Лазаревич А.А., Венчикова Н.А., Мараховская Э.И.
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Lazarevich A., Venchikova N., Marahovskaya E.
Republican Scientific-Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

Случаи диагностики синдрома Апера

Prenatal Diagnosis of Apert Syndrome

Резюме

Цель исследования. Описать ультразвуковые и патоморфологические признаки синдрома Апера у плода.

Материалы и методы. Сонография проводилась на аппарате Voluson 730 Expert с использованием трансабдоминального (4–8 МГц) датчика. Нозологический диагноз установлен по результатам патоморфологического исследования.

Результаты. Основными ультразвуковыми (УЗ) признаками синдрома Апера в 19 недель 3 дня явились расширение боковых желудочков головного мозга, деформация черепа и синдактилия II–V кистей.

Выводы. Несмотря на узнаваемый симптомокомплекс синдрома Апера, представленные наблюдения подтверждают сложность УЗ-диагностики данной патологии во втором триместре беременности. При УЗ-визуализации синдактилии кистей у плода необходимо провести исследование головного мозга для поиска возможных дополнительных маркеров краниосиносто́за в виде деформации черепа, расширения и (или) атипичной формы боковых желудочков, агенезии (дисгенезии) мозолистого тела.

Ключевые слова: синдром Апера, краниосиносто́з, пренатальная ультразвуковая диагностика, морфологические проявления, дифференциальная диагностика.

Abstract

Purpose. To explore the ultrasound and pathomorphological signs of Apert syndrome in the fetus.

Materials and methods. Sonography was performed on a Voluson 730 Expert using a transabdominal (4–8 MHz) sensor. The nosological diagnosis is established by the result of pathomorphological and histological studies.

Results. We present sporadic case of Apert syndrome in the fetus of the second trimester. The ultrasound (US) signs were expansion of the lateral ventricles of the brain, deformation of the skull and syndactyly of II–V hands. The diagnosis was established by pathomorphological expertise.

Conclusions. Apert syndrome characterized by a unique set abnormalities, but it is difficult to determine prenatal diagnosis in second trimester. With ultrasound imaging of fetal hand syndactyly, it is necessary to study of the brain to search for possible additional markers of craniosynostosis: deformation of the skull, expansion and/or atypical shape of the lateral ventricles, agenesis (dysgenesis) of the corpus callosum.

Keywords: Apert syndrome, craniosynostosis, prenatal ultrasound, pathomorphological signs, differential diagnosis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Апера относится к синдромальным краниосиностозам, представляющим собой группу заболеваний, при которых различные пороки развития (ПР) и особенности оксификации костей черепа сочетаются с аномалиями других органов и систем [1]. Основными проявлениями синдрома Апера являются акроцефалия, возникающая вследствие преждевременного закрытия в основном венечных швов черепа и синдактилия, проявляющаяся полным сращением II–III пальцев кистей и стоп либо вовлечением всех пальцев. Характерна гипоплазия средней трети лица: плоский лоб, гипертелоризм, запавшая переносица, антимонголоидный разрез глаз, экзофтальм в результате уплощения глазниц, прогнатизм. В 45% случаев встречаются расщелины нёба и другие пороки развития [1]. Примерно у половины больных отмечается нормальный уровень интеллекта или умеренная умственная отсталость, хотя у некоторых людей отмечается умственная отсталость от средней до тяжелой степени [2].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спорадические случаи синдрома Апера у плодов были выявлены при УЗ-скрининге беременных, проводимом в г. Минске в 1-м и 2-м триместрах. УЗИ проводилось в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» на аппаратах Voluson 730 Expert трансабдоминальным (4–8 МГц) датчиком. Плоды после прерывания беременности по медико-генетическим показаниям исследовались по обычной методике, описанной Г.И. Шором, с использованием полной эвисцерации [3]. До вскрытия проведено рентгенологическое исследование в отделении лучевой диагностики РНПЦ «Мать и дитя» на рентгеновском аппарате Siemens Sireskop CX система 3 с использованием режимов 42 киловольт, 1,6–1,8 миллиампера в секунду, фокусное расстояние подбирали эмпирически. Толщина воротникового пространства (ТВП) рассчитывалась в МоМ (множитель от медианы) с помощью автоматизированной программы с учетом возраста, массы тела беременной, копчико-теменного размера (КТР) плода. Нормальные значения считались в пределах 0,5–2,0 МоМ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Случай 1. Беременная П., возраст женщины – 33 года, возраст супруга – 38 лет. У обоих супругов брак первый неродственный, настоящая беременность третья. Первая и вторая беременности завершились рождением здоровых детей. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в сроке 12 недель 3 дня гестации КТР составил 60 мм, ТВП – 2,0 мм (1,5 МоМ), комбинированный риск по синдрому Дауна оказался 1:157 (высокий). От дальнейших диагностических процедур семья отказалась. При УЗИ плода в сроке 20 недель 6 дней гестации (бипариетальный диаметр (БПД) – 43,1 мм, окружность головы (ОГ) – 187,3 мм, окружность живота (ОЖ) – 164,8 мм, длина бедра (ДБ) – 33,1 мм) выявлена аномалия развития обеих кистей: гипоплазия дистальных фаланг, олигодактилия, синдактилия II–V. После медико-генетического консультирования семья приняла решение о прерывании беременности во 2-м триместре. От амниоцентеза женщина отказалась.

