologisch

a. Verhoogde intracraniele druk (ICP).

Onbehandeld ontwikkelen al deze kinderen een verhoogde ICP. Ook na een expansie operatie ontwikkelt nog 40% van de kinderen met Apert een verhoogde druk. Deze drukverhoging ontstaat geleidelijk en is variabel. Met name tijdens REM slaap kan de druk oplopen. Door het geleidelijk ontstaan zijn er weinig klassieke symptomen als hoofdpijn en braken. Wel wordt soms een bult op de vertex gezien terplekke van de reeds gesloten fontanel. Belangrijkste symptoom en diagnostisch kenmerk is het ontstaan van papiloedeem. Afwijkingen op de VEPP worden ook opgemerkt bij verhoogde ICP, maar dat wordt niet als diagnosticum gebruikt. Als de druk oploopt zal er een schedelexpansie moeten gebeuren. Drainage heeft geen zin omdat door de drainage de druk daalt en de schedelnaden nog sneller zullen sluiten.

b. Ventriculomegalie.

Er is vaak sprake van ventriculomegalie vanaf de geboorte bij deze kinderen. Als de ventrikel grootte toeneemt spreken we van hydrocefalie. Deze ontstaat door de drukverhoging, maar ook door een belemmerde afvoer in de fossa posterior. Bij hydrocefalie is schedelexpansie nodig.

c. Overig Anderen voorkomende afwijkingen aan het brein zijn corpus callosum agenesis, witte stofafwijkingen en afwijkingen aan het septum pellucidum (10,12-14).

3. Groei en voeding

Kinderen met Apert hebben een normale lengte en gewicht bij de geboorte. Daarna treedt er een lineaire groeivertraging op waardoor ze tegen de puberteit kleiner zijn dan leeftijdsgenoten. De voeding geeft meestal geen problemen. Bij chronisch ontstoken nagelriemen (paronychia) kan een beeld van failure to thrive ontstaan (15).

4. Visus (10, 16).

a. Opticus atrofie als gevolg van de verhoogde ICP treedt op bij 5% van de patiënten.

Marlies Valstar, aios AVG, AVG-opleiding Erasmus MC

Maart 2014

b. *Keratitis en corneale ulcera*. Door het exorbitisme is de oogsluiting matig en slapen deze kinderen vaak met halfopen ogen. Hierdoor dreigt uitdrogen, ontsteken en ulceratie van de cornea (8%).

c. *Strabisme* komt bij meer dan 80% van deze kinderen voor.

d. *Amblyopie* komt bij 35% voor

e. *Refractie afwijkingen*

5. Gehoor

Gehoorsproblemen komen bij Apert syndroom veel voor (72%). Dit komt door de vele otitiden die deze kinderen doormaken, maar ook door bijkomende congenitale afwijkingen aan buiten-, midden- of binnenoor. De gehoorstoornissen dragen, evenals de lagere intelligentie bij aan de vertraagde taalontwikkeling die de meeste kinderen hebben (80%)(14, 17).

6. Luchtwegen

Door de anatomische afwijkingen (midfaciale onderontwikkeling, kleine nasofarynx, en conchae en soms trachea-afwijkingen) zijn de bovenste luchtwegen vernauwd en treedt vaak OSAS (67%) op. Hierdoor komen deze kinderen in aanmerking voor laagdrempelige adenotonsillectomie. Een enkele keer is een pulmonale aplasie beschreven (1,5%). De OSAS kan behandeld worden met CPAP en chirurgie. Bij OSAS op latere leeftijd kan nog een Le Fort ! operatie worden gedaan waarbij bovenkaak en /of onderkaak naar voren worden gebracht en er meer ruimte voor de tongbasis komt (10).

7. Tandem

Door de onderontwikkelde maxilla is er een verstoorde relatie tussen onder en bovenkaak, retentie en crowding. De dentale ontwikkeling is vertraagd en de gingiva zijn verdikt. Het gehemelte is nauw. Doorgaans is er intensieve orthodontische behandeling nodig.

8. Bovenste extremiteit

a. *De hand*. De handafwijking bestaan uit vergroeiing van de vingers, syndactylie zowel eenvoudig (huid) als complex (benig). Samen vormen ze een zogenaamde mittenhand. De PIP gewrichten ontbreken, behalve soms PIP 5. Ook de nagels zijn vergroeid en moeten gescheiden worden. De behandeling is vooral gericht op het vroeg mobiliseren van de duim en faciliteren van de grijpfunctie.

b. *De elleboog* heeft een beperkte strekfunctie, door een synostose tussen humerus en radius.

c. *De schouder* is beperkt in flexie en abductie door een afwijkend glenoid.

9. Onderste extremiteit

De voetafwijkingen zijn vergelijkbaar met de handafwijkingen, maar hoeven minder vaak geopereerd te worden. De voetafwijkingen kunnen chronische pijnklachten geven die gemakkelijk onderschat kunnen worden. Veel patiënten zijn gebaat bij orthopedisch schoeisel. Soms is een osteotomie van het kopje van metatarsale 2 nodig.

Aan de knieën en heupen worden geen ossale afwijkingen gevonden, maar deze zijn vaak pijnlijk, en er is vaak sprake een progressieve ankylose van alle gewrichten. Deze kan behoorlijk invaliderend zijn.

