

## 57

## APERTOV SINDROM

Apertov sindrom je rijetko genetsko stanje koje je vidljivo pri rođenju. Osobe s Apertovim sindromom mogu imati karakteristične malformacije lubanje, lica, šaka i stopala. Apertov sindrom karakterizira kraniosinostoza, stanje u kojem se fibrozni spojevi (šavovi) između kostiju lubanje prerano zatvaraju. To može uzrokovati šiljasti izgled vrha glave i može utjecati na kosti lica. Određeni prsti na rukama ili nogama mogu biti spojeni. Oboljela djeca mogu imati i intelektualne poteškoće. Težina simptoma varira među pojedincima. Apertov sindrom gotovo je uvijek rezultat novih genetskih promjena (mutacija) koje se javljaju nasumično. Rijetko se nasljeđuje autosomno dominantno. Osobe s Apertovim sindromom mogu se podvrgnuti terapijama koje rješavaju specifične simptome. To može uključivati rekonstruktivne operacije lubanje, lica, šaka i stopala.

## Uvod

Apertov sindrom je vrsta akrocefalosindaktilije (ACS poznat kao akrocefalosindaktilija tipa 1 (ACS1)). Sve oblike ACS-a karakterizira kraniosinostoza i to utječe na pravilan rast lubanje i glave.

## Znakovi i simptomi

Apertov sindrom karakterizira kraniosinostoza, prerano zatvaranje fibroznih spojeva (šavova) između određenih kostiju u lubanji. Kod osoba bez kraniosinostoze, šavovi omogućuju rast i širenje glave novorođenčeta. Na kraju se ove kosti spajaju i tvore lubanju. Za osobe s kraniosinostozom, mozak još uvijek raste nakon što se ti šavovi prerano zatvore. Pritisak rasta mozga može uzrokovati promjenu oblika različitih kostiju lubanje i lica tijekom razvoja. Ovisno o tome koji se šavovi prerano zatvore, težina simptoma može varirati. Kod većine oboljelih osoba dolazi do prijevremenog zatvaranja šavova između kosti koje tvore čelo i gornje strane lubanje. To obično uzrokuje šiljasti izgled vrha glave (akrocefalija) od rođenja. Osim toga, stražnji dio lubanje može izgledati spljošteno, s visokim i širokim čelom. Na lubanji može postojati velika „meka točka“ koja se kasno zatvara. Pojedinci također mogu imati hidrocefalus, stanje kod kojeg se cerebrospinalna tekućina nenormalno nakuplja u šupljinama mozga. To može uzrokovati pritisak na mozak.

Kosti lica mogu biti zahvaćene kraniosinostozom. To može dovesti do karakterističnih abnormalnosti

lica. Osobe s Apertovim sindromom mogu imati široko razmaknute oči (hipertelorizam), ispupčene oči ili palpebralne pukotine postavljene ukoso prema dolje. Također mogu imati nerazvijene središnje regije lica (maksilarna hipoplazija) i abnormalnosti nepca kao što je rascjep nepca. Desna i lijeva strana lica mogu biti nesimetrične. Osobe s Apertovim sindromom mogu imati spljošten nos s niskim mostom. Pojedinci mogu imati odgođeni rast zubi, zbijene zube ili otvoreni zagriz. Mogu imati umjerene do teške akne. Ako su otvori između nosa i grla suženi ili začepjeni ili je trahealna hrskavica deformirana, to može ometati disanje i gutanje. Osobe s ovim blokadama mogu imati infekcije gornjih dišnih puteva, apneju u snu i pothranjenost.

Apertov sindrom ima nekoliko karakterističnih malformacija šaka i stopala. Oboljele osobe mogu imati kratke prste i široke palčeve na rukama i nogama koji su okrenuti prema van. Mogu imati i djelomičnu ili potpunu fuziju (sindaktilija) određenih prstiju na rukama i nogama. Mnoge oboljele osobe imaju potpunu fuziju kostiju drugog do četvrtog prsta i jedan jedini kontinuirani nokat (sindaktilija „nalik na rukavice“).

