



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Yenidoğanda zor entübasyonun nadir bir nedeni: Fraser sendromu

A rare reason for difficult intubation on neonates: Fraser syndrome

Selvi Gülaşı

Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(3):600-603.

Abstract

Fraser Syndrome is a rare genetic disease with autosomal recessive inheritance, characterized with cryptophtalmos, cutaneous syndactyly, laryngeal and genital anomalies. To provide for additional preparation during the opening of the airway, knowing that there is also a condition of laryngeal atresia or stenosis accompanied to syndrome can be life-saving. In this article a neonate case with laryngeal anomalies whose findings were consistent with the Fraser Syndrome was discussed with the literature.

Key words: cryptophtalmos, syndactyly, laryngeal atresia

Öz

Fraser sendromu kriptoofthalmus, kütanöz sindaktili, laringeal ve ürogenital anomaliler ile karakterize nadir görülen otozomal resesif geçişli bir genetik hastalıktır. Hava yolu açılması sırasında ek hazırlık yapılmasının sağlanması için, laringeal atrezi veya darlığın sendroma eşlik ettiğinin bilinmesi hayat kurtarıcı olabilir. Burada laringeal anomalisi olan, Fraser Sendromu ile uyumlu bulguları saptanan yenidoğan olgusu literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: kriptoofthalmus, sindaktili, laringeal atrezi

GİRİŞ

Fraser sendromu (FS), ilk kez 1967 yılında George Fraser tarafından kriptoofthalmus, sindaktili, genital anomaliler, laringeal stenoz/atrezi, kulak ve böbrek anomalileri içeren bir sendrom olarak tanımlanmıştır¹. 1986 yılında Thomas ve arkadaşları² sendromun majör ve minör kriterlerini belirlemiştir (Tablo 1).

Fraser sendromunun sıklığı 100.000 canlı doğumda 11 olgu olarak bildirilmektedir³. Kalıtım şekli otozomal resesiftir. Olguların %15 kadarında ebeveynler arasında akrabalık vardır, bir ailede birden çok olgu olabilmektedir². Sendromun özelliklerinin bilinmesi ve/veya prenatal tanınması doğum odasında karşılaşılabilecek olan laringeal anomali olasılığının göz önünde bulundurulabilmesini sağlamaktadır. Bu da hava yolu açılması için ek hazırlık yapılmasını mümkün kılmaktadır.

Burada kriptoofthalmus, sindaktili, kuşku genital yapı, bilateral renal agenezi, tek umbilikal arter ve

larinks anomalisi bulguları ile FS klinik tanısı alan ve doğum sonrası erken dönemde solunum yetmezliğine bağlı kaybedilen bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

OLGU

Son adet tarihine göre 38. gebelik haftasında olan gebe, sancılarının başlaması nedeniyle hastanemize başvurdu. İkinci gebeliği olduğu, ilk çocuğunun sağlıklı olduğu ve anne ile babanın kuzen oldukları öğrenildi. Yapılan prenatal ultrasonografik incelemede oligohidramnios saptandı. Böbreklerin ve mesanenin görüntülenemediği, yarık dudagının olduğu, belirgin bradikardik olduğu belirtildi ve acil sezaryen doğuma alındı. Bebeğin doğumda spontan solunumu olmayıp, kalp tepe atımı 40/dk idi. Pozitif basınçli ventilasyon uygulandı ancak solunumu başlamayan ve göğsü havalanmayan bebek entübe edilmek istendi. Entübasyon sırasında larinks rahatlıkla görüldü ancak 2.0 cm çapındaki endotrakeal tüp dahi ilerletilemedi. Bebek yaşamın ilk saati içinde kaybedildi. Postmortem yapılan

