SYNDROME D'APERT: A PROPOS D'UNE OBSERVATION

DIHAJ S., ABADA. A.**, BAHA ALI T.*, BENHADDOU M.*, RAIS L.*, HAMDANI M.*, AMRAOUI A.**, ZAGHLOUL K.**

SUMMARY:

Apert syndrome is a type of acrocephalosyndactylia that belongs to the group of craniofacial synostoses. It is characterised by craniofacial dysmorphia and syndactyly of hands and feet. It is an uncommon affection that is often transmitted through an autosomal dominant mode, but sporadic cases are frequent. We report the case of a 2 months old baby brought by his parents to the paediatric emergencies for respiratory distress occurring within the framework of a polymalformative syndrome. The examination showed brachycephaly, bilateral exorbitism, syndactyly of the hands and feet and an anal fistula. Echocardiographic examination showed a cardiovascular malformation (interventricular communication), the whole suggestive of Apert syndrome. The child was admitted in intensive care during five days. He died following a respiratory infection. Through this observation the authors illustrate the clinical and evolutionary aspects as well as the therapeutic difficulties of this affection.

RÉSUMÉ:

Le syndrome d'Apert est une acrocéphalosyndactylie qui fait partie du groupe des craniofaciosténoses. Il est caractérisé par une dysmorphie craniofaciale et une syndactylie des mains et des pieds. C'est une affection rare transmise selon un mode autosomal dominant, mais des cas sporadiques sont fréquents.

Nous rapportons le cas d'un nourrisson de 2 mois amené par ses parents au service des urgences pédiatriques pour détresse respiratoire survenant dans le cadre d'un syndrome polymalformatif. L'examen montre une brachycéphalie, un exorbitisme bilatéral, une syndactylie des mains et des pieds et une fistule anale. Le bilan paraclinique met en évidence une malformation cardiovasculaire type communication interventriculaire, le tout évoquant un syndrome d'Apert. L'enfant est hospitalisé en réanimation pédiatrique pendant 5 jours. Il décède suite à une infection broncho-pulmonaire sévère. A travers cette observation, les auteurs illustrent les aspects cliniques et évolutifs ainsi que les difficultés thérapeutiques de cette affection.

KEY WORDS

Apert syndrome, syndactyly, craniostenosis, exorbitism

MOTS-CLÉS

Syndrome d'Apert, syndactylie, craniosténose, exorbitisme

.....

* *Service d'Ophtalmologie pédiatrique, Hôpital 20 Août, Casablanca*
** *Service d'Ophtalmologie adulte, Hôpital 20 Août, Casablanca*

received: 10.03.04
accepted: 14.12.04

INTRODUCTION

Le syndrome d'Apert a été décrit la première fois en 1906 par un médecin français (1). Il est défini comme une malformation majeure faisant partie du groupe des acrobrachycéphalies et associe une cranio-faciosténose et des syndactylies osseuses et membranaires des quatre extrémités (1,9). C'est une affection rare (1/100000 naissances) touchant préférentiellement des sujets de race caucasienne, asiatique ou afro-américaine(12). Les atteintes sont sporadiques, mais des cas de transmission selon un mode autosomal dominant ont été rapportés dans la littérature (11).
A travers une observation clinique, nous décrirons les différents aspects cliniques et discuterons la physiopathogénie ainsi que le pronostic de cette affection.

OBSERVATION

M.A, nourrisson de 2 mois, est admis au service des urgences pédiatriques pour détresse respiratoire aiguë dans le cadre d'un syndrome polymalformatif congénital. L'interrogatoire des parents révèle que l'enfant est issu d'un mariage consanguin de 1er degré, benjamin d'une fratrie normale de deux garçons et de deux filles. Le père est âgé de 38 ans, la mère de 25 ans. Il n'existe pas de cas similaires dans la famille. L'accouchement s'est déroulé à domicile avec un retard du cri à la naissance et une absence d'émission de selles dans les délais normaux.

a-Examen clinique:

