

KRİPTOOFALMUS, SİNDAKTİLİ, KUŞKULU GENİTALYA İLE KARAKTERİZE BİR YENİDOĞAN NEDENİYLE FRASER SENDROMU

Sevim ÜNAL¹, Esin KİBAR¹, Sevdâ EKER¹, Zehra AYCAN², Mustafa TEKİN³

¹S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Ünitesi, ANKARA

²S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, ANKARA

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Genetik Bölümü, ANKARA

Yazışma Adresi:
Dr. Sevim Ünal
Çukurambar Mah. 39. Cad. 444.
Sokak 17/5 Yüzüncüyıl/ ANKARA
Tel: 0 312 5969730
Faks: 0 312 3472330
E-mail: sevimunal2@msn.com

ÖZET

Fraser Sendromu otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir genetik hastalıktır. Kriptooftalmus, sindaktili ve genital anomaliler ile karakterizedir. Tanı genellikle doğumda var olan malformasyonlar ile konulmakta, nadiren prenatal ultrasonografi de tanımlayıcı olabilmektedir. Burada Fraser sendromunun klinik bulguları olan bir yenidoğan sunulmaktadır. Hastamız 3 major (kriptooftalmus, sindaktili, kuşkulu genityalya) ve 3 minor anomalisi (burun anomalisi, renal agenezi, umbilikal herni) olduğundan Fraser sendromu tanısı almıştır. Tanımlayıcı fasial fenotipik görünümüne sahip olan hastamızda bilateral kriptooftalmus dışında basık-geniş burun kökü, hipertelorizm, kısa boyun, ayrık meme başı ve korpus kallosum agenezisi saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kriptooftalmus, sindaktili, kuşkulu genityalya, Fraser sendromu.

A NEONATE WITH FRASER SYNDROME CHARACTERIZED BY CRYPTOPHTHALMUS, SYNDACTYLY AND AMBIGUOUS GENITALIA

SUMMARY

Fraser syndrome is a very rare developmental disorder of autosomal recessive inheritance. It is characterized by cryptophthalmos, syndactyly and genital abnormalities. The diagnosis is usually made at birth from the obvious malformations, occasionally made on prenatal ultrasound. We report a newborn showing clinical findings associated with Fraser syndrome. She was diagnosed as Fraser Syndrome with 3 major (cryptophthalmos, syndactyly, ambiguous genitalia), and 3 minor criterias (renal agenesis, umbilical herni, nose deformity). She had also hypertelorism, low neck, widely spaced nipples, agenesis of corpus callosum.

Key Words: Cryptophthalmos, syndactyly, ambiguous genitalia, Fraser syndrome.

GİRİŞ

Fraser sendromunun major bulgularından olan kriptooftalmus göz kapaklarının oluşumunda yetersizlik sonucu gelişen komplet, inkomplet ve simblefaron formları olan bir durumdur. En sık görülen komplet formunda göz kapakları hiç oluşmamakta, göz küresini kaplayan deri yanak ve alın arasında devamlılık göstererek göz küresini tümüyle kapatmaktadır. Bununla birlikte göz küresi genellikle de anormal gelişim göstermekte ve görme de etkilenmektedir. Kriptooftalmus sıklıkla bilateral ve simetrik olup otozomal resesif veya dominant kalıtım göstermekte ve mental retardasyon, burun-kulak anomalileri, yarık dudak-damak, diş bozuklukları, genitoüriner-kardiyak anomaliler, meningoensefalosel, anormal saç çizgisi, göbek fıtığı, anal atrezi, sindaktili, laringeal atrezi ve ankiloglossi, gibi anomalilerle birlikte görülebilmektedir(1).

Fraser Sendromu otozomal resesif geçiş gösteren, 1.000.000 canlı doğumda bir görülen nadir genetik hastalıklardandır. İlk kez 1962 yılında Fraser tarafından kriptooftalmus, sindaktili, laringeal atrezi, renal agenezi, kuşkulu genitalyası olan iki kız kardeşte tanımlanmıştır. Kriptooftalmus-sindaktili sendromu olarak da bilinmektedir.