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Selvi Gülaşı, Adana Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Adana, Turkey. E-mail: selvigulasi@mynet.com
Geliş tarihi/Received: 01.01.2016 Kabul tarihi/Accepted: 15.02.2016

ayrıntılı fizik incelemede ağırlığı 2200gram (<10p), boyu 47cm (10p) ve baş çevresi 34cm (50p) ölçüldü. Sol kriptooftalmus, basık ve geniş burun kökü, yarık damak ve dudak, hipoplastik kulaklar, dar göğüs kafesi, aşağı yerleşimli umblikal kord, umblikal kordda tek umblikal arter, kuşkulu genital yapı, üst ve alt ekstremitelerin parmaklarında brakidaktili ve sindaktili tespit edildi (Resim 1 ve 2). Anüs, koanalar ve özefagus açıldı. Yapılan ultrasonografik incelemede böbrekler ve mesane izlenmedi, kraniyal

olarak yapısal anomali saptanmadı. Postmortem entübasyon tekrarlandı ancak endotrakeal tüp ve daha ince olan sonda dahi ilerletilemedi ve kör bir poşa dayandığı hissediliyordu. Olguya mevcut bulguları ile Fraser sendromu tanısı kondu. Aileye sonraki gebeliklerde benzer bebeğin doğabileceği, gebelikten önce genetik danışmanlık alması ve gebelik durumunda prenatal dönemde yakın takip edilmesi gerekliliği anlatıldı. Olgunun ve resimlerinin yayınlanması için aileden izin alındı.

Tablo 1.Fraser sendromunda tanı kriterlerinin olgudaki varlığı

Major Kriterler	Mevcut olgu
Kriptooftalmus	+
Sindaktili	+
Kuşkulu genitalya	+
Fraser sendromlu kardeş	-
Minör Kriterler	
Kulak anomalisi	+
Burun anomalisi	+
Renal agenezi	+
Laringeal anomaliler	+
Umblikal herni	-
Akciğer hipoplazisi	?
Anal stenoz	-
Yarık dudak/damak	+
Mental retardasyon	?
İskelet anomalileri	+

?: Değerlendirilemedi.

TARTIŞMA

Fraser sendromu nadir görülen ve birçok sistemi ilgilendiren çoklu anomalilerin olduğu, otozomal resesif kalıtılan bir genetik hastalıktır. Klinik bulgular arasında; şakaklardan kaşların dış kenarına doğru uzanan saç çizgisi, kriptooftalmus, hipertelorizm, dış ve orta kulak anomalileri, basık ve geniş burun kökü, çentikli burun kanatları, yarık dudak/damak, laringeal darlık/atrezi, genito-üriner anomaliler (renal agenezi, ürogenital sistem anomalileri, vajinal atrezi, uterus anomalileri, kuşkulu genital yapı) sindaktili ve umblikal kord anomalileri bulunmaktadır. Tanı klinik bulguların değerlendirilmesi ile konur¹. Thomas ve arkadaşları², 124 hasta içeren çalışmalarında Fraser sendromuna uyan anomalileri değerlendirmişler ve sendromun majör ve minör kriterlerini tanımlamışlardır (Tablo 1). Buna göre, tanı için iki majör ve bir minör kriter veya bir majör kritere ilaveten en az dört minör kriter olması gereklidir.

Hastalığın en sık ve en özgün bulgusu kriptooftalmos olup “Kriptooftalmus-sindaktili sendromu” olarak da bilinir. Olguların %88’inde kriptooftalmus bulunmaktadır. Göz kapaklarının oluşumundaki yetersizlik kısmi veya tam, tek veya iki taraflı olabilmektedir. Tam olan kriptooftalmus olguları genelde iki taraflıdır; göz kapağı, kirpikler ve göz yaşı kanalının gelişimindeki bozukluk ya da yokluk nedeniyle ortaya çıkmaktadır⁴. Sindaktili, hastaların %61.5’inde olup, bunların yarısında hem el hem de ayak parmaklarında etkilenme bulunmaktadır. Brakidaktili, tırnak hipoplazisi, anormal avuç içi çizgileri daha nadir bulgulardır⁴. Olgumuzda tek taraflı kriptooftalmus, sindaktili, brakidaktili saptanmıştır. Kuşkulu genital yapı olguların %17.1’inde bulunmaktadır. Kız bebeklerde en sık genital anomali kliteromegali olup bikornuat uterus, uterus hipoplazisi, vajinal agenezi, labialarda yapışıklık veya hipoplazi bulunabilmektedir. Erkek bebeklerde kriptoorşidizm, mikropenis, fimozis, korda,

hipospadias ve skrotal hipoplazi izlenebilir⁴. Olgumuzda kuşkulu genital yapı izlenmiştir.