Le nourrisson présente une dysmorphie craniofaciale (Fig 1) comportant une craniosténose type brachycéphalie, une atrésie des choanes bilatérale à composante mixte fibreuse et osseuse et un rétrognathisme. L'examen ophtalmologique met en évidence un exorbitisme important bilatéral avec chémosis et une kératite d'exposition bilatérale. Le fond d'œil est non lisible en rapport avec un défaut de transparence des milieux (kératite: Fig 1). Le reste de l'examen somatique met en évidence une syndactylie des mains et des pieds, un souffle à l'auscultation cardiovasculaire, une fistule anale et un micropénis (Fig 2).

b-Examens paracliniques:

Le bilan radiologique comportant une TDM orbitaire et cérébrale, un abdomen sans préparation et une échographie cardiaque montre la présence d'une hydrocéphalie tri-ventriculaire (Fig 3),une aérocolie, ainsi qu'une communication inter-auriculaire (Fig 4). Le caryotype n'a pu être réalisé. La prise en charge initiale a consisté en l'hospitalisation du nourrisson dans une unité de soins intensifs, avec un passage



Fig 1. Exorbitisme bilatéral et kératite d'exposition.



Fig 2. Fistule anale et micropénis.

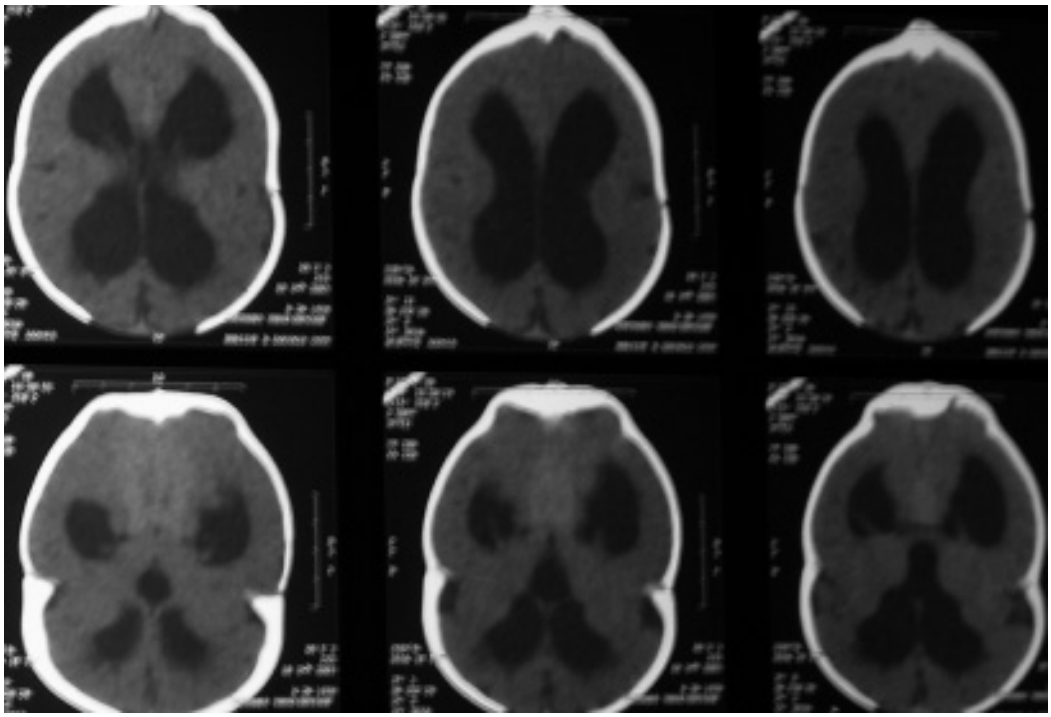


Fig 3. Hydrocéphalie triventriculaire.