10. Intelligentie (9)

De gemiddelde intelligentie van kinderen met Apert is 62-74, met een spreiding van ernstig verstandelijk beperkt tot normaal begaafd. 80% heeft taal-spraakproblemen.

11. Gedrag

Gedragsproblemen komen vaak voor bij Apert syndroom. Mogelijk zouden ADHD en ASS vaker voorkomen dan in de algemene populatie. Daarnaast komen PTSS (door pesten en ziekenhuisopnames), overbescherming, ziekenhuisangst, acceptatie-problemen, laag zelfbeeld door uiterlijk en isolement voor. De gedragsproblemen zijn erger als de intelligentie nivo lager is.

12. Overig 2

a. *Huid*: acne (70%)

b. *Gastro-intestinaal*: pylorusstenose, oesofagus atresie, hernia diafragmatica

c. *Cardiovasculair*: pulmonaalstenose, overriding aorta, VSD, endocardiale fibro-elastose

Marlies Valstar, aios AVG, AVG-opleiding Erasmus MC

Maart 2014

d. *Genito-urethrale aandoeningen* (10%): polycysteuze nieren, hydronefrose, bicornate uterus, vagina atresie, cryptorchisme

e. *Fusie cervicale wervels C5-C6*, zonder klinische consequenties

Follow-up schema medische begeleiding Craniofaciaal team Rotterdam

	0-3 jaar	4-6 jaar	7-18 jaar
Schedelomtrek	2x/jaar	1x/jaar	-
Fundoscopie	2x/jaar	1x/jaar	1x/ 3 jaar
Polysomnografie	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie
Gehoortest	2x/jaar	1x/jaar	
Orthodontische behandeling	-	1x/jaar	frequent
Psychologisch onderzoek	1x	1x	
MRI	1x als baby	1x bij 4 jaar	
Genetische counseling	1x		
Spraak taal onderzoek	1x bij 2 jaar		

Naast deze controle worden de kinderen in Rotterdam bij het craniofaciaal team frequent gezien rond de operaties:

3 maanden: duimen los

6 maanden: schedelexpansie

8 maanden: veertjes verwijderen

1-4 jaar: diverse handoperaties

4 jr: strabismus correctie

3-6 jaar: ATE en MOB

9-12 jaar: monobloc

14 jaar: verbreding bovenkaak (SARME)

18 jaar Le Fort I + mandibular advancement

Literatuur:

1. Cassidy S.B. **Management of genetic syndromes**. 2005 John Wiley& Sons Inc. Second edition.
- 2.. Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K. **Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parent's age, and ethnicity in Apert syndrome**. Am J Med Genet 1997; 72:394-8
3. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Lammer EJ, et al. **Birth prevalence study of the Apert syndrome**. Am J Med Genet 1992; 42:655-9
4. Czeizel AE, Elek C, Susanszky E. **Birth prevalence study of the Apert syndrome**. Am J Med Genet 1993; 45:392-3
5. Kimonis V et al, **Genetics of craniosynostosis**, Semin Pediatr Neurol; 2007 Sep;14(3):150-61
6. Ibrahim OA et al, **Understanding the molecular basis of Apert syndrome**, Plast Reconstr Surg; 2005 Jan;115(1):264-70.
7. Van Ravenswaaij-Arts CM et al, **From gene to disease; craniosynostosis syndromes due to FGFR2-mutation**, Ned Tijdschr Geneesk; 2002 Jan 12;146(2):63-6.
8. Cohen MM Jr, Kreiborg S. **A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome**. Int J Maxillofac Surg 1996; 25:45-53
9. Renier D, Arnaud E, Cinalli G, et al. **Prognosis for mental function in Apert's syndrome**. J Neurosurg 1996; 85:66
10. Yacubian-Fernandez A, Palhares A, et al. **Apert syndrome: analysis of associated brain malformations and conformational changes determined by surgical treatment**. J Neuroradiol. 2004 Mar 31 (2): 116-22.
11. Arnaud E, Marchac D, Renier D. **Reduction of morbidity of the frontofacial monobloc advancement in children by the use of internal distraction**. Plast. Reconstr. Surg. 2007; 120:1009-26
12. Cohen MM Jr, Kreiborg S. **The central nervous system in the Apert syndrome**. Am J Med Genet 1990; 35:36-45
13. Quintero-Rivera F, Robson CD, Reiss RE, et al. **Intracranial anomalies detected by imaging studies in 30 patients with Apert syndrome**. Am J Med Genet 2006; 140A: 1337-1338
14. De Jong T, Bannink N, et al **Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis; defining a syndrome-specific risk profile**. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2010 Oct;63(10):1635-41
15. Cohen MM Jr, Kreiborg S. **An updated pediatric perspective on the Apert Syndrome**. Am J Dis Child 1993; 147:989-93
16. Khong JJ, Anderson P, Gray TL et al. **Ophthalmic findings in Apert syndrome prior to craniofacial surgery**. Am J Ophthal 2006; 142: 328-330
17. Rajenderkumar D, Bamiou DE, Sirimanna T. **Audiological profile in Apert syndrome**. Arch Dis Child 2005; 90:592-3