

Sindrom Apert – prikaz bolesnice

Apert syndrome – case report

Marko Čičak, Nada Kljajić, Eugenio Stoini, Stipe Krezo, Boris Begović*

Sažetak

Apertov sindrom je autosomno dominantno nasljedna bolest. Ovaj je sindrom prvi opisao francuski liječnik Eugène Charles Apert 1906. god. Karakteriziraju ga kraniosinostoza i srašteni prsti na rukama i nogama (sindactilija). Uz to, mogući su i drugi tjelesni poremećaji, kao što su malformacije središnjega živčanog sustava, rascjep nepca, atrezija hoana, mentalna retardacija i dr. Bolest je uzrokovana genetskim poremećajima tipa točkastih mutacija na FGFR2 genu. Ove mutacije koreliraju sa životnom dobi oca i obiteljskom opterećenošću. Učestalost je 1/80645 živorođenih. U rodilištu Opće bolnice "Hrvatski ponos" Knin rodila je drugorotka u 38⁺⁴ tjednu trudnoće žensko novorođenče rodne mase 3200 g, rodne duljine 52 cm s Apertovim sindromom. Novorođenče ima uredan (46XX) kariotip. Dijete je imalo brahicefaličnu glavu, lošije modelirane ušne školjke, egzoftalmične bulbuse, sedlast nos, rascjep tvrdog i mekog nepca, hipertrofičan klitoris, te sindaktiliju prstiju šaka i stopala. KKS i biokemijski nalazi u granicama su normale. MRI mozga: voluminoznija cisterna cerebelomedularis koja široko komunicira sa IV moždanom klijetkom, reduciran entero-posteriorni promjer stražnje lubanjske jame. Rascjep mekog i tvrdog nepca. Agenezija septuma pelluciduma i izrazito gracilan corpus callosum, atrezija hoana. Što se tiče dijagnostike, ovaj sindrom se može dijagnosticirati i antenatalno, trodimenzionalnim ultrazvukom, a nakon 20. tjedna trudnoće i MR. Liječenje je usmjereno na prevenciju komplikacija. Kraniotomijom se omogućuje zadovoljavajući rast i razvoj mozga. Razdvajanjem sraslih prstiju vraća se funkcija šake i stopala i omogućuje hodanje.

Cljučne riječi: Sindrom Apert, kraniosinostoza, sindactilija

Summary

The Apert syndrome is an autosomal dominant inherited disease. This syndrome was first described by the French physician Eugène Charles Apert in 1906. It is characterized by craniosynostosis and fused fingers and toes (sindactylia). In addition, there are other physical disorders, such as central nervous system malformations, cleft palate, atresia hoan, mental retardation and others. The disease is caused by genetic disorders of point mutation type in FGFR2 gene. These mutations correlate with the age of the father and family burdens. The frequency is 1/80645 live births. In the maternity ward of General Hospital "Hrvatski ponos" in Knin a pregnant woman gave birth to a second child at 38 + 2 weeks. The infant's birth weight was 3200 g, birth length 52 cm. with Apert syndrome. The newborn female had a neat (46XX) karyotype. The child had a brachycephalic head, badly modeled earlobes, egzoftalmic eyeball, saddle nose, cleft hard and soft palate. Hipertrophycus clitoris and sindactily of fingers and toes. CBC and biochemical findings in the normal range. MRI: voluminous tank cerebelomedularis which broadly communicates with IV brain ventricle, reduced enteric-posterior diameter of the posterior fossa. Cleft soft and hard palate. Agenesis of the septum pellucidum and very gracile corpus callosum, choanal atresia. As for the diagnosis of this syndrome, it can be diagnosed by antenatal, three dimensional ultrasound after 20 weeks of pregnancy and MR. Treatment is aimed at preventing complications. Craniotomy allows satisfactory growth and brain development. The separation of the fingers and toes grown together returns the function of the hands and feet and enables walking.