Olguların %25'inde burun anomalileri sendroma eşlik etmektedir. Basık ve geniş burun kökü, çentikli burun kanatları izlenebilir⁴. Malforme ve/veya düşük yerleşimli kulaklar, mikrotia, dış kulak yolu atrezisi veya darlığı sık bulgulardandır. Hastamızda hipoplazik kulaklar, basık ve geniş burun kökü, çentikli burun kanatları tespit edilmiştir. Laringeal stenoz veya atrezi olguların %30.8'inde bildirilmiştir. Koanal stenoz veya atrezi, subglottik stenoz, yarık damak ve/veya dudak, bifid uvula, yüksek damak daha az sıklıkta görülmektedir. Hastamızda laringeal anomali (darlık veya atrezi), yarık dudak ve damak saptanmış olup larinksin anomalisi nedeniyle entübe edilemeyerek postnatal solunum yetmezliğine bağlı



Resim 1: Olgunun dismorfik bulguları; sol kriptooftalmus, basık ve geniş burun kökü, yarık dudak, dar göğüs, inferior yerleşimli umbilikal kord.

Serebral malformasyonlar nadir olup hidrosefali, anormal serebral giruslar, polimikrogyria bazı olgularda bildirilmiştir⁵⁻⁷. Sendroma eşlik eden nadir anomaliler içinde doğuştan kalp hastalıkları, timus yokluğu veya hipoplazisi, gelişme geriliği ve psikomotor gerilik, hipotoni bulunmaktadır. Hastamıza postmortem yapılan kranial ultrasonda bir malformasyon saptanmamıştır.

Gebelikte en sık bulgu oligohidramnios olup olguların %17.1'inde bulunmaktadır⁴. Yapılan bir çalışmada prenatal dönemde ultrasonografik olarak Fraser sendromu düşündürülen bulgular; oligohidramnios, asit, akciğer ekojenitesinde artış, larinks stenozu/atrezisi, renal agenezi/displazi,

olarak kaybedilmiştir. Olgumuza postnatal çekilen akciğer grafisinde yaygın havalanma azlığı olup ek bir görüntüleme yöntemi uygulanamamıştır. Gebenin takipsiz olması, prenatal yapılan ultrasonografik incelemede kriptooftalmus ve sindaktiliden bahsedilmemiş olması nedeniyle olgumuzda doğum öncesi FS göz önünde bulundurulamamış ve hava yolu açılması için ek hazırlık yapılamamıştır.

Uterus atrezisi ile birlikte veya tek olarak renal agenezi hastaların %23.1'inde tanımlanmış olup genellikle tek taraflı olarak bildirilmiştir. Diğer üriner sistem anomalileri içinde mesanenin küçük olması veya yokluğu, kistik-displastik böbrekler sayılabilir. Hastamıza yapılan postmortem ultrasonografik incelemede böbrekler ve mesane izlenememiştir.



Resim 2. Fraser sendromunda kuşkulu genital yapı

mikroftalmi, hipertelorizm, hidrosefali, sindaktili, kulak defektleri ve kuşkulu genital yapı olarak bildirilmiştir⁸.

Hastamızın antenatal dönemde yapılan ultrasonografisinin sonucunda oligohidramniyoz, yarık dudak varlığı, göz ve böbrek anomalileri olabileceği söylenmiştir. Bebeklerin çoğu zamanında doğmakta, olguların çoğu yaşamın ilk haftasında kaybedilmektedir. En sık ölüm sebebi larigeal stenoz veya atrezi, solunum yetmezliği, obstrüktif üropati ve bilateral renal agenezidir^{6,9,10}. On yıl ve üzerinde yaşayan olguların malformasyonları daha hafiftir. Impallomeni ve arkadaşları¹¹ üç majör ve beş minör kriteri karşılayan klinik bulguları olan ve normal

zekaya sahip 96 yaşındaki bir Fraser sendromu olgusu bildirmiştir.

