

Apert Sendromu: Olgu Sunumu

Apert Syndrome: a Case Report

Mehmet Canpolat

M.D.
Department of Pediatrics
Erciyes University Medical Faculty
mcanpolat@erciyes.edu.tr

Derya Büyükayhan

M.D.
Department of Pediatrics
Erciyes University Medical Faculty
dbuyukkaykayhan@gmail.com

Tamer Güneş

Asst. Prof., M.D.
Department of Pediatrics
Erciyes University Medical Faculty
trgunes@erciyes.edu.tr

Mustafa Akçakuş

Asst. Prof., M.D.
Department of Pediatrics
Erciyes University Medical Faculty
akcakus@erciyes.edu.tr

Adnan Öztürk

Prof., M.D.
Department of Pediatrics
Erciyes University Medical Faculty
adozturk@erciyes.edu.tr

Selim Kurtoğlu

Prof., M.D.
Department of Pediatrics
Erciyes University Medical Faculty
selimk@erciyes.edu.tr

Submitted : January 16, 2007
Revised : February 18, 2007
Accepted : June 01, 2008

Corresponding Author:

Dr. Mehmet Canpolat
Department of Pediatrics
Erciyes University Medical Faculty
Kayseri, Turkey

Telephone : +90 - 352 437 49 01 (21152)
E-mail : drmehmetcanpolat@gmail.com

Özet

Apert sendromu düzensiz kraniosinostosis, el-ayaklarda simetrik sindaktili ve orta hat hipoplazisi ile karakterize otozomal dominant geçişli nadir bir sendromdur. Bu yazıda, akrocefali, yüksek ve belirgin alın, antimongoloid aks, proptozis, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, ufak burunun oluşturduğu tipik yüz görünümü, el-ayaklarda simetrik sindaktili, her iki el graflerinde çok sayıda sinositoz, her iki ayakta ayak parmakları arasında kutanöz sindaktili, serebellar hipoplazi ve servikal vertebra füzyonu saptanan Apert sendromu vakası klinik görünümün tartışılması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: **Apert Sendromu; Çocuk, Spinal füzyon**

Abstract

Apert syndrome is a rare autosomal dominant genetic disorder characterized by irregular craniosynostosis, symmetric syndactylia of hands and feet, and mid-line hypoplasia. In this paper, we present a case with typical face appearance consisting of acrocephaly, high and prominent forehead, antimongoloid axis, hypertelorism, proptosis, mid-facial hypoplasia, symmetric syndactylia of hands and feet, many synostosis on both hands and cutaneous syndactylies, cerebellar hypoplasia, cervical vertebra fusion, and to discuss the clinical features of Apert syndrome.