Prenatal tanı ciddi organ anomalileri olanlarda, göz-parmak ve böbreklerin ultrasonografik değerlendirilmesiyle mümkün olabilmektedir. Fraser sendromu ile ilgili gen 4q21 bölgesinde lokalize edilmiştir (2-5). Bu sendromda özellikle son yıllarda WT-1 geninin yanı sıra, FRAS1 ve FREM2 gen mutasyonları üzerinde durulmaktadır (6,7). Bu yazıda Fraser sendromuna ait klasik bulguların yanında değişken olabilen diğer fenotipik birliktelikler literatür gözden geçirilerek tartışıldı.

OLGUSUNUMU

Hastamızın 21 yaşındaki annenin 1. gebeliğinden 1. yaşayan olarak, vajinal yolla, 2700 g doğduğu, multipl anomalileri nedeniyle ileri inceleme için 3 günlük iken hastanemize sevk edildiği öyküsünden öğrenildi. Fizik incelemede; vücut ağırlığı 2600 g (25-50 p), baş çevresi 33 cm (25-50 p), ön fontanel 2.5x2 cm, arka fontanel 0.5x0.5 cm olarak ölçüldü. Baş boyun



Resim I.
Hastamızda kriptooftalmus, basık-geniş burun kökü, ellerde sindaktilin görünümü

muayenesinde; fasial asimetri, bilateral kriptooftalmus, basık-geniş burun kökü, hipertelorizm ve kısa boyun mevcuttu. Meme başlarının ayırık olması, sindaktili (3 ve 4. el parmakları arasında kutanöz sindaktili) ve umbilikal herni fizik muayenede dikkati çeken diğer bulgulardı (resim I,II). Genital muayenesinde; fallusu: 1.5 cm, genişlik 1 cm olarak ölçüldü. Labioskrotal füzyon tam idi ve gonadlar labio-skrotal kıvrımlar içerisinde palpe edilemedi. Ayrıca tek ürogenital açıklık izlendi.

Laboratuvar değerlendirmede; tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, tam idrar tetkiki ve kan gazı



Resim II.
Hastamızda Kuşkulu Genitalya Görünümü: Fallus ve Tek Ürogenital Açıklık.

normal bulundu. Hormonal tetkiklerinde; ACTH:42.5 pg/ml (5-50), kortizol:20 µg/dl (6.2-19.4), 17-OH progesteron: 59 ng/dl (3-90 ng/ml), aldosteron:163 ng/ml (1-161), plazma renin aktivitesi:105 ng/ml (24-249), total testosteron:2.21 ng/dl (3-10), DHE-

Tablo 1: Fraser sendromunda tanı kriterleri ve hastamızın bulguları.

MAJOR KRİTERLER	OLGUMUZ
Kriptoftalmus	+
Sindaktili	+
Kuşkulu genitalya	+
Fraser sendromlu kardeş	-
MİNÖR KRİTERLER	
Kulak anomalisi	-
Burun anomalisi	+
Renal agenezi	+
Laringeal stenoz	-
Umblikal herni	+
Akciğer hipoplazisi	-
Anal stenoz	-
Yarı dudak damak	-
Mental retardasyon	?
İskelet anomalileri	-
? : Yaşı nedeniyle değerlendirilemedi.	
* Kranial MRI: Korpus kallosum agenezisi	

SO₄:58.1µg/dl (20-170) bulundu. Tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı [TSH:2.5 IU/ml (0.4-4), TT₄:12.7 µg/dl (4.5-12.5), TT₃:3.2 ng/ml (0.7-1.79), ST₄:1.2 ng/dl (0.8-1.9), ST₃:3.89 pg/ml (1.6-4.7)].