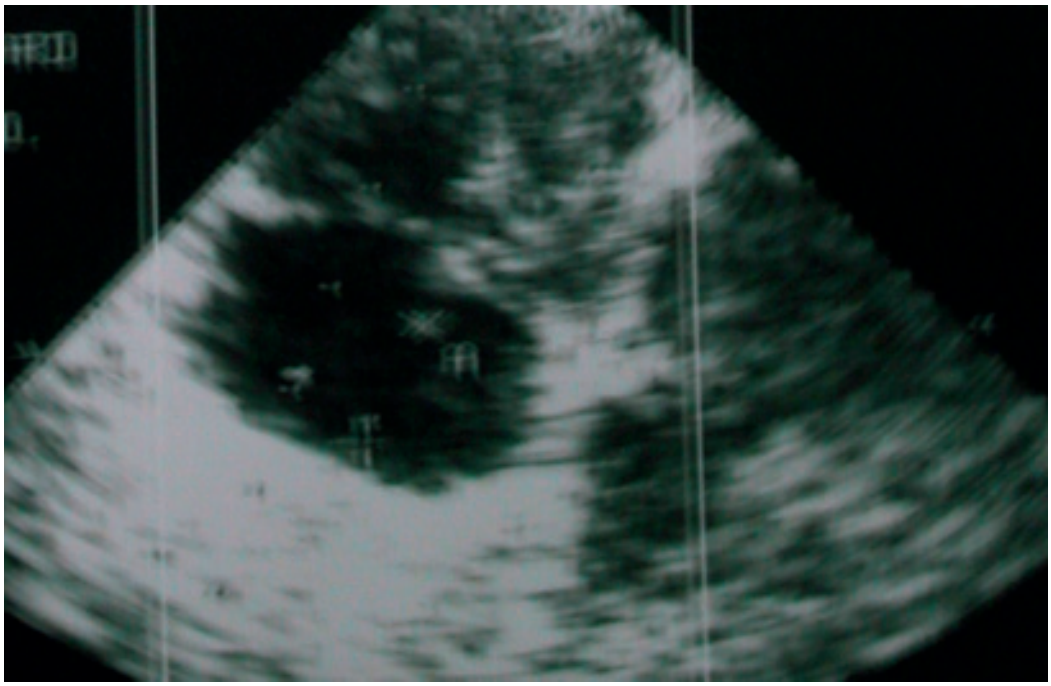


Fig 4. Communication interauriculaire.

des sondes afin de libérer les voies aériennes supérieures, une protection oculaire par l'application sur l'œil de pansements humides et de pommade cicatrisante. Il n'y avait pas d'indication à la dérivation ventriculaire devant l'altération de l'état général. Le nourrisson est décédé à J8 d'hospitalisation suite à une insuffisance respiratoire aiguë compliquant une infection respiratoire sévère.

DISCUSSION

a-Epidémiologie:

Le syndrome d'Apert est un syndrome polymalformatif très rare faisant partie des acrocéphalosyndactylies (1). Il n'existe pas de prédominance de sexe, sa prévalence selon la littérature est de 1 pour 100.000 naissances en France, et de 15 pour 100.000 naissances aux USA (9); il représente 4,5% des cas de craniosténose (12).

b-Physiopathogénie:

L'origine génétique du syndrome d'Apert est actuellement certaine, bien que la physiopathogénie n'est pas encore bien élucidée. La fréquence élevée de cas sporadiques suggère le rôle de néomutations génétiques non héréditaires. Néanmoins il existe une transmission autosomale dominante décrite par certains auteurs (12). Il est également admis le rôle important du gène codant pour le récepteur de croissance fibroblastique (FGFR) dans la genèse des craniosténoses et des dysplasies squelettiques. Dans le syndrome d'Apert, il existe une activation du facteur de croissance fibroblastique type 2 (FGFR2) par mutation du gène codant son récepteur. Ceci a pour conséquence une augmentation du métabolisme osseux et un trouble de la synthèse osseuse. Deux types de mutations ont été décrites: la S252w et la P253r dans respectivement 83% et 37% des patients (16,17,18).
La mutation S252w est plus fréquente chez les patients présentant une fente labiale tandis qu'avec la mutation P253r le degré de syndactylie est plus sévère (14).
Le rôle de l'âge parental avancé a été également décrit par un mécanisme de mosaïque germinal (8,11).