Key Words: **Apert Syndrome; Child, Spinal Fusion.**

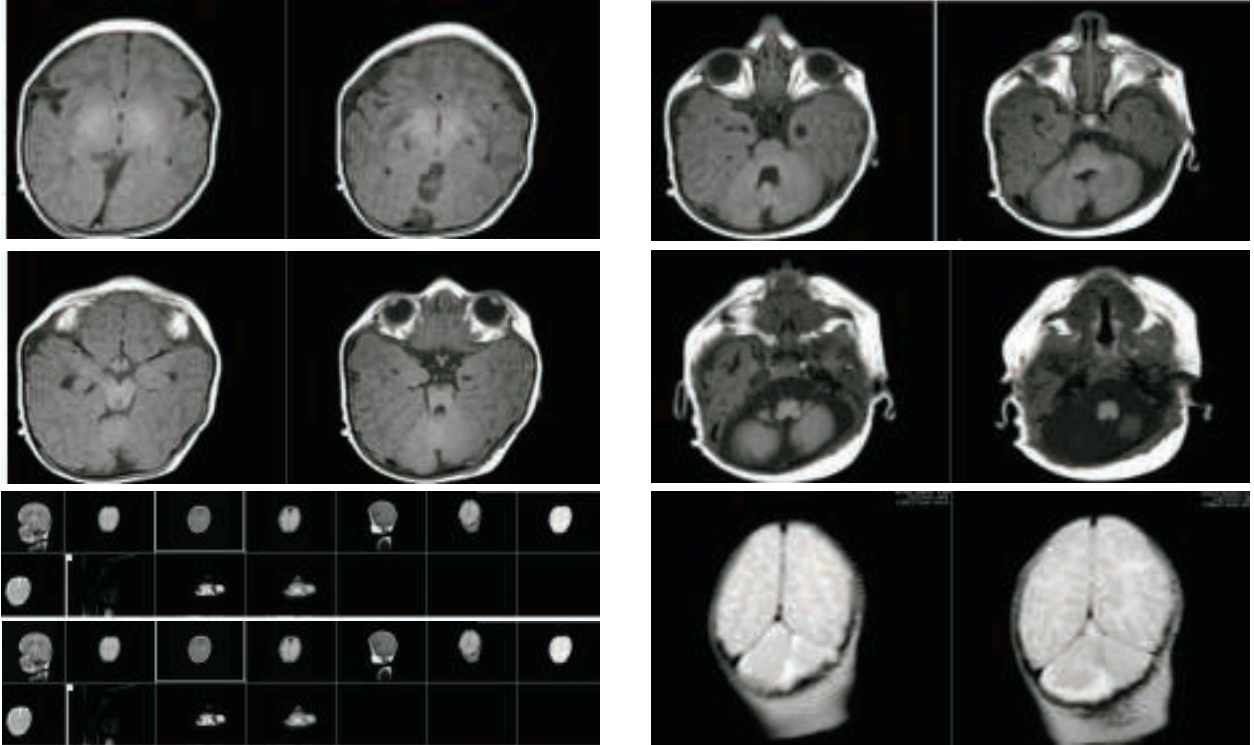
Giriş

Apert sendromu 1906 yılında Eugene Apert tarafından tanımlanmıştır. Apert sendromu prematüre kraniyosinostoz, hipertelorizm, el ve ayaklarda ağır sindaktili, kalp ve böbrek anomalileri ile karakterize, otozomal dominant geçişli bir hastalık olup 10. kromozomda yer alan (10q2526) fibroblast büyüme faktörü reseptör (FGFR2) geninin mutasyonu sonucu gelişir (1-14). Literatürde bildirilen vakalar genellikle sporadiktir ve yeni mutasyon nedeniyle oluşmuştur (3-14). Hastalığın ileri baba yaşıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Akrosefalosindaktili tip 1 olarak da ifade edilmektedir. Sıklığı yaklaşık bir milyon

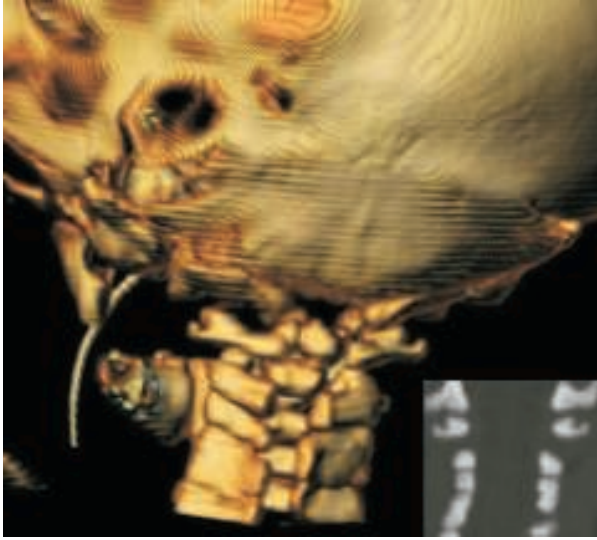
canlı doğumda 9,9-15,5 arasında değişmektedir. Olguların çoğu sporadik olmakla birlikte otozomal dominant geçiş de bildirilmiştir. Koronal sinostozis, hipertelorizm, bilateral koanal atrezi, korpus kallozum agenezisi, renal-kardiak anomaliler, ventrikülomegali Apert sendromunda gözlenebilir (1-14). Ayrıca germinal mozaisizm rapor edilmiştir. Ancak literatürde Apert sendromuna eşlik eden servikal vertebra füzyonu nadir vakalarda bildirilmiş, serebellar hipoplazi rapor edilmemiştir (7). Burada serebellar hipoplazi, servikal vertebra füzyonu ve Apert sendromu birlikteliği gösteren bir olgu sunulmuştur.