При морфологическом исследовании плода мужского пола массой 360 грамм (антропометрические данные соответствовали 21-й неделе гестации) диагностированы акроцефалия, гипоплазия средней трети лица, расщелина мягкого нёба, кожная синдактилия II–V пальцев обеих кистей, широкие первые пальцы кистей и стоп, медиально отведенные первые пальцы стоп, полная синдактилия II–V пальцев стоп (рис. 1). Патоморфологический диагноз: синдром Апера.

Случай 2. Беременная Д., возраст женщины – 36 лет, ее супруга – 44 года. Брак первый неродственный. Настоящая беременность восьмая, первые три беременности завершились рождением здоровых детей, последующие – прерыванием беременности по решению семьи (медицинскими абортами).

При УЗИ плода в сроке 12 недель 3 дня КТР плода составил 60 мм, ТВП – 1,7 мм (1,3 МоМ). Комбинированный риск по синдрому Дауна оценен как 1:2281. При УЗИ плода в сроке 19 недель 3 дня (БПД – 43 мм, ОГ – 175 мм, ОЖ – 136 мм, ДБ – 29 мм) диагностированы расширение боковых желудочков головного мозга, дисгенезия мозолистого тела, нависающий лоб, гипоплазия носовой кости (4,8 мм), двухсторонняя синдактилия II–V пальцев кистей, правосторонняя косолапость. По результатам цитогенетического исследования амниоцитов получен нормальный женский кариотип плода – 46,XX. После проведенного

Рис. 1. Плод 21 недели гестации с синдромом Апера (наблюдение 2639): А, В – внешний вид плода, С, D – кисти плода (симптом «варежки»), Е, F – стопы плода (синдактилия, медиальное отведение широких первых пальцев), G – рентгенограмма плода

Fig. 1. Fetus of 21 weeks of gestation with Apert syndrome (observation 2639): A, B – appearance of the fetus, C, D – fetal hand (symptom of "mittens"), E, F – fetal feet (syndactyly, medial abduction of the first wide fingers), G – fetal radiography

Рис. 2. Плод 21 недели гестации с синдромом Апера (наблюдение 2637): А, В – внешний вид плода, С, D – кисти плода (симптом «варежки»), Е, F – стопы плода (синдактилия, медиальное отведение широких первых пальцев), G – рентгенограмма плода

Fig. 2. Fetus of 21 weeks of gestation with Apert syndrome (observation 2637): A, B – appearance of the fetus, C, D – fetal hand (symptom of "mittens"), D, E – fetal feet (syndactyly, medial abduction of the first wide fingers), G – fetal radiography

медико-генетического консультирования с учетом выявленных у плода множественных врожденных пороков развития семья приняла решение о прерывании беременности.

В ходе морфологического исследования плода женского пола массой 350 грамм 21 недели гестации (рис. 2) диагностированы акроцефалия, нависший лоб, расщелина нёба, гипоплазия средней трети лица, кожная полная синдактилия II–V пальцев кистей, эквиноварусная деформация стоп, широкие первые пальцы, полная синдактилия II–III, частичная – I–II, III–V пальцев стоп. При морфологическом исследовании головного мозга выявлена агенезия мозолистого тела. Патоморфологический диагноз: синдром Апера.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство случаев синдрома Апера возникают в результате спорадических аутосомно-доминантных мутаций в гене рецепторов факторов роста фибробластов 2-го типа (FGFR2). Отмечено, что мутации имеют исключительно отцовское происхождение и возраст отцов на момент зачатия в спорадических случаях значительно превышает средний отцовский возраст [4]. В рассматриваемых случаях возраст отцов (44 года и 38 лет) также был достоверно больше, чем средний отцовский возраст в Республике Беларусь – 30,08 года ($p=0,0001$).