Key words: Apert syndrome, craniosynostosis, syndactyly

Med Jad 2016;46(3-4):133-139

* **Opća i veteranska bolnica „Hrvatski ponos“ Knin**, Odjel za ginekologiju i porodništvo (Marko Čičak, dr. med., Stipe Krezo, dr. med., Boris Begovac, dr. med.); **Odjel za pedijatriju** (Nada Kljajić, dr. med., doc.dr.sc. Eugenio Stoini, prim., dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Marko Čičak, dr. med., Opća i veteranska bolnica „Hrvatski ponos“ Knin, Odjel ginekologije i porodništva, Svetoslava Suronje 12, 22 300 Knin; e-mail: micicakmarko@gmail.com
Primljeno / *Received* 2016-01-19; Ispravljeno / *Revised* 2016-05-04; Prihvaćeno / *Accepted* 2016-06-06.

Uvod

Syndroma Apert je rijetka nasljedna bolest (ubraja se u skupinu „rijetkih bolesti“). Prvi opis bolesti potiče od francuskog liječnika Eugènea Charlesa Aperta (1906. godine), opisujući bolesnika s većinom kliničkih znakova tipičnih za ovaj sindrom pod nazivom akrosindaktilija.¹⁻³ Učestalost pojave ovoga sindroma je 1/70.000 novorođene djece; u USA iznosi do 1/88.000 novorođene djece (prosječno 15,5 bolesnika na 1.000.000 stanovnika). Ovaj sindrom uzrokuje 4.5% svih oblika kraniosinostoze.^{3,4}

Bolest je genetski autosomno dominantno nasljedna. U 98% bolesnika uzrok je genska mutacija koja uključuje susjedne aminokiseline (npr. Ser252Trp, Ser252Phe, Pro253Arg) povezane sa sekundarnim i tercijarnim ekstracelularnim imunoglobulinom područja FGFR2 na kromosomu 10q26. Mutacija u FGFR2 genu uzrokuje ovaj sindrom. Ovaj gen proizvodi protein zvan receptor rasta fibroblasta 2. Između više funkcija koje obavlja, ovaj protein daje signal nezrelim stanicama da postanu koštane stanice tijekom embrionalnog razvoja. Mutacija u određenom dijelu gena FGFR2 mijenja protein i uzrokuje dugotrajnu signalizaciju, što može potaknuti preranu fuziju kostiju glave, ruku i nogu.^{6-10,28} Pojava ove mutacije je u brojnim slučajevima povezana sa životnom dobi roditelja. Mogućnost mutacije eksponencijalno se povećava s rastom životne dobi roditelja, posebice oca starijeg od 50 godina. Jedan promijenjen gen u svakoj stanici je dovoljan da uzrokuje ovaj poremećaj. Gotovo svi slučajevi Apert sindroma proizlaze iz novih mutacija gena, a javljaju se i u slučajevima bez poremećaja u obitelji. Pojedinci mogu biti obiteljski opterećeni.¹¹⁻¹²

Sindrom klinički karakterizira prerana fuzija određenih kostiju lubanje (*craniosynostosis*). Ova rana fuzija sprječava normalan rast lubanje i utječe na oblik glave i lica. Osim toga spaja se i različit broj prstiju (*syndactylia*). Mnoge karakteristike lica kod Apertovog sindroma rezultat su prerane fuzije kostiju lubanje. Glava ne može normalno rasti, što dovodi do ulegnuća sredine lica, ispupčenih i široko razmaknutih očiju, širokog nosa i nerazvijene gornje čeljusti, te dovodi do poremećaja razvoja zubiju.^{45,46,56} Plitke očne duplje mogu uzrokovati probleme s vidom.^{40,41} Rana fuzija kostiju lubanje također utječe na razvoj mozga, što može uzrokovati poremećaj intelektualnog razvoja. Kognitivne sposobnosti u ljudi s Apertovim sindromom kreću se od normalnog do blago umjerenog poremećaja. Pojedini bolesnici s ovim sindromom imaju i srasle prste. Jačina fuzije prstiju varira od fuzije s po tri prsta, sve do fuzije svih prstiju ruku i nogu. Rjeđe mogu imati i više prstiju (*polydactylia*).