Resim 1. (a) Olgunun yüz görünümü; (b) genel görünümü ve eldeki sindaktili; (c) Ayaklardaki sindaktili görünümü.



Resim 2. Serebellar hipoplazinin karanial manyetik rezonans görüntüsünde görünümü. Brakisefali, hipertelorizm, hipoplazik serebellar hemisfer (bilateral), normalden ince beyin sapı ve normalden geniş lateral ventrikül (bilateral) dikkati çekmektedir.



Resim 3. Servikal vertebra füzyonu.

Olgu sunumu

Otuz üç yaşındaki annenin 4. gebeliğinden, 4. canlı doğum olarak, makrozomi nedeniyle sezaryan ile, 4400 gr ağırlığında doğan erkek bebek, solunum sıkıntısı olması nedeniyle yenidoğan ünitemizde takibe alındı. Öyküden baba yaşının 48 olduğu, anne ve baba arasında akrabalık olmadığı diğer üç kardeşin sağlıklı olduğu ve ailede sendromik bireyin olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede akrocefali, fasial dismorfizm, hipertelorizm (Resim 1a ve 1b), yüksek ve yarı damak, düşük kulak, el-ayaklarda total simetrik sindaktili (Resim 1b ve 1c) dikkati çekti. En iyi mezokardiyak odakta duyulan II/IV dereceden sistolik üfürüm tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde; ilk 24 saatin sonundaki, hemogram, idrar tetkiki, kan biyokimyası normal olarak değerlendirildi. Kranial Manyetik Rezonans (MR) görüntülerinde brakisefali, hipertelorizm, bilateral serebellar hemisfer hipoplazik, beyin sapı normalden ince, her iki lateral ventrikülün normalden geniş olduğu, servikal üç ve dördüncü vertebra arasında füzyon olduğu gözlemlendi (Resim 2 ve Resim 3). Ekokardiografik olarak sekundum atriyoseptal defekt (ASD) tespit edildi. Batın USG normaldi. Yarı damak nedeniyle Plastik cerrahi tarafından opere edildi. Poliklinik düzeyinde izlemi devam eden hasta, anne sütüyle emzirilerek beslenebilmekte idi.

Tartışma

İlk kez Apert (15) tarafından 1906 yılında tanımlanan bu sendromun en belirgin bulguları kafa kemikleri anomalileri (brakiosefali tip akrocefali) ile el ve ayaklarda sindaktildir. Apert sendromunda görülmesi olası bazı bulgular Tablo I'de gösterilmiştir. Hipertelorizm ve egzoftalmus, literatürdeki tüm Apert Sendromu olgularında bildirilmiş olan göz bulgularıdır. Bazı olgularda da; hipokampal anomaliler ve progresif hidrocefali rapor edilmiştir. Serebellar, giral, kortikal defekter, lizensefali, korpus kallozum hipoplazi ya da agenezisi, vertebral malsegmentasyon, füzyon ve hemivertebra tanımlanmıştır. Serebellar atrofi olarak tanımlanmasa da buna benzer bulgu sunulmaktadır.

Sunulan olguda da brakisefali, hipertelorizm, bilateral serebellar hemisferler hipoplazik, beyin sapı normalden ince, her iki lateral ventrikülün normalden geniş olduğu, servikal üç ve dördüncü vertebra arasında füzyon olduğu saptandı.