Мажорными мутациями гена FGFR2 являются S252W (встречается в 62% случаев) и P253R (36%) [5]. У пациентов с мутацией P253R

наблюдается более тяжелый фенотип: умственная отсталость и тяжелая синдактилия [5, 6]. У носителей мутации S252W чаще встречается расщелина нёба [7]. Также отмечена связь между возникновением деформаций конечностей при синдроме Апера и нарушением экспрессии другого гена – гена рецепторов фактора роста кератиноцитов (KGFR). Никаких мутаций или других нарушений в структуре KGFR при синдроме Апера не выявлено, лишь его чрезмерная активность, приводящая к увеличению количества кодируемых им рецепторов. Возможно, это объясняется сложным взаимодействием генов FGFR2 и KGFR или тем, что ген FGFR2 обладает супрессивным действием на ген KGFR. Результатом аномальной экспрессии гена KGFR становятся различные формы синдактилии, всегда встречающиеся при синдроме Апера, иногда полидактилия [8].

Большинство краниосиностозов совместимы с жизнью. В неонатальном периоде смертность у данных пациентов связана с аномалиями верхних дыхательных путей из-за гипоплазии средней трети лица. Кроме того, в дальнейшем могут потребоваться операции, требующие координации нейрохирургов, челюстно-лицевых хирургов, ортопедов [9]. Описан ряд примеров неврологической патологии у пробандов с синдромом Апера, в том числе повышение внутричерепного давления, гидроцефалия, агенезия мозолистого тела, мальформация Арнольда – Киари, которые могут вызывать вторичные нарушения головного мозга и проявляться неврологической и когнитивной дисфункцией [10]. Все эти факты подтверждают обоснованность пренатальной диагностики краниосиностозов.

Пренатальная диагностика краниосиностозов крайне затруднена, особенно когда дисморфологические изменения черепа плода не очевидны. Черепные швы формируются на 16-й неделе гестации – очень поздно по сравнению с большинством других эмбриональных структур. УЗ-скрининг во 2-м триместре проводится в 18–20 недель гестации, то есть проходит недостаточно времени для того, чтобы произошло искажение формы черепа. Поэтому большинство краниосиностозов не выявляются во время беременности или диагностируются на поздних сроках (32 ± 4 недели гестации) [11].

Delahaye S. с соавт. (2003) [12] ставят под сомнение гипотезу о последовательности деформации черепа только после первичного закрытия черепных швов. При ретроспективном исследовании 40 случаев краниосиностозов аномальная форма черепа была самой распространенной находкой, ведущей к пренатальной диагностике краниосиностоза. Об этом также сообщали Lyu K. и Ko T. (2000) [13], так, в большинстве семейных случаев краниосиностозов, исследованных пренатально, начиная с 12 недель, деформация черепа плода предшествовала закрытию швов на 4–16 недель.

По мнению Harada A. с соавт. (2018) [10], аномальная биометрия головы и изменение (атипичная форма) боковых желудочков головного мозга и/или вентрикуломегалия могут быть дополнительными маркерами краниосиностоза у плода, что увеличит частоту пренатального выявления. Так, в нашем втором наблюдении основными УЗ-проявлениями краниосиностоза в 19 недель 3 дня явились расширение боковых желудочков головного мозга и деформация черепа.

В первом наблюдении при УЗИ форма черепа плода не привлекла внимания специалиста, но при морфологическом исследовании выявлена акроцефалия с «формирующимся трилистником». При этом признаки синдрома Апера можно обнаружить путем тщательного осмотра конечностей на предмет синдактилии, которую диагностировали в данном наблюдении.