Dodatna oštećenja mogu biti gluhoća, pretjerano znojenje, masna koža s aknama, nedostatak dlaka u obrvama, fuzija kostiju vratne kralježnice, a česte upale uha mogu biti povezane s rascjepom nepca.^{1,4,6,14-18,42,43}

Još uvijek nije u potpunosti jasno zašto bolesnici s Apertovim sindromom imaju (uz ostale manje specifične kliničke znake i simptome) kraniosinostoza i sindaktiliju. Jedna studija²³ pokazuje da su te pojave povezane s tri izoforme FGFR2 gena na kojem nastaju točkate mutacije. Navedene mutacije uzrokuju tjelesne anomalije 98% bolesnika. KGFR faktor rasta keranocita, izoformni je receptor aktivan u metafizi i interfalangealnim zglobovima. FGF1 je izoform aktivan u dijafizi. PGFR2-Bek je aktivan u metafizi, kao i u dijafizi i interfalangealnom mezenhimu.²⁵ Točkaste mutacije povećavaju aktivaciju liganda, osim u FGFR2, već i njihove izoforme. To znači da FGFR 2 gubi specifičnost i uzrokuje vezanje FGF koji se normalno ne vežu za receptor. S obzirom da FGF koči apoptozu, održava se inetrdigitalni mezenhim. FGF podržava dijeljenje i diferencijaciju osteoblasta i rano sraštanje spoja lubanjskih kostiju.^{7-10,16,18,22,25,44,53}

Postoje tri oblika (tipa) sindaktilije.⁴⁸⁻⁵¹ tip 1 naziva se i "ruka lopata". Ona je najčešća i najlakša deformacija prstiju. Palac pokazuje radijalnu abdukciju i klinodaktiliu, ali je odvojen od kažiprsta. Kažiprst, srednjak i prstenjak su spojeni u distalnome interfalangealnom zglobu i čine ravan dlan. U početku fuzija nema utjecaja na uzdužni rast prstiju, pa su oni normalne duljine. Tip 2 naziva se "žlica" ili "rukavica". To je teži oblik anomalije, gdje je palac u potpunosti ili djelomično srastao s kažiprstom. Distalna falanga palca nije srasla i ima zaseban nokat. Budući da je fuzija prstiju na razini distalnog interfalangealnoga zgloba, dlan ima konkavan oblik. Ovaj oblik sindaktilije ima i ovdje opisana bolesnica. Tip 3 naziva se i "papak" ruka. To je u Apertovom sindromu najrjeđi i najteži oblik deformiteta ruke. Kod ovoga tipa koštani i hrskavični dio svih prstiju srastao je i imaju jedan nokat. Palac je okrenut unutra i teško je naći prste, pa se težina deformacije ne može odrediti samo običnim pregledom, nego je potrebno i rendgensko snimanje šaka.²⁰

Prikaz slučaja

Prikaz majke, trudnoće i poroda

Na patologiju trudnoće Ginekološkog odjela Opće bolnice "Hrvatski ponos" Knin primljena je 32-godišnja trudnica s 36 + 4 tjedna trudnoće, poslana od nadležnog ginekologa zbog sumnje na *oligohydra-*

mnion. Ovo je njezina druga trudnoća koja je redovito kontrolirana u Domu zdravlja Knin. 2009. god. u 39. tjednu trudnoće rodila je spontano, vaginalno, zdravo muško novorođenče PM = 3260 g, PD = 52 cm urednog postnatalnog razvoja.