Serebellar hipoplazi serebellar embriyogeneziste duraklama veya yavaşlama ya da serebellar doku apoptozisi artışı ile karakterize kalıtsal veya akkiz bir durumdur. Trizomi 18, trizomi 21, Cornelia de Lange, familial nöroserebellar hipoplaziler (X'e bağlı ve otozomal resesif), konjenital tip-1 glikolizasyon bozukluğu, postinflamatuar (STORCH) veya iskemik (NICU) ensefalopati, konjenital muskuler distrofiler, Walker-Walburg (WW) sendromu, lizensefali ve serebellar hipoplazi/displazi (reelin mutasyonu) serebellar hipoplazinin görüldüğü durumlardır (16). Serebellar hipoplazinin görüntüleme bulgularında karakteristik özellik sagittal kesitte beyin-omurilik sıvı (BOS) ile çevrili küçük serebellum gözlenir. Tedavi destekleyicidir (16, 17). Sindaktili iskelet olgunlaşması sırasında ayak kemiklerinde ilerleyen füzyon ile karakterizedir. Diğer iskelet anomalileri de rapor edilmiştir. Servikal vertebral füzyon olabilir ve simfalangizm progresif seyredebilir (10). Doğumsal servikal füzyon, servikal somitlerin normal segmentasyonundaki yetersizlik sonucu oluşur. Bu yetersizliğin nedeni bilinmemektedir ve gestasyonun 3-8. haftalarında olmaktadır. Sıklığının yaklaşık 40.000-42.000 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir ve kızlarda biraz daha fazla görülmektedir. Eğer üçten daha az vertebrada füzyon varsa veya alt servikallerde tutulum varsa, boyun hareketlerinde kısıtlılık daha az görülebilir.

Tablo I. Apert sendromunda tanımlanan bulgular (Bazıları kesin tanısal olarak algılanmamalıdır).

Otozomal dominant Kromozom 10 q İnfant ve çocukluk çağında ölüm Terlemede artış Diğer adneksial anormalliler Hiperkeratoz/ keratoderma Ciltte gamze ve çukurlar Diğer yama ve cilt değişiklikleri Aşırı cilt katmanları Azalmış cilt ve saç pigmentasyonu Kronik paranoşi Makrosefali Akrosefali Oksisefali Turrisefali Düz oksiput (brakisefali) Sutural sinositoz Yonca yaprağı kafatası Büyük fontanel Önemli yüz anormallileri Düz yüz Yüzde yapısal asimetri Hipertolerizm Düşük eğimli palpebral fissür Düz supraorbital sırt Belirgin kulak Orta yüz hipoplazisi Düz-kısa orta yüz Proganatti Kaşların yokluğu veya azalması Burun kökü basıklığı Burun kökü genişliği Geni/yuvarlak burun Koanal atrezi/stenoz Anormal nazal septum Aşırı eğimli ağız Paramedian /lateral dudak yarığı Yarık sert damak Yarık yumuşak damak Bifid uvula Submukoza yarık	Yüksek ve dar damak Anormal diş pozisyonu/maloklüzyon Dişlerin çıkmasında geçikme Düşük kulak Kulakta geriye açılma Antevert –belirgin kalın kulaklar Anormal kulak yapısı İletim tipi sağırılık Pektus excavatum Skolyoz Belirgin lumbal lordoz Eklem mobilitesi kısıtlı kemikler Büyük eklemlerde kontraktür. Küçük el Brakidaktili Parmaklarda sindaktili Geniş/bifid baş parmak Kısa ayak 2 ve 3. ayak parmaklarında sindaktili Geniş/bifid/büyük ayak parmağı Ensefalosel / kranial meningesel Hidrosetali /dilate lateral ventrikül Serebral giral-kortikal defekt Lizensefali Korpus kallozum agenezisi Korpus kallozum hipoplazisi Spinal nöral tüp defekti Spinal meningesel Sipina bifida Mental reterdasyon Hipoplastik akciğer Akciğerde lob yokluğu Akciğerde segmentasyon defekti Trakeal anormali VSD-ASD-PDA Dekstroardi Siyanotik-kompleks kardiyak patoloji Aort koardaksyonu Pulmoner atrezi/stenoz Hipoplastik sağ ventrikül Kardiyomiyopati	Endokardial fibroelastozis Kardiyak ileti defekti/aritmi Anormal özefagus Trakeo-özefageal fistül Pilor stenozu Safra kesesi anormalisi/yokluğu İmperefor anus/anal stenoz Anormal yerleşimli anus Karaciğer anormallileri Displastik böbrek Kistik-displastik böbrek Polikistik böbrek Üreter anormallileri (reflü) Hidronefroz Mesane anormallileri İnmemiş / ektopik testis Anormal diş genitelya Uterin –vajinal anormali Geçikmiş iskelet matürasyonu Anormal epifiz Kalvarium ossifikasyon azlığı Sinüslerin anormalisi/ yokluğu Skapulanın yokluğu / küçüklüğü Vertebral malsegmentasyon Vertebral füzyon / hemivertebra Diğer vertebra /skapula anormalisi Humerus yokluğu veya anormalisi Humero-radial füzyon Radio-ulnar dislokasyon Radio- humoral dislokasyon Bitişik flankslar Diğer dirsek anormallileri Femur boynu anormallileri Proksimal femoral kayma Genu valgum Diz ve dirsek anormallileri Bitişik karpal kemikler Bitişik tarsal kemikler Metatarsal anormalliler Symphalangism Diğer parmak anormallileri
---	--	--

