

# Fraser Sendromlu Bir Vaka Sunumu

Dilek DİLLİ \*, H. Gözde KANMAZ \*, Ş. Suna OĞUZ \*, Uğur DİLMEN \*\*

## Fraser Sendromlu Bir Vaka Sunumu

Fraser sendromu kriptoftalmus, kulak ve burun anomalileri, kütanöz sindaktili, larengeal, renal ve genital anomalilerle karakterize otozomal resesif geçişli ender görülen bir hastalıktır. Bu makalede, bilateral kriptoftalmus, basık burun kökü, hipoplastik burun ve kulaklar, mikrostomi, bifid uvula ve yarık damak, larengeal stenoz, sindaktili, kuşkulu genital yapı, perineal fistül ve anal atrezi saptanan bir erkek vaka sunuldu. Bu bulgulara ek olarak vakamızın fetal ultrasonografisinde infantil tip polikistik böbrek saptandı. Fenotipik özellikleriyle Fraser sendromu tanısı konulan vaka literatürler ışığında tartışıldı.

**Anahtar kelimeler:** Fraser sendromu, kriptoftalmus, sindaktili, kuşkulu genitalya

Çocuk Dergisi 2010; 10(3):144-148

## A Case Report of Fraser Syndrome

Fraser syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized with cryptophtalmos, dysmorphic ear and nose, cutaneous syndactyly, laryngeal, renal, and genital abnormalities. In this paper, a male infant who had bilateral cryptophtalmos, flat nose, hypoplastic nose and ears, mycrostomy, bifid uvula and cleft palate, laryngeal stenosis, syndactyly, ambiguous genitalia, perineal fistula, and anal atresia was reported. In addition to these findings, infantile type bilateral polycystic kidney was detected in his fetal ultrasonogram. The patient whose phenotypic findings were consistent with Fraser syndrome was discussed in the light of the literature.

**Key words:** Fraser syndrome, cryptophtalmos, syndactyly, ambiguous genitalia

J Child 2010; 10(3):144-148

## GİRİŞ

İlk olarak 1962 yılında tanımlanan Fraser sendromu ender rastlanan genetik hastalıklardandır<sup>(1)</sup>. Sendromda göz yapısı ve işleviyle ilişkili kriptoftalmus (gizli göz), hipertelorizm, dış ve orta kulak malformasyonları gibi kulak yapısı bozuklukları ve sağırılık, basık burun kökü, burun orta hat yarıklanması, hipoplastik burun, diş düzensizlikleri, yarık damak ve/veya dudak gibi baş-yüz anomalileri görülür. Larenks stenozu/atrezisi, kliteromegali, mikropenis, hipospadiyas, kriptorşidizm, vajina atrezisi, bikorn uterus, renal agenezi/hipoplazi, sindaktili, ayrık meme uçları, umbilikal anomaliler, mikrosefali, ensefalosel ve meningomyelosele de rastlanmaktadır. Yaşayan vakaların önemli bir kısmında zekâ ve gelişme geriliği olur. Fraser sendromunun kalıtım modeli otozomal resesifdir<sup>(2,3)</sup>. İnsidansı 0.043/10 000/ canlı doğum ve 1.1/10 000/ in utero ölüm olarak bildirilmektedir<sup>(4)</sup>.

**Alındığı tarih:** 12.02.10

**Kabul tarihi:** 18.03.10

\* Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Uzm. Dr.

\*\* Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Klinik Şefi, Prof. Dr.

Bu makalede, kriptoftalmus, sindaktili, kuşkulu genital yapı ve anal atreziye ilaveten ağır larenks stenozu bulgularıyla Fraser sendromu klinik tanısı alan ve doğum sonrası erken dönemde solunum yetmezliğine bağlı kaybedilen bir yenidoğan vaka sunuldu.