c-Aspects cliniques:

Le tableau clinique du syndrome d'Apert est très polyvalent, il comporte:

- Des malformations craniofaciales (1): dues à une fermeture précoce et prématurée des sutures du crâne Il existe en effet une diminution du diamètre antéropostérieur du crâne (brachycéphalie) et une hypoplasie de l'étage moyen de la face avec un rétrécissement des loges orbitaires de degré variable responsable d'un proptosis et parfois un exorbitisme. Les orbites sont orientées en dehors et latéralement donnant l'aspect d'hypertélorisme, le nez est mince et pointu et il existe également un rétrognathisme.

- Mains et pieds (5): une syndactylie avec fusion des os et de la peau des phalanges distales touchant les deux mains et pieds de façon égale (aspect en moufle des extrémités), permettant de le différencier des autres syndromes (syndrome de Crouzon).

- Anomalies cardiaques et viscérales (4): elles sont présentes dans 9,6% des cas. Elles comportent une communication interventriculaire, une sténose aortique, une atrésie des choanes et de l'œsophage, une fistule trachéo-oesophagienne et une fistule anale. Elles peuvent associer des anomalies génito-urinaires (hypospadias, micropénis, malposition utérine...)

- Anomalies du système nerveux central (3): elles comportent une agénésie du corps calleux, une hypoplasie de la substance blanche et des structures limbiques et une déformation de la selle turcique.

- Autres anomalies associées (6,10):
  - une atteinte cutanée est notée avec une hypopigmentation de la peau et des cheveux ainsi que des lésions acnéiformes diffuses.
  - des anomalies neurologiques peuvent être associées telles que la débilité mentale, suite à une encéphalopathie et une hypoacousie.

PRONOSTIC

Les anomalies craniofaciales entraînent des répercussions sur le développement de l'encéphale, responsable d'un retard mental dont la sévérité est fonction de l'atteinte des structures nerveuses (13).
Le risque d'hypertension intracrânienne est élevé, approchant 50% des cas. Une intervention précoce sur la craniosténose (avant l'âge de 6 mois) peut améliorer le pronostic mental et une proportion non négligeable d'enfants opérés tôt ont des performances intellectuelles normales.
La correction du recul maxillaire et de l'hypertélorisme n'est pas à envisager (sauf les cas particulièrement sévères) avant l'âge de 4 ans minimum (12). Les indications sont à discuter cas par cas. A noter que les patients porteurs de la mutation P253r ont un résultat chirurgical meilleur (14).

TRAITEMENT

Une approche multidisciplinaire est nécessaire pour la prise en charge du syndrome d'Apert. La priorité du traitement est de lutter contre la compression du cerveau chez le nouveau-né, et de gérer les problèmes cardiorespiratoires.
Les anomalies de la face nécessitent le plus souvent plusieurs interventions chirurgicales à différents âges de la vie. Le but est de redonner un profil normal à la partie médiane du visage, de rétablir l'occlusion dentaire et d'augmenter la profondeur de l'orbite afin de diminuer l'installation de troubles orbito-oculaires pouvant menacer la vision (12).

CONCLUSION

Le syndrome d'Apert est une affection rare. Sa gravité réside dans la coexistence de plusieurs malformations avec un important lot de préjudices esthétiques. L' association à des anomalies viscérales aggrave le pronostic vital et fonctionnel.

L'échographie fœtale bi- et tridimensionnelle permet actuellement le diagnostic des malformations des membres et de la face caractérisant le syndrome d'Apert et également de dépister les atteintes viscérales et cardiaques sévères faisant discuter une interruption thérapeutique de la grossesse (2,9,15).
Nous insistons à travers cette observation sur une prise en charge multidisciplinaire avec la collaboration entre pédiatres, neurochirurgiens et ophtalmologistes.

BIBLIOGRAPHIE

(1) APERT M.E. – *De l'acrocéphalosyndactylie.* Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1906, 23: 1310-1330.