Obiteljska anamneza je uredna. Trudnica je u djetinjstvu preboljela vodene kozice; alergiju na lijekove negira. Menarhe s 13 godina; ciklus 28/4 redovit. Zadnja menstruacija 12. 8. 2011. god. Termin poroda 19. 5. 2012. god. Do dolaska u bolnicu bila je na 8 kontrola i 6 UZ-pregleda u Domu zdravlja Knin. Na posljednjoj kontroli utvrđen je manjak plodove vode. Ginekološki nalaz kod prijama: vanjsko spolovilo rotkinje Cervix 1 članak zatvoren, uterus za amenoreju smekšan, bez kontrakcija, sekrecija sluzava. UZV kod prijama BPD 9,08, AC33,4, FL6,9, FW 2883 g, RIAU 0,48. Plodove vode oskudno. Laboratorijski nalazi: E = 4,40, Hb = 132, Hct = 0,388, MCV = 88,3, MCH = 29,9, MCHC = 339, Trombociti = 190, MPV = 10, L = 8,4, PV = 1,00, APTV = 35, Fibrinogen = 6,5, Urea = 2,9, Kreatinin = 82, Urati = 315, AST = 18, ALT = 14, Na = 140, K = 4,2, Cl = 108, Ca = 2,36, urin sediment: E = 2-3, L = 10-12, nešto bakterija.

Redoviti CTG zapisi su uredni. Nakon 12 dana dobija trudove i s 38⁺² tjedna rađa živo donešeno žensko novorođenče, rodne mase 3200 g., rodne duljine 50 cm. Apgar indeks 10/10. Na novorođenčetu se uočavaju multiple malformacije: glave i lica, rascjep nepca, šaka i stopala (srašteni prsti) (Slika 1 i 2). Pedijatrijskim pregledom utvrđeno je da se radi o Apertovom sindromu i dijete je (nakon osnovne postpartalne skrbi) premješteno u Kliniku za pedijatriju KBC-a Firule Split.

Prikaz djeteta

Žensko novorođenče rodne mase 3200 g, tjelesne duljine 50 cm, blijede boje kože, eupnoično, eukardno. Glava brachicefalična; obujam glave 36,5 cm. Velika fontanela 3 x 3 cm, sutura sagitalis otvorena do male fontanele. Mala fontanela 4 x 4 cm. Ušne školjke lošije modelirane. Oči široko razmaknute, očni bulbusi egzoftalmični. Zjenice jednake, okrugle, uredne reakcije na svjetlost. Nos sedlast. Nosnice slabije prohodne (Slika 1, 2, 3, 4). Rascjep tvrdog i mekog nepca. Usnice suhe, ispucale. Jezik suh, obložen bijelim naslagama.

Vrat kratak, širok, aktivno i pasivno pomičan. Prsni koš simetričan, respiratorno obostrano jednakomjerno pomičan. Auskultacijski na plućima uredan šum disanja. Srčana akcija ritmična, tonovi jasno čujni; čujan sistolički šum jačine 1/6 uz lijevi rub sternuma.



Slika 1 / Picture 1



Slika 2 / Picture 2

Pulzacije femoralnih arterija se palpiraju. Trbuh u razini prsnoga koša, palpatorno mekane stijenke. Jetra i slezena u fiziološkim granicama. Spolovilo žensko. Klitoris hipertrofičan.

Ekstremiteti: sindaktilija svih prstiju šaka i stopala (Slika 5).



Slika 3 / Picture 3



Slika 4 / Picture 4



Slika 5 / Picture 5

Muskularni tonus blaže povišen. Spontana motorika uredna. Moro pozitivan. Refleks automatskog hoda pozitivan. Palmarni i plantarni grasp pozitivni. U trakciji glava zaostaje. U pronaciji oslobađa dišne putove. U ventralnoj suspenziji glava iznad razine. U vertikalnoj suspenziji oslon na rub stopala.

Otac ima dizmorfiju lica i prstiju šake, fenotipski sličan majci.