## VAKA SUNUMU

Kırk ikinci gebelik haftasında 27 yaşındaki annenin 5. gebeliğinden 4. yaşayan olarak vajinal yolla 2,420 g tartı (<10.p), 46 cm boy (10.p), 34 cm baş çevresi (50.p) ve çeşitli anomalilerle doğan bebeğinin 1. dk. Apgar'ı 1, 5. dk. Apgar'ı 2 idi. Hastaya spontan solunumu olmaması nedeniyle pozitif basınçlı ventilasyon uygulandı. İlk müdahaleye rağmen, solunumu başlamayan hasta entübe edilmek istendi, ancak larenksin ileri derecede dar olması nedeniyle endotrakeal tüp uygun şekilde yerleştirilemedi. Hasta postnatal 30. dk.'da solunum ve dolaşım yetmezliği ile kaybedildi. Postmortem yapılan ayrıntılı muayenede bilateral kriptoftalmus, basık burun kökü, hipoplastik burun ve kulaklar, mikrostomi, bifid uvula ve yarık damak saptandı. Hastanın göğüs kafesi dar, sağ el (2. ve 3. falankslarda), sol el (1, 2, 3 ve 4 falankslarda) ve sağ ayakta (2 ve 3. falankslarda) kütanöz tip sin-



Resim 1. Fraser sendromlu vakanın direkt görünümü ve dismorfik özellikleri: bilateral kriptoftalmus, basık burun, dar göğüs kafesi, sağ el, sol el ve sağ ayakta kütanöz sindaktili, pes planus, kuşku genitalya, anal atrezi.



Resim 2. Aynı vakanın yandan görünüşü.

daktili ve bilateral pes planus gözlemlendi. Genital bölge incelemesinde kuşku genitalya gözlemlendi; her iki testis inguinal kanalda palpe ediliyordu, mikropenis, perineal fistül ve anal atrezi mevcuttu (Resim 1, 2). Anne-baba arasında 2. derece kuzen evliliği olduğu, annenin gebeliğinde düzensiz olarak izleme geldiği ve 16. gebelik haftasında yapılan fetal ultrasonografide oligohidramniyoz, bilateral çok sayıda kistlerle karakterize infantil tip polistik böbrek ve tek umbilikal arter saptandığı, kalp boşlukları ve damar ilişkilerinin normal olduğu öğrenildi. Radyografik incelemede göğüs kafesi hipoplazik olup, tüm ekstremitelerin uzun kemiklerinde hafif eğrilik gözlemlendi. Karyotip analizi normaldi (46,XY). Vakaya klinik bulgularla Fraser sendromu tanısı konuldu. Vakadan postmortem kan örneği alındı ve gen mutasyonu çalışılması planlandı. Ancak, teknik yetersizlik nedeniyle henüz yapılamadı.

Aileye bu sendromun sonraki gebeliklerde yineleye-

bileceği ve gebelik planlamadan önce genetik danışmanlık alması gerektiği bilgisi verildi.

## TARTIŞMA

Van Haelst ve ark.'nın gözden geçirdiği yeni kriterlere göre Fraser sendromu tanısında major kriterler; kriptoftalmus ve benzer anomaliler, üriner sistem anomalileri, kuşku genitalya, larenks/trakea anomalileri, sindaktili ve pozitif aile öyküsü, minör kriterler ise anorektal defektler, displastik kulaklar, kafatası kemiklerinde defektler, umbilikal anomaliler ve nazal anomalilerdir. Fraser sendromu tanısı için, vakada 3 major veya 2 major + iki minör, ya da 1 major + 3 minör kriter bulunması gerektiğini bildirmiştir<sup>(5)</sup>. Burada sunulan vakada 5 major (kriptoftalmus, polikistik böbrek, kuşku genitalya, larenks stenozu, sindaktili) + 3 minör (anal atrezi, hipoplastik burun ve kulaklar) kriter mevcuttu.

Kriptoftalmus Fraser sendromunun en özgün bulgusudur<sup>(4)</sup>. Göz kapaklarının oluşumunda yetersizlik sonucu gelişen komplet, inkomplet ve simblefaron formları vardır. En sık görülen komplet formda göz kapları hiç oluşmamakta, göz küresini kaplayan deri alın ve yanak arasında devamlılık göstermektedir. Kriptoftalmus sıklıkla bilateral ve simetrik olup, mental gerilik, burun-kulak anomalileri, yarık damak-dudak, diş bozuklukları, genitouriner anomaliler, meningoensefalosel, anal atrezi, sindaktili ve larengeal atrezi gibi anomaliler görülebilmektedir. Vakamızda bilateral komplet tip kriptoftalmus saptanmış olup, çok sayıda anomalinin eşlik ettiği gözlenmiştir.