Füzyon olmayan vertebralarda hipermobilité olursa servikal omurga semptomları ortaya çıkabilir. Nörolojik sekeller olabilir. İlerleyici ve dirençli instabiliteler olursa, spinal kord etkilendiğinde spastisite, güçsüzlük, hiperrefleksi, kuadripleji ve hafif travmalar sonucu ani ölümler görülebilir (18-22).

Ayırıcı tanıda olgu, Klippel-Feil sendromu ve Kraniosinostozisle birlikte görülen yaygın genetik bozukluklar yönünden değerlendirildi. Klippel-Feil sendromunun klasik klinik üçlemesi kısa boyun, düşük ense çizgisi, boyun hareketlerinde kısıtlılıktır. Sunulan olguda sadece servikal 3 ve servikal 4ncü vertebralar arasında füzyon gözlemlendi, düşük ense çizgisi yoktu, boyun hareketleri serbesti. Kraniosinostozisle birlikte görülen en yaygın genetik bozukluklar; Crouzon, Apert (Acrosefalosindaktili TipI), Carpenter (Acrosefalosindaktili TipII), Chotzen ve Pfeifer sendromlarıdır. Crouzon sendromu ilk kez 1912 yılında Crouzon tarafından tanımlanmıştır. Kraniosinostozis ve dismorfik yüz ile karakterize olan Crouzon sendromunun otozomal dominant geçişli olduğu kabul edilir ve görülme sıklığı 15/1.000.000 olarak bildirilir. Dismorfik özelliklerin derecesine göre yenidoğan veya infant döneminde tanı konur. Kraniosinostozislerin fenotipik olarak spesifik tiplerinin birlikteliği fibroblast growth faktör reseptör gen (FGRG) mutasyonları ile gösterilmiştir. Crouzon, Apert ve Pfeifer sendromları nda PFGF-2 gen mutasyonlarına bağlı genetik defekt sonucu klinik oluşmaktadır. Crouzon sendromunda özellikle koranal sütürlerin bilateral ve sagittal sütürün erken kapanması sonucu akrosefali, brakisefali, belirgin ekzoftalmus, ptozis, hipertelorizm, gaga şeklinde burun, kulak ve damak deformiteleri meydana gelir. Apert sendromunda ise multipl sütürlerin (Coranal, sagittal, squamoza ve lambdoid) erken füzyonu vardır. Yüz asimetrik, alın daha çıkıntılı, ekzoftalmus daha az belirgindir. Apert sendromundaki klinik bulgular en çok, diğer bir kraniosinostoz sendromu olan Crouzon sendromuna benzemektedir. Ancak Crouzon sendromunda ekzoftalmus ve gaga burun ile ileri derecede hipoplazik maksilla bulunurken, Apert sendromunda el ve ayak malformasyonları, özellikle ileri derecede sindaktili tipik bulgularıdır (22-26). Sunulan olgu yüz görünümü ile Crouzon sendromuna benzemekteyse de el ve ayaklardaki sindaktili ile Apert sendromuna uymaktadır. Carpenter sendromunda ise, Kleeblattshödel deformitesi (yonca yaprağı gibi kafatası) vardır ve tipiktir. Carpenter sendromunda acrosefali, fasial paralizi ve özel bir yüz görünümü vardır.