Laboratorijski nalazi (KKS, biokemizam seruma, urin) u granici normale. UZV mozga: ageneza septum pellucidi i parcijalna ageneza corpus callosi. MRI mozga: nađe se voluminoznija cisterna cerebello-medularis koja široko komunicira s IV. moždanom komorom; reduciran anteroposteriorni promjer stražnje lubanjske jame, voluminoznija lamina tekti, diskretno kraniokonveksno oblikovan tentorij uz blaže atrofične promjene cerebeluma, moguće kao varijanta Dandy Walker sindroma. Rascjep mekog i tvrdog nepca. Agenezija septum pelluciduma. Izrazito gracilan corpus calosum. Deformirana lubanja kao posljedica kraniosinostoze. Fiberendoskopijom se dokaže atrezija choana, koja se potvrdi MSCT-om paranazalnih šupljina i nosa. UZV srca: otvoren foramen ovale i manji muskularni defekt interventrikularnog septuma u perimembranoznom dijelu, s lijevo-desnim šantom. UZV abdomena: bubrezi su manji za životnu dob, urednoga položaja i strukture parenhima. Cito-genetski nalaz: 46XX, uredan ženski kariotip. Ispitivanje sluha metodom OAE: obostrano negativan nalaz. Tijek boravka u neonatalnoj dobi. Hranjena je isključivo pomoću sonde. Dobrog je općeg stanja. Napreduje u tjelesnoj masi. Nakon edukacije roditelja za hranjenje pomoću sonde otpuštena je kući.

Rasprava

Syndroma Apert je rijetka bolest.³⁹ Učestalost bolesti je različita od autora do autora. Osnovni poremećaji bolesti su kraniofacijalne anomalije i sindaktilija prstiju.^{4,12,14, 15,18,39} Prema podacima nekih autora urođene kraniofacijalne malformacije javljaju se u oko 42 slučaja na 1000 rođene djece. Jedan od razloga je i prijevremeno srašćavanje kostiju lubanje i lica. U literaturi je opisano više od 100 sindroma s kraniosinostozama; od toga na Apertov sindrom otpada 4,7% svih kraniosinostoza.^{14, 15} Neke studije navode učestalost ovoga sindroma 1/160.000 do 1/200.000 novorođenih. Ispitivanje učestalosti bolesti u Kaliforniji (1997. god.), na uzorku 2,5 milijuna živorođene djece utvrdilo je učestalost 1/80.645.³⁹ Ne postoje podaci o učestalosti ove bolesti u Hrvatskoj. Prema iznesenom, uz prosječno 40.000 novorođene djece godišnje u Hrvatskoj, moguće je očekivati pojavu jednog bolesnika u razdoblju od dvije godine.

Prema godišnjem broju poroda na kninskom području teorijski zaključak je da se može očekivati pojava jednog bolesnika svakih 280 godina. Nije u potpunosti jasno ni dokazano zbog čega se na kninskom području češće javljaju prirodene metaboličke i srčane greške u odnosu na ostatak Hrvatske. Uz navedene podatke o povećanoj pojavi navedenih prirodnih bolesti može se pripojiti i ova rijetka genetska bolest.

Nasljeđuje se autosomno dominantno. Potomci bolesnika s Apertovim sindromom imaju 50% vjerojatnosti da će naslijediti bolest. Oko dvije trećine poremećaja uzrokovani su C-G mutacijama na položaju 755 u FGFR2 genu. Mutacije se uvijek događaju na očevim alelima; učestalost mutacija se povećava u očeva starije životne dobi, posebice u očeva starijih od 50 godina.^{7,8-10,16-18,21,23} Suprotno navedenom, otac opisane bolesnice mlađi je od 50 godina. Nema podataka o pojavi bolesti u ranijim generacijama očeve i majčine obitelji, te se može zaključiti da je bolest nastala kao posljedica svježije mutacije vjerojatno u oca u koga se uočava nespecifična kraniofacijalna dizmorfija.

Trudnica je bila na 6 ultrazvučnih kontrola i nije se posumnjalo na dizmorfiju lica, te sindaktiliju. Ove promjene teže se mogu dijagnosticirati dvodimenzionalnim ultrazvukom. Trodimenzionalnim, pak ultrazvukom, to se jasno može vidjeti i dijagnosticirati. Zbog toga je trodimenzionalni UZV jedna od pouzdanijih metoda za otkrivanje ove bolesti. Općenito kirurško liječenje ove bolesti odvija se u tri faze:

Prva faza sastoji se od razdvajanja sraštenih kostiju glave i obavlja se između 6 i 8 mjeseci starosti, te je učinjena i kod naše pacijentice.

Druga faza je korekcija kostiju lica i obavlja se između 4. i 12. godine života.