İn utero ölen ve renal agenezi saptanan bebeklerde Fraser sendromu düşünülmesi gerektiği rapor edilmiştir<sup>(6)</sup>. İnfantil polikistik böbrek hastalığı otozomal resesif geçişli bir hastalık olup, 6. kromozomdaki bir gen mutasyonuna bağlıdır. Böbrekler bilateral büyümüştür ve tüm böbreği kaplayan büyük kistler görülür. Karaciğerde orta derecede periportal fibrozis olabilir<sup>(6)</sup>. Vakamızda her 2 böbrekte çok sayıda kist olmasına rağmen, otopsi yapılmadığı için karaciğer tutulumu hakkında yorum yapılamadı. Burada sunulan vakada Fraser sendromu ile polikistik böbrek hastalığı birlikteliği olmakla birlikte hastamızın 2 ayrı gen hastalığından etkilenmiş olabileceği de düşünüldü.

Maruotti ve ark. (7) Fraser sendromlu bir vakada gastrointestinal sisteme ait ve daha önceden tanımlanmamış bazı bulgular bildirerek sendromdaki klinik heterojeniteyi vurgulamışlardır. Özellikle pozitif vaka öyküsü bulunmayan ailelerde gerçekleştirilecek prenatal değerlendirmelerin isabetli olması için, alışıldık Fraser sendromu klinik tablosuna her çeşit malformasyonun eşlik edebileceği düşünülmelidir. Literatüre göre vakamızda tanımlanan polikistik böbrek daha önce bildirilmemiş olup, perineal fistül ve anal atreziye de ender olarak rastlanmaktadır (8).

Fraser sendromunda ölüm genellikle renal agenezi ve larengeal stenoz bağlıdır (8). Renal agenezi olmamasına rağmen, vaka larengeal stenoz ve onun getirdiği sorunlar nedeniyle erken dönemde kaybedilmiştir.

Fraser sendromu baş-yüz anomalilerinin eşik ettiği diğer sendromlardan kolayca ayrılır. Örneğin, Frontonazal Displazi (medyan kleft yüz sendromu) eşlik eden akrofasiyal ve ürogenital malformasyonlar ile hipertelorizm ve epibulbar dermoid olmaması sayesinde Fraser sendromundan ayırt edilebilir (2).

Genetik çalışmalarda FRAS1 geninde tanımlanan çeşitli mutasyonların Fraser sendromuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. FRAS1 geni gelişim sürecinde epidermal-bazal membran adezyonu ve organogenezisten sorumlu olan bir ekstraselüler matriks proteinini kodlamaktadır (2). FRAS1 proteini, FREM1, FREM2 ve FREM3 proteinleri ile yapısal olarak ilişkilidir. Bu proteinlerden herhangi birinin kaybı protein yapısında kollaps ile sonuçlanmaktadır. Bu durum proteinlerden birini sentezleyemeyen mutant farelerde neden benzer fenotiplerin oluştuğunu moleküler düzeyde açıklamaktadır (10-13). Fraser sendromu tanısında prenatal tanı önem taşımaktadır. DNA analizi ve ileri düzey moleküler testler ile erken prenatal tanı şansı olabilir. Vakamızda postmortem kan örneği alınmakla birlikte teknik nedenlerden dolayı gen mutasyonu çalışması henüz yapılamamıştır.

Fraser sendromunun kliniğinde bulunan ve birçok farklı sistemi ilgilendiren anomaliler nedeniyle, özellikle daha önce herhangi bir hasta tanımlanmamış ailelerde klinik olarak prenatal tanı konulması güçtür. Yapılan bir çalışmada, prenatal dönemde Fraser sendromu şüphesi uyandıracak çeşitli ultrasonografik bulgular önerilmiştir: Akciğer ekojenliğinde artış,

larenks stenozu/atrezisi, oligohidramniyoz, asit, renal agenezi/displazi, mikroftalmi, hipertelorizm, hidro-sefali, sindaktili, kulak defektleri ve kuşku genitalya (14). Vakamızda fetal ultrasonografide bilateral çok sayıda kistlerle karakterize infantil tip polikistik böbrek saptanmış, ancak anne gebelik izlemine devam etmemiştir.