Genetik çalışmalarda FRAS 1 (4q21) ve FREM 2 (13q13.3) genlerinde tanımlanmış mutasyonlar FS ile ilişkili bulunmuştur. Bu genlerin kodladığı proteinler epidermis ile bazal membran adezyonunda rol almaktadır. Fraser sendromunda görülen klinik bulgular, FRAS 1 ve FREM 2 gen mutasyonları sonucu, embriyonik gelişim sırasında epidermis altı dokuda oluşan kistik yapılar ile açıklanmaktadır. Hastalığın kesin tanısı bu genlerde mutasyonların bulunması ile konmaktadır¹². Ancak olgu sayısının az olması ve birçok olgunun prenatal ve perinatal dönemde kaybedilmesi, sendromun moleküler temelindeki genetik çeşitlilik ve incelenebilir olan genlerin büyük boyutta olmasından dolayı mutasyon analizi olguların çoğunda yapılamamaktadır. Bu olguda gen mutasyon çalışması yapılamamıştır.

Sendroma özgü bir tedavi bulunmamaktadır; semptomatik tedaviler yapılabilir. Bulgulara göre düzeltici oküloplasti, kornea cerrahisi, genital rekonstrüksiyon ve el cerrahisi ameliyatları uygulanabilmektedir.

Sonuç olarak, otozomal resesif kalıtımı olması nedeniyle ailelere tekrar Fraser sendromu olan çocuk sahibi olma olasılığının %25 olduğu, gebelik öncesi genetik danışmanlık hizmeti alması gerektiği ve gebelikte yakın takipte olmaları gerektiği anlatılmalıdır. Hekimler açısından; Fraser sendromu düşünülen hastalarda bulgulardan prenatal şüphelenilmesi ve sendromun bileşenlerinin bilinmesi, larengeal stenoz ve atreziye bağlı ağır solunum yetmezliği olasılığına karşı hava yolu açılması için ek hazırlık yapılmasını mümkün kılabilir.

KAYNAKLAR

1. Fraser GR. "Our genetical load": a review of some aspects of genetical variation. *Ann Hum Genet.* 1962;25:387-415.
2. Thomas IT, Frias JL, Felix V, Sanchez de Leon L, Hernandez RA, Jones MC. Isolated and syndromic cryptophthalmos. *Am J Med Genet.* 1986;25:85-98.
3. Martínez-Frías ML, Bermejo Sánchez E, Félix V, Calvo Celada R, Ayala Garcés A, Hernández Ramón F. Síndrome de Fraser: frecuencia en medio y aspectos clínico-epidemiológicos de una serie consecutiva de casos. *An Esp Pediatr.* 1998;48:634-8.
4. Slavotinek AM, Tiffit CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: a review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet.* 2002;39:623-633.
5. Feldman E, Shalev E, Weiner E, Cohen H, Zuckerman H. Microphthalmia B prenatal ultrasonic diagnosis: a case report. *Prenat Diagn.* 1985;5:205-7.
6. Boyd PA, Keeling JW, Lindenbaum RH. Fraser syndrome (cryptophthalmos-syndactyly syndrome): a review of eleven cases with postmortem findings. *Am J Med Genet.* 1988;31:159-68.
7. Gündüz K, Günalp I. Congenital symblepharon (abortive cryptophthalmos) associated with meningoencephalocele. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1997;13:139-41.
8. Berg C, Geipel A, Germ U, Petersen-Hansen A, Koch-Dörfler M, Germbruch U. Prenatal detection of Fraser syndrome without cryptophthalmos: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:76-80.
9. Aytes PA, Ferrer FE, Fernandez VR, Marzal UL, Sanchez FA. Síndrome de Fraser, agenesia renal ascitis fetal. *An Esp Pediatr.* 1993;39:163-6.
10. Amr SS. Unilateral cryptophthalmos with renal agenesis and syndactyly (Fraser syndrome). Report of a case with review of the literature. *Saudi Med J.* 1996;17:251-5.
11. Impallomeni M¹, Subramanian D, Mahmood N, Illes J. Fraser syndrome in a 96-year-old female. *Age Ageing.* 2006;35:642-3.
12. Slavotinek A, Li C, Sherr EH, Chudley AE. Mutation analysis of the FRAS1 gene demonstrates new mutations in a propositus with Fraser syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006;140:1909-14.