Treća faza je korekcija široko postavljenih očiju (*hypertelorizam*), a izvodi se klinastom resekcijom dijela kosti između očiju.

Sindaktilija na rukama i nogama radi se u nekoliko koraka u zato specijaliziranim centrima. Jedan takav je u Parizu. Ostali tretman kod ovoga sindroma podrazumijevaju redovito stavljanje kapi i masti da se spriječi sušenje i upala očiju. Zbog opstruktivnih apneja u snu, dijete može nositi masku koja je priključena na mali stroj, te tako vrši pritisak i drži djetetove dišne putove otvorenim. Međutim, čak i uz rane operacije glave djeca s Apertovim sindromom mogu biti neurološki oštećena. Četvero od 10 djece koja rastu u zdravim obiteljima imaju normalan kvocijent inteligencije, dok kod djece koja odrastaju u raznim ustanovama, samo jedno od njih 18 postiže normalan IQ. U jednoj studiji nađeno je da je od 136

djece s Apertovim sindromom troje njih upisalo fakultet. Djeca koja imaju normalan IQ nemaju veći rizik s emocionalnim problemima i promjenama ponašanja, ali im je potrebna dodatna socijalna i emocionalna potpora kako bi se lakše nosili sa svojim stanjem. Očekivano trajanje života kod ovih osoba varira. Ako prežive djetinjstvo i nemaju problema sa srcem mogu doživjeti normalan ili gotovo normalan životni vijek. Očekivano trajanje života produljuje se vjerojatno zahvaljujući napretku kirurškoga liječenja i pojačane skrbi za ove pacijente.

Zaključak

Apertov sindrom je autosomno dominantna bolest koja se manifestira kraniosinostozama i sindaktilijom, te drugim malformacijama. Prosječna učestalost bolesti je 1/80.645 novorođenih. Dijagnostika bolesti obuhvaća detaljan klinički pregled, a RTG ili MR će pomoći u donošenju konačne dijagnoze i terapijskoga pristupa. Apertov sindrom može se dokazati antenatalno pomoću MR i 3D ultrazvučnim pregledom nakon 20. tjedna, posebice u trećem trimestru trudnoće; u fetusa se uočavaju kraniofacijalne anomalije i anomalije ruku i stopala.^{11,22,26,27,29,36,37} Dijagnostika obuhvaća kromosomsku i gensku analizu, kao i genetsko savjetovanje. Roditelji opisane bolesnice obrađeni su u genetskom savjetovaništu. Liječenje je multidisciplinarno, a kirurški zahvati su osnova za korekciju većine tjelesnih anomalija, posebice kraniotomija, kao i plastično-kirurška korekcija sindaktilije.^{24,30-35,47,52,55} Prognoza bolesti je neizvjesna, kako u tjelesnom rastu, tako i u psihomentalnom razvoju.^{19,38,54} Većina bolesnika pokazuje zadovoljavajući tjelesni rast i psihomotorni razvoj. Dodatne tjelesne nenormalnosti su moguće i relativno učestale, a treba ih individualno posebno liječiti.