Hastalığa yönelik terapötik yaklaşımlar arasında düzeltici okuloplasti ve kornea cerrahisi, suni gözyaşı kullanımı, genital rekonstrüksiyon ve el cerrahisi operasyonları sayılabilir. Hastamız erken postnatal dönemde kaybedildiği için ileri destek şansı olmamıştır.

Aralarında akraba evliliği olan hastamızın annesine bu hastalığın daha sonraki gebeliklerde yinelenebileceği bilgisi verildi. Aile başka çocuk istemediğini belirttiği için kontrasepsiyon konusunda danışmanlık almaları gerektiği belirtildi. Bununla birlikte gebelik düşünüldüğünde Fraser sendromunda prenatal tanı seçenekleri olması nedeniyle genetik danışmanlık almalarının uygun olacağı vurgulandı.

Burada sunulan hastada olduğu gibi ailede daha önce Fraser sendromu tanımlanmışsa prenatal ultrasonografik yol gösterici olabilir. Hem annelerin gebelik izlemine gereken önemi vermesi hem de prenatal tanı alanındaki gelişmelerin hızlanması genetik sendromların fetal dönemde tanı almasına katkıda bulunacaktır.

## KAYNAKLAR

1. **Fraser GR.** Our genetical 'load'. A review of some aspects of genetic variation. *Ann Hum Genet* 1962; 25:387-415.
2. **Šlavotinek A, Li C, Sherr EH, Chudley AE.** Mutation analysis of the FRAS1 gene demonstrates new mutations in a proband with Fraser syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; 140A:1909-14.
3. **Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM) 2008.** Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 219000: Fraser syndrome. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
4. **Narang M, Kumar M, Shah D.** Fraser-cryptophthalmos syndrome with colonic atresia. *Indian J Pediatr* 2008; 75:189-91.
5. **Van Haelst VV, Scambler PJ.** Fraser Syndrome Collaboration Group, Hennekam RCM. Fraser Syndrome: A clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:3194-203.
6. **Capisona R, Phan V, Traubici J, Daneman A, Balfé JW, Guay-Woodford LM.** Autosomal recessive polycystic kidney disease: outcomes from a single center experience *Pediatr Nephrol* 2003; 18:119-26.
7. **Maruotti GM, Paladini D, Agangi A, Martinelli P.** Prospective prenatal diagnosis of Fraser syndrome variant in a family with negative history. *Prenat Diagn* 2004; 24:69-70.
8. **Mahadevan B, Bhat BV, Sastri AT, Rao S, Kusre G.** Fraser

- syndrome with unusual features: A case report. *J Anat Soc India* 2002; 51:59-60.
9. **Yosunkaya E, Fenerciöglu F, Yüksel A.** Fraser sendromu: Bir vaka sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2009; 14:274-79.
  10. **Smyth I, Scambler P.** Genetics of the Fraser syndrome and the blebs mouse mutants. *Hum Molec Genet* 2005; 14:269-74.
  11. **Petrou P, Pavlakis E, Dalezios Y, Chalepakis G.** Basement membrane localization of Frem3 is independent of the Fras1/Frem1/Frem2 protein complex within the sublamina densa. *Matrix Biol* 2007; 26:652-58.
  12. **Kiyozumi D, Sugimoto N, Sekiguchi K.** Breakdown of the reciprocal stabilization of QBRICK/Frem1, Fras1, and Frem2 at the basement membrane provokes Fraser syndrome-like defects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:11981-1986.
  13. **Short K, Wiradjaja F, Smyth I.** Let's stick together: The role of the Fras1 and Frem proteins in epidermal adhesion. *IUMBM Life* 2007; 59:427-35.
  14. **Berg C, Geipel A, Germer U, Pertersen-Hansen A, Koch-Dörfler M, Germbruch U.** Prenatal detection of Fraser syndrome without crypophthalmos: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:76-80.
  15. **Kiran G, Namita G, Dheeraj S.** Recurrent Fraser syndrome. *Prenatal Diagn* 2007; 27:184-5.