Međutim, mogu se pojaviti i druge fuzije. Zglobovi prstiju se imaju tendenciju ukočiti do četvrte godine života. Na stopalima, sindaktilija također obično uključuje drugi, treći i četvrti prst. Nokti na nogama mogu biti djelomično neprekinuti ili odvojeni. Općenito, gornji udovi su teže zahvaćeni Apertovim sindromom nego donji udovi.

Apertov sindrom može utjecati i na druge organske sustave:

- Kostur
- Smanjenje brzine rasta što dovodi do niskog rasta, unatoč normalnoj porođajnoj težini i duljini
- Spajanje vratnih kralježaka
- Spajanje dviju kosti ruku
- Spajanje kosti zapešća
- Neurološki sustav
- Različiti stupnjevi kašnjenja u razvoju
- Blage do umjerene intelektualne poteškoće: čini se da koeficijent inteligencije ovisi o čimbenicima uključujući dob operacije dekompresije lubanje i prisutnost dodatnih moždanih anomalija
- Odsutnost corpus callosa, vlaknastog tkiva koje spaja moždane hemisfere mozga
- Neuspjeh u formiranju membrana koje obično razdvajaju šupljine mozga
- Povećana moždana šupljina
- Malformacije dijelova mozga koji se bave autonomnim živčanim sustavom (ANS). ANS kontrolira automatske tjelesne funkcije poput disanja ili otkucaja srca

- Uši
  - Gubitak sluha
  - Kronične infekcije uha
  - Srce
  - Rupa(e) u zidu srčane klijetke
- Premošujuća aorta se razvija kada je aorta postavljena izravno iznad rupe u zidu srčane klijetke, umjesto iznad lijeve klijetke. Kao rezultat toga, aorta može sadržavati nešto krvi iz desne klijetke. Time se smanjuje količina kisika koji se prenosi.
- Abdomen
- Uži otvor između donjeg dijela želuca i gornjeg dijela tankog crijeva
- Blokada jednjaka
  - Bubrezi i genitourinarni trakt
  - Krivi položaj anusa
  - Blokada vagine
  - Nespuštanje testisa
  - Povećani bubrezi zbog blokade

#### Uzroci

Apertov sindrom uzrokovan je promjenom (mutacijom) gena receptora faktora rasta fibroblasta-2 (FGFR2). Ovaj gen igra ključnu ulogu u razvoju kostura. Geni daju upute za stvaranje proteina koji igraju različite uloge u našem tijelu. Kada dođe do mutacije gena, proteinski proizvod možda neće raditi kako bi trebao. Kod Apertovog sindroma, mutacije gena FGFR2 dovode do toga da ti receptori ne komuniciraju pravilno s faktorima rasta fibroblasta. To utječe na stvaranje normalnih šavova u mozgu i može ometati razvoj mnogih drugih struktura u tijelu. Upravo

to nepravilno stvaranje uzrokuje malformacije uočene u Apertovom sindromu.

Kod gotovo svih prijavljenih pacijenata, poremećaj je uzrokovan jednom od dvije specifične mutacije gena FGFR2. (Te su mutacije označene kao „Ser252Trp“ i „Pro253Arg.“) Ove mutacije mogu uzrokovati nešto drugačije simptome, uključujući težinu sindaktilije. Različite mutacije u genu FGFR2 mogu uzrokovati nekoliko drugih povezanih poremećaja, uključujući Pfeifferov sindrom, Crouzonov sindrom i Jackson-Weissov sindrom. (Za više informacija o tim poremećajima pogledajte odjeljak „Srodni poremećaji“ u nastavku ovog izvješća.)

Kod do 95 % pacijenata Apertov sindrom je rezultat nove mutacije gena FGFR2. Čini se da se te nove mutacije javljaju nasumično iz nepoznatih razloga (sporadično). Prijavljeno je da sporadični slučajevi mogu biti povezani sa starošću oca.

Rijetko se Apertov sindrom nasljeđuje autosomno dominantno. Dominantni genetski poremećaji javljaju se kada je za izazivanje određene bolesti potrebna samo jedna kopija mutiranog gena. Rizik od prijenosa mutacije od roditelja koji boluje od bolesti na potomstvo iznosi 50 % za svaku trudnoću. Rizik je jednak za muškarce i žene.