Apert-Crouzon sendromu ise, Akrosefalosindaktili TipII (McKusick) olarak literatürde bilinmektedir ve oksisefali şeklinde kraniosinostozis ile papağan gagası burun, belirgin prognatizm, değişik derecelerde nistagmus, crouzon sendromundaki kadar belirgin olmayan ekzoftalmus, kısa üst dudak ve özellikle torakal vertebra anomalileri vardır. Ayrıca kardiyak anomaliler, obezite ve hipogonadizm mevcuttur.

Jackson-Weis sendromu kraniosinostozis ve ayak anomalileri ile karakterizedir. Pfeiffer sendromu kraniosinostozis ve geniş başparmak ve ayak parmağı, FGFR 1 ve FGFR 2 genlerinde mutasyonla karakterizedir (22-38). Bu genetik sendromların hepsi de ilave anomalilerin riski altındadır (22-38).

Apert sendromlu olgularda koanal atrezi yönünden değerlendirme ve hava yolu açıklığının sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bu olgularda koanal stenoz, tek taraflı koanal atrezi ve bilateral koanal atrezi olabilmektedir (1-4). Sunulan olguda koanal atrezi tespit edilmedi.

Bu olgularda ventriküler septal defekt, aortta dekstrapozisyon en sık gözlenilebilen kardiyovasküler anomalilerdir (27). Cohen ve arkadaşları (2) Apert sendromlu 136 hastada iç organ anomalilerini araştırmışlar, Fallot tetralojisi ve ventriküler septal defektten oluşan kardiyovasküler anomalileri %10, hidronefroz ve kriptorşidizm gibi genitoüriner sistem anomalilerini %9.6, trakeaözofageal fistülden oluşan gastrointestinal anomalileri %1.5 oranında bulmuşlardır. Apert sendromlu olgularda özafageal atrezi, pilor stenozu, ektopik anüs gibi gastrointestinal sistem (GİS) malformasyonları ve hidronefroz, kriptorşidizm ve vajinal atrezi gibi genitoüriner sistem (GÜS) anomalileri de rapor edilmiştir (38-50). Sunulan olguda ekokardiyografik incelemede sekundum tip ASD gözlemlendi. Olguda GİS ve GÜS anomalisi saptanmadı. Apert sendromunda görülmesi mühtemel bazı bulgular Tablo I de gösterilmiştir (1-51).

Apert sendromunun ileri baba yaşıyla ilişkisi olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. On yıllık süreyi kapsayan bir çalışmada saptanan 53 Apert sendromlu vakanın ortalama baba yaşı 34,1±6,2 yıl olarak bulunmuştur (22). Yeni mutasyon olarak değerlendirilen 57 vakayı içeren bir çalışmada, saptanan mutasyonların tümünün hastaların babalarından kaynaklandığı DNA analizi ile gösterilmiştir. Bu çalışma ayrıca yeni mutasyonların oluşmasındaki biyolojik temele baba yaşının etkisi olduğunu desteklemektedir (23,29). Sunulan olgunun baba yaşı da 48 idi.

Apert sendromunun kesin ayırıcı tanısı DNA analizi ile yapılabilir. FGFR2 genindeki 252 ve 253. aminoasitlerdeki değişmeler Apert sendromuna yol açmaktadır. Kraniosinostoz sendromlarından olan Crouzon, Pfeiffer, JacksonWeiss sendromları ise yine aynı genin (FGFR2) farklı lokalizasyonlardaki mutasyonları sonucu oluşurlar (12-14, 25-28, 30-32, 38, 45). Sunulan olguda genetik çalışma yapılamadı.

Literatürde gerek aile öyküsü varlığında, gerekse prenatal rutin incelemelerde anormal kafatası görünümü olan fetuslarda DNA analizi ile mutasyon saptanmasının mümkün olduğu bildirilmektedir (28-32,40-45,49,50). Bu konuda olgunun ailesine tanısal veri gerçekliği, tehlikeler, tedavisel durumu, süreç, mental gerilik boyutu, yaşamsal getirdikleri ve hastalığın sonuçları hakkında Tıbbi Genetik bölümü aracılığı ile genetik danışma verilmiştir.