Literatura

1. Apert CE. De l'acrocéphalosyndactylie. Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris. 1906;23:1310.
2. Apert CE, Léon T, Huc K. Nouvelle observation rocéphalosyndactylie.
3. Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris. 1923;47:1672-5.
4. 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.
5. Cohen MM Jr, Kreiborg S. An updated pediatric perspective on the Apert syndrome. Am J Dis Child. 1993;147:989-93.
6. 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 A*. 2006;140:1337-8.
7. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet*. 1995;9:165-72.
 8. Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nat Genet*. 1996;13:48-53.
 9. 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;64:446-61.
 10. 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;73:939-47.
 11. Allanson JE. Germinal mosaicism in Apert syndrome. *Clin Genet*. 1986;29:429-33.
 12. Cunniff C. Prenatal screening and diagnosis for pediatricians. *Pediatrics*. 2004;114:889-94.
 13. Lajeunie E, Cameron R, El Ghouzzi V, et al. Clinical variability in patients with Apert's syndrome. *J Neurosurg*. 1999;90:443-7.
 14. Coomaringam S, Roth P. Apert syndrome in a new born infant without craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2012;23:209-11.
 15. Chen H. Apert syndrome. Springer; ed. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. New York Dordrecht Heidelberg London:2012. 2, Volume 1:119-133.
 16. Abe Bert Baker; Lowell H. Baker. Apert's Syndrome. In: *Clinical Neurology*. Medical Dept., Harper& Row. 1979;3:470.
 17. Goriely A, Mc Vean GA, Röjmyr M, Ingemarsson B, Wilkie AO. Evidence for selective advantage of pathogenetic FGFR2 mutations in the male germ line. *Science* 2003;301:643-6.
 18. Khong JJ, Anderson PJ, Hammerton M, Roscioli T, Selva D, David DJ. Differential effects of FGFR2 mutation in ophthalmic findings in Apert syndrome. *J Craniofac Surg*. 2007;18:39-42.
 19. Au PK, Kwok YK, Leung KY, Tang LY, Tang MH, Lau ET. Detection of the S252W mutation in fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in fetal DNA from maternal plasma in a pregnancy affected by Apert syndrome. *Prenat Diagn*. 2011;31:218-20.
 20. Kaplan, LC. Clinical assessment and multispecialty management of Apert syndrome. *Clin Plast Surg*. 1991;18:217-25.
 21. Quintero-Rivera F, Robson CD, Reiss RE, et al. Apert syndrome: what prenatal radiographic findings should prompt its consideration? *Prenat Diagn*. 2006;26:966-72.
 22. Athanasiadis AP, Zafarakas M, Polychronou P, et al. Apert syndrome: the current role of prenatal ultrasound and genetic analysis in diagnosis and counselling. *Fetal Diagn Ther*. 2008;24:495-8.
 23. David AL, Turnbull C, Scott R, et al. Diagnosis of Apert syndrome in the second-trimester using 2D and 3D ultrasound. *Prenat Diagn*. 2007;27:629-32.
 24. Honnebier MB, Cabiling DS, Hetlinger M, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Bartlett SP. The natural history of patients treated for FGFR3-associated (Muenke-type) craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:919-931.
 25. Shilito J, Jr, Matson DD. Craniosynostosis: a review of 519 surgical patients. *Pediatrics*. 1968;41:829-853.
 26. Kan SH, Elanko N, Johnson D, et al. Genomic screening of fibroblast growth-factor receptor 2 reveals a wide spectrum of mutations in patients with syndromic craniosynostosis. *Am J Hum Genet*. 2002;70:472-486.
 27. Simanovsky N, Hiller N, Koplewitz B, Rozovsky K. Effectiveness of ultrasonographic evaluation of the cranial sutures in children with suspected craniosynostosis. *Eur Radiol*. 2009;19:687-692.
 28. Parameters for evaluation and treatment of patients with cleft lip/palate or other craniofacial anomalies. American Cleft Palate-Craniofacial Association. *Cleft Palate Craniofac J*. 1993;30Suppl:S1-S16.
 29. Zeiger JS, Beaty TH, Hetmanski JB, et al. Genetic and environmental risk factors for sagittal craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2002;13:602-606.
 30. Jimenez DF, Barone CM. Multiple-suture nonsyndromic craniosynostosis: early and effective management using endoscopic techniques. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5:223-231.
 31. Gwalli F, Guimarães-Ferreira JP, Sahlin P, et al. Mental development after modified pi procedure: dynamic cranioplasty for sagittal synostosis. *Ann Plast Surg*. 2001;46:415-420.
 32. Nonaka Y, Oi S, Miyawaki T, Shinode A, Kurihara K. Indication for and surgical outcomes of the distraction method in various types of craniosynostosis. Advantages, disadvantages, and current concepts for surgical strategy in the treatment of craniosynostosis. *Childs Nerv Syst*. 2004;20:702-709.
 33. McCarthy JG, Glasberg SB, Cutting CB, et al. Twenty-year experience with early surgery for craniosynostosis: II. The craniofacial synostosis syndromes and pansynostosis – results and unsolved problems. *Plast Reconstr Surg*. 1995;96:284-295.
 34. Meazzini MC, Mazzoleni F, Caronni E, Bozzetti A. Le Fort III advancement osteotomy in the growing child affected by Crouzon's and Apert's syndromes: pre-surgical and postsurgical growth. *J Craniofacial Surg*. 2005;16:369-377.
 35. Benhaim P, Longaker MT, Kawamoto HK. Whitaker LA, editor. Proceedings of the 7th International Congress of the International Society of Craniofacial Surgery. Bologna, Monduzzi Editore; 1997. str. 119-120.
 36. Thompson DN, Harkness W, Jones B, Gonsalez S, Andar U, Hayward R. Subdural intracranial pressure monitoring in craniosynostosis: its role in surgical management. *Childs Nerv Syst*. 1995;11:269-275.