Дифференциальная диагностика синдрома Апера проводится с другими синдромальными краниосиностозами, которые можно условно разделить на FGFR-связанные краниосиностозы – синдромы Крузона (Crouzon), Пфайффера (Pfeiffer), Беара – Стивенсона (Beare – Stevenson), Джексона – Вейсса (Jackson – Weiss), дисплазии изогнутой кости (Bent bone dysplasia), а также краниосиностозы, обусловленные мутациями в других генах, – синдромы Сэтре – Хотцена (Saethre – Chotzen), Карпентера (Carpenter), Энтли – Бикслера (Antley – Bixler). Диагностическим критерием синдрома Апера, как и в рассматриваемых случаях, считается наиболее тяжелая, тотальная синдактилия кистей и стоп. Случаи «легкого» варианта синдрома Апера достаточно сложно дифференцировать с синдромами Пфайффера, Сэтре – Хотцена. При наличии полидактилии и пороков развития внутренних органов (сердца, почек), которые встречаются в 10% случаев синдрома Апера, трудности в дифференциальной диагностике возникают с синдромом Карпентера. В сложных диагностических ситуациях молекулярно-генетическое тестирование помогает установить нозологическую форму краниосиностоза. В наших случаях на момент написания статьи провести молекулярно-генетическое исследование не представлялось возможным.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на узнаваемый симптомокомплекс синдрома Апера, представленные наблюдения подтверждают сложность УЗ-диагностики данной патологии. При УЗ-визуализации синдактилии кистей у плода необходимо провести исследование головного мозга для поиска возможных дополнительных маркеров краниосиностоза в виде деформации черепа, расширения и (или) атипичной формы боковых желудочков, агенезии (дисгенезии) мозолистого тела.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, патоморфологическое исследование плодов – Лазаревич А.А.; ультразвуковое исследование плодов, редактирование – Венчикова Н.А., Мараховская Э.И.

Authors' contribution: research concept and design an article, text writing, pathomorphological examination of the fetuses – Lazarevich A.; ultrasound examination of the fetuses, editing an article – Venchikova N., Marahovskaya E.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding is state budget.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siminel M.A., Ovidiu C., Țu N., DiȚescu D., Cătălin M., Țofoiu M., Comănescu A.C., Novac M.B., NeamȚu S.G., Gluhovschi A. (2017) Apert syndrome – clinical case. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, vol. 58, no 1, pp. 277–280.
2. Fernandes M.B.L., Maximino L.P., Perosa G.B., Abramides D.V.M., Passos-Bueno M.R., Yacubian-Fernandes A. (2016) Apert and Crouzon syndromes – cognitive development, brain abnormalities, and molecular aspects. *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 170, no 6, pp. 1532–1539.
3. Nedzvedz M. (2012) *Perinatalnaya patologiya* [Perinatal pathology]. Minsk: VSC, pp. 39–42. (in Belarussian)
4. Rivka L. (2003) The Paternal-Age Effect in Apert Syndrome Is Due, in Part, to the Increased Frequency of Mutations in Sperm. *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 73, no 4, pp. 939–947.
5. Lajeunie E. (2006) Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome. *European J. Hum. Genet.*, vol. 14, no 3, pp. 289–298.
6. Von Gernet S., Golla A., Ehrenfels Y., Schuffenhauer S., Fairley J.D. (2000) Genotype-phenotype analysis in Apert syndrome suggests opposite effects of the two recurrent mutations on syndactyly and outcome of craniofacial surgery. *Clin. Genet.*, vol. 57, no 2, pp. 137–146.
7. Akai T. (2006) Syndromic craniosynostosis with elbow joint contracture. *Pediatr. Neurosurg.*, vol. 42, no 2, pp. 108–120.
8. Britto J.A. (2001) Differential expression of fibroblast growth factor receptors in human digital development suggests common pathogenesis in complex acrosyndactyly and craniosynostosis. *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 107, no 6, pp. 1331–1339.
9. Taylor J.A., Bartlett S.P. (2017) What's New in Syndromic Craniosynostosis Surgery? *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 140, no 1, pp. 82e–93e.
10. Harada A., Miyashita S., Nagai R., Makino S., Murotsuki J. (2018) Prenatal Sonographic Findings and Prognosis of Craniosynostosis Diagnosed during the Fetal and Neonatal Periods. *J. Preg. Child Health*, vol. 5, no 3, pp. 1–10.
11. Johnson D., Wilkie A. (2011) Craniosynostosis. *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 19, no 4, pp. 369–376.
12. Delahaye S., Bernard J.P., Rénier D., Ville Y. (2003) Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. *J. Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 21, no 4, pp. 347–353.
13. Lyu K., Ko T. (2000) Prenatal diagnosis of Apert syndrome with widely separated cranial sutures. *Prenat. Diagn.*, vol. 20, no 3, pp. 254–256.

Подана/Submitted: 16.06.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: lazikn@mail.ru