(2) BOOG G., QUÉRÉ M.P., LEVAILLANT C., NOMBALLAIS M.F. – *Diagnostic d'un syndrome d'Apert par échographie bi- et tridimensionnelle associée à la résonance magnétique nucléaire.* Archives de Pédiatrie 2002, 4: 742-748.

(3) COHEN M.M. Jr., KREIBORG S. – *The central nervous system in the Apert syndrome.* Am. J. Med. Genet. 1990. 35: 36-45.

(4) COHEN M.M. Jr., KREIBORG S. – *Visceral anomalies in the Apert syndrome.* Am. J. Med. Genet. 1993, 45: 758-760

(5) COHEN M.M. Jr., KREIBORG S. – *Hands and feet in the Apert syndrome.* Am. J. Med. Genet 1995. 57: 82-96.

(6) COHEN M.M. Jr., KREIBORG S. – *Cutaneous manifestations of Apert syndrome.* (Letter) Am. J. Med. Genet. 1995, 58: 94-96.

(7) DOUTETIEN C., LALEYE A., TCHABI S. – *Le syndrome d'Apert: à propos d'une observation.* J Fr Ophtalmol, 2003; 26: 738-742.

(8) GLASER R.L., BROMAN K.W., SCHULMAN R.L., ESKENAZI B., WYROBEK A.J., JABS E.W. – *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.

(9) HANSEN W.F., RIJHSINGHANI A., GRANT S., YANKOWITZ J. – *Prenatal diagnosis of Apert syndrome.* Fetal Diagn Ther. 2004;19:127-30.

(10) LAJEUNIE E., CAMERON R., EL GHOUZZI V., DE PARSEVAL N., JOURNEAU P. – *Clinical variability in patients with Apert's syndrome.* J. Neurosurg. 1999, 90: 443-447.

(11) MALONEY D.M., SLANEY S.F., OLDRIDGE M., WALL S.A., SAHLIN P., STENMAN G., WILKIE A. – *Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome.* Nature Genet, 1996, 13: 48-53.

(12) MELLISSA J., MELOTT O.D. – *Apert syndrom: a case report and discussion* Clinical eye and vision care 1999 11: 215-220.

(13) RENIER D., ARNAUD E., CINALLI G., MARCHAC D., BRUNET L., SEBAG G., SAINTE-ROSE C., ZERAH M. – *Pronostic mental du syndrome d'Apert*. Archives de Pédiatrie 1996, 3: 752-760.
(14) SLANEY S.F., OLDRIDGE M., HURST J.A., MORRISS-KAY G.M., HALL C.M., POOLE M., WILKIE A.O.M. – *Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly in Apert syndrome.* Am. J. Hum. Genet, 1996, 58: 923-932.
(15) SKIDMORE D.L., PAI A.P., TOI A., STEELE L., CHITAYAT D. – *Prenatal diagnosis of Apert syndrome: report of two cases.* Prenat Diagn. 2003 15;23:1009-13.
(16) TANIMOTO Y., YOKOZEKI M., HIURA K., MATSUMOTO K., NAKANISHI H., MORIYAMA K. – *A soluble form of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR: S252W mutation acts as an efficient inhibitor for the enhance osteoblastic differentiation caused by FGFR2 activation in Apert syndrome*. J Biol Chem. 2004,13:770-785.
(17) WILKIE A.O.M., SLANEY S.F., OLDRIDGE M., POOLE, M.D., ASHWORTH G.J., HOCKLEY A.D., HAYWARD R.D., DAVID D.J., PULLEYN L.J., RUTLAND P., MALCOLM S. – *Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome.* Nature Genet. 1995, 9: 165-172.
(18) YUIZZE H., MICHAEL C., GORRY J., CHRISTOPHER R., GARTH D. – *Genomic organisation of the human (FGFR2) and comparative analysis of the human FGFR gene family.* Int Journal on genes and genomes 1999, 230: 69-79.

.....

Adresse pour la correspondance
DIHAJ Said
45 Allée des Jasmins, Ain Sebaa
CASABLANCA; MAROC
TEL (portable): 066 54 80 28
E- mail: said.dihaj1@caramail.com