37. Eide PK. The relationship between intracranial pressure and size of cerebral ventricles assessed by computed tomography. *Acta Neurochir.* 2003;145:171-179.
38. Collmann H, Sorensen N, Krauss J. Hydrocephalus in craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst.* 2005;21:902-912.
39. Renier D, Arnaud E, Cinalli G, Sebag G, Zerah M, Marchec D. Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *J Neurosurg.* 1996;85:66-72.
40. Hanieh A, David DJ. Apert's syndrome. *Childs Nerv Syst.* 1993;9:289-291.
41. Jadico SK, Young DA, Huebner A, et al. Ocular abnormalities in Apert syndrome: genotype/phenotype correlations with fibroblast growth factor receptor type 2 mutations. *J AAPOS.* 2006;10:521-527.
42. Khong JJ, Anderson P, Gray TL, et al. Ophthalmic findings in Apert syndrome prior to craniofacial surgery. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:328-330.
43. Hoeve HL, Joosten KF, van den Berg S. Management of obstructive sleep apnea syndrome in children with craniofacial malformation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;49:S59-61.
44. Gould HJ, Caldarelli DD. Hearing and otopathology in Apert syndrome. *Arch Otolaryngol.* 1982;108:347-349.
45. Hollway GE, Suthers GK, Battese KM, Turner AM, David DJ, Mulley JC. Deafness due to Pro250Arg mutation of FGFR3. *Lancet.* 1998;351:877-878.
46. Kreiborg S, Cohen MM, Jr. The oral manifestations of Apert syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1992;12:41-48.
47. Kaloust S, Ishii K, Vargervik K. Dental development in Apert syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 1997;34:117-121.
48. Al-Qattan MM. The use of split thickness skin grafts in the correction of Apert's syndactyly. *J Hand Surg Br.* 2001;26:8-10.
49. Cohen MM, Jr, Kreiborg S. Hands and feet in the Apert syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;57:82-96.
50. Murnaghan LM, Thurgur CH, Forster BB, Sawatzky BJ, Hawkins R, Tredwell SJ. A clinicoradiologic study of the shoulder in Apert syndrome. *Pediatr Orthop.* 2007;27:838-843.
51. Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, Heyward RD, Jones BM. The feet in Apert's syndrome. *J Pediatr Orthop.* 1999;19:504-507.
52. Mah J, Kasser J, Upton J. The foot in Apert syndrome. *Clin Plast Surg.* 1991;18:391-397.
53. Fearon JA. Treatment of the hands and feet in Apert syndrome: an evolution in management. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:1-12.
54. Bochukova EG, Roscioli T, Hedges DJ, et al. Rare mutations of FGFR2 causing Apert syndrome: identification of the first partial gene deletion, and an Alu element insertion from a new subfamily. *Hum Mutat.* 2009;30:204-211.
55. 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.
56. Bellew M, Chumas P, Mueller R, Liddington M, Russell J. Pre- and postoperative developmental attainment in sagittal synostosis. *Arch Dis Child.* 2005;90:346-350.
57. Holt GR, Watson MJ. The otolaryngologist's role in the craniofacial anomalies team. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1984;92:406-409.