Sonuç olarak serebellar hipoplazi, servikal vertebra füzyonu ve Apert sendromu birlikteliği gösteren bir olgu değerlendirildi. Literatürde servikal vertebra füzyonunun nadir vakalarda rapor edilmiştir. Serebellar hipoplazi veya atrofiye benzer bulgular daha önce rapor edilmesine rağmen direk olarak serebellar hipoplazi rapor edilmemiştir. Servikal vertebral füzyon ve serebellar hipoplazi bulunan olgular eşlik eden diğer anomaliler yönünden dikkatlice değerlendirilmeli ve bu bulguların Apert sendromuna eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Yacubian-Fernandes A, Palhares A, Giglio A, et al. Apert syndrome: analysis of associated brain malformations and conformational changes determined by surgical treatment. *J Neuroradiol* 2004; 31: 116-122.
2. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Agenesis of the corpus callosum. Its associated anomalies and syndromes with special reference to the Apert syndrome. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2: 565-568.
3. Cohen MM Jr. Craniosynostosis and syndromes with craniosynostosis: incidence, genetics, penetrance, variability, and new syndrome updating. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; 15: 13-63.
4. Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, Bocchini CA, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33:D514-517.
5. Solomon LM, Fretzin D, Pruzansky S. Pilosebaceous abnormalities in Apert's syndrome, *Arch Dermatol*, 1970; 102: 381-385.
6. Yıldız K, Madenoğlu H, Doğru K, ve ark. Apert sendromu ve anestezi. *Anestezi Dergisi* 2003; 12(4): 302-304
7. Allanson JE. Germinal mosaicism in Apert syndrome. *Clin Genet* 1986; 29:429-433.
8. White RA, Dowler LL, Angeloni SV, Pasztor LM, MacArthur CA. Assignment of FGF8 to human chromosome 10q25-q26: mutations in FGF8 may be responsible for some types of acrocephalosyndactyly linked to this region. *Genomics*, 1995; 30: 109-111.
9. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Unusual cranial aspects of the Apert syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 1994; 14:48-56.
10. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Skeletal abnormalities in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47:624-632.
11. Campis LB. Children with Apert syndrome: Developmental and psychologic considerations. *Clin Plast Surg* 1991; 18:409-416.
12. Passos-Bueno MR, Sertié AL, Richieri-Costa A, et al. Description of a new mutation and characterization of FGFR1, FGFR2, and FGFR3 mutations among Brazilian patients with syndromic craniosynostoses. *Am J Med Genet* 1998; 78:237-241.
13. Tsukuno M, Suzuki H, Eto Y. Pfeiffer syndrome caused by haploinsufficient mutation of FGFR2. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 2000; 20:109-112.
14. Mantilla-Capacho JM, Arnaud L, Díaz-Rodríguez M, et al. Apert syndrome with preaxial polydactyly showing the typical mutation Ser252Trp in the FGFR2 gene. *Genet Counsel* 2005; 16:403-406.
15. Ibrahimi OA, Chiu ES, McCarthy JG, Mohammadi M. Understanding the molecular basis of Apert syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115(1):264-270.
16. Patel S, Barkovich AJ. Analysis and classification of cerebellar malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1074-1087.
17. Ramaekers VT, Heimann G, Reul J, Thron A, Jaeken J. Genetic disorders and cerebellar structural abnormalities in childhood. *Brain* 1997; 120:1739-1751
18. Warner WC Jr. Pediatric cervical spine. In: Canale ST, editor. *Campbell's operative orthopaedics. Vol 2. 10th ed. St. Louis: Mosby; 2003. p.1737-1740.*
19. Hensinger RN, Lang JE, MacEwen GD. Klippel-Feil syndrome; a constellation of associated anomalies. *J Bone Joint Surg Am* 1974;56:1246-1253.
20. Guille JT, Sherk HH. Congenital osseous anomalies of the upper and lower cervical spine in children. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:277-288.
21. Tracy MR, Dormans JP, Kusumi K. Klippel-Feil syndrome: clinical features and current understanding of etiology. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 424:183-190.
22. Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K. Birth prevalence, mutation rate, parents'age and ethnicity in Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 72: 394-398.
23. Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nat Genet* 1996; 13: 48-53.

24. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 1995; 9: 165-172.
25. Oldridge M, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, et al. De novo alu element insertions in FGFR2 identify a distinct pathological basis for Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 446-461.
26. Lajeunie E, Cameron R, El Ghouzzi V, et al. Clinical variability in patients with Apert's syndrome. *J Neurosurg* 1999; 90: 443-447.
27. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 15: 758-760.
28. Chang CC, Tsai FJ, Tsai CH, et al. Prenatal diagnosis of Apert syndrome. *Prenat Diagn* 1998; 18: 621-625.
29. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Hands and feet in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 57: 82-96.
30. Cohen MM Jr. Craniosynostoses: Phenotypic/Molecular correlations. *Am J Med Genet* 1995; 56: 334-339.
31. Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, Moriss-Kay GM, Hall CM, Poole MD, Wilkie AO. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 923-932.
32. Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nature Genet* 1996; 13: 48-53.
33. Cohen MM Jr, Kreiborg S. A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1996; 25: 45-53.
34. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Cutaneous manifestations of Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 58: 94-96.
35. Cohen MM Jr, Kreiborg S, et al. The central nervous system in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 35: 36-45.
36. Patton MA, Goodship J, Hayward R, Lansdown R. Intellectual development in Apert's syndrome: a long term follow up of 29 patients. *J Med Genet* 1988; 25: 164-167.
37. Maroteaux P, Fonfria MC. Apparent Apert syndrome with polydactyly: rare pleiotropic manifestation or new syndrome? *Am J Med Genet* 1987; 28: 153-158.
38. Passos-Bueno MR, Sertié AL, Zatz M, Richieri-Costa A. Pfeiffer Mutation in an Apert Patient: How Wide Is the Spectrum of Variability Due to Mutations in the FGFR2 Gene? *Am J Med Genet* 1997; 71:243-245.
39. Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Jabs EW. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 939-947.
40. Jabs EW. Toward understanding the pathogenesis of craniosynostosis through clinical and molecular correlates. *Clin Genet* 1998; 53: 79-86.
41. Lyu KJ, Ko TM. Prenatal diagnosis of Apert syndrome with widely separated cranial sutures. *Prenat Diagn* 2000; 20: 254-256.
42. Rebelo N, Duarte R, Costa MJ, Leal MJ. Acrocephalosyndactyly - The Coalesced Hand. *Eur J Pediatr Surg*, 2002; 12: 49-55.
43. Dao KD, Shin AY, Kelley S, Wood VE. Synostosis of the ring-small finger metacarpal in Apert acrosyndactyly hands: Incidence and treatment. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 502-507.
44. Skidmore DL, Pai AP, Toi A, Steele L, Chitayat D. Prenatal diagnosis of Apert syndrome: report of two cases. *Prenat Diagn* 2003; 23: 1009-1013.
45. von Gernet S, Golla A, Ehrenfels Y, Schuffenhauer S, Fairley JD. Genotype-phenotype analysis in Apert syndrome suggests opposite effects of the two recurrent mutations on syndactyly and outcome of craniofacial surgery. *Clin Genet* 2000; 57: 137-139.

46. Witters I, Devriendt K, Moerman P, van Hole C, Fryns JP. Diaphragmatic hernia as the first echographic sign in Apert syndrome. *Prenat Diagn* 2000; 20: 404-406.

47. Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, Hayward RD, Jones BM. The feet in Apert's syndrome. *J Pediatr Orthop* 1999; 19: 504-507.

48. Chun K, Teebi AS, Azimi C, Steele L, Ray PN. Screening of patients with craniosynostosis: Molecular strategy. *Am J Med Genet A* 2003; 120A: 470-473.

49. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Growth pattern in the Apert syndrome. *Am J Med Genet*, 1993; 47: 617-623.

50. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. Craniofacial Disorders. In: Cohen MM, Gorlin RJ, Fraser FC, editors. *Principles and Practice of Medical Genetics, Vol 1. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1996. p.1128-1132.*

51. Türkmen M, Sönmez F, İnan G, et al. Apert Sendromu: Vaka Sunumu, *Çocuk Dergisi* 2002; 2:284-286.