Olası internal ve kranial anomaliler bakımından yapılan kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRI); korpus kallosum agenezisi ve göz küreleri bilateral kistik görünümde bulundu. Abdominal ultrasonografide; sol renal agenezi saptandı. Karyotip analizi; 46,XX idi. Pelvik MRI' da uterusla uyumlu görünüm vardı. Overler görüntülenemedi. Hastanın ekokardiyografik değerlendirmesi, normal di. Kriptoftalmusu için estetik amaçlı cerrahi girişim planlandı. Ancak anoftalmi nedeniyle görme fonksiyonunu kazanamayacağı aileye açıklandı. Hasta ailesine genetik danışmanlık önerildi.

TARTIŞMA

Fraser Sendromu, otozomal resesif kalıtım gösteren nadir bir genetik hastalık olup, 1.000.000 canlı doğumda bir görülmektedir. İlk kez 1962 yılında Fraser tarafından kriptoftalmus, sindaktili, laringeal atrezi, renal agenezi, kuşkulu genitalya olan iki kız kardeşte tanımlanmıştır. Kriptoftalmus-sindaktili sendromu olarak da bilinmektedir. Fraser sendromlu olguların %80' inde kriptoftalmus görülmektedir. Sindaktili en sık görülen parmak anomalisidir. Olguların %49' unda kuşkulu genitalya bulunmaktadır. Tanı için belirlenmiş major ve minör kriterler tablo 1' de gösterilmiştir (2, 3, 5). Literatürde Fraser sendromunda bildirilen diğer sistem anomalileri ise tablo 2' de görülmektedir (2-4). Hastamızda 3 major (bilateral kriptoftalmus, sindaktili, kuşkulu genitalya) ve 3 minor anomali (burun anomalisi, renal agenezi, umblikal herni) saptanarak Fraser sendromu tanısı kondu. Ayrıca hastamız ailenin ilk çocuğu olup, akrabalarında benzer yakınma öyküsü yoktu. Tanımlayıcı fasial fenotipik görünüme sahip olan hastamızda ayrıca basık-geniş burun kökü, hipertelorizm, kısa boyun ve ayrık meme başı vardı (resim 1, 2).

Fraser sendromlu çocukların çoğu term olup, prenatal dönemde en sık oligohidramniyoz görülmektedir. Prenatal ultrasonografide göz, böbrek ve parmak anomalileri saptanarak erken antenatal tanı mümkün olabilmektedir (2, 3, 8). Fraser sendromunda prognoz değişken olup akciğer, böbrek, gastrointestinal ve solunum sistemi tutulumu olanlarda olumsuz etkilenmektedir. Hastalarda yaşam süresi sahip oldukları anomalilere göre değişmekte, çoğu hayatın ilk haftasında kaybedilmektedir. On yıldan fazla yaşayan olgularda major kriterlerin çok az olduğu, yalnızca bir kritere sahip oldukları tesbit edilmiştir (2,5).

Fraser sendromlu olgularda görülen kriptoftalmusun unilateral veya bilateral, komplet veya inkomplet, ve abortif tipleri mevcuttur. Fraser sendromunda göz anomalilerinin ciddiyeti komplet bilateral kriptoftalmusdan, tek taraflı parsiyel kriptoftalmus veya göz kapağının kolobomuna kadar değişiklik gösterebilmektedir (8). Hastamızın bilateral

Tablo 2: Fraser sendromunda literatürde bildirilen diğer sistem anomalileri.

GENİTAL SİSTEM	Klitteromegali, bikorneat uterus, uterus agenezisi, vajinal agenezi/aplazi, imperfore himen, hidrometrokolpos, labialarda yapışıklık, rektovajinal/perianal fistül, kriptorşidizm, mikropenis, fimozis, hipospadias ve skrotal hipoplazi.
ÜRİNER SİSTEM	Mesane agenezisi, küçük mesane, displazik böbrek, böbrek/üreter dublikasyonu, renal kistler, hidronefroz.
GASTRO-İNTESTİNAL SİSTEM	İmperfore anus, anal atrezi-stenoz, umbilikal herni, perianal fistül, intestinal fistül, alt abdomen duvar defekti, hiatus hernisi, hipoplazik mide, duodenal stenoz, hepatomegali, ektopik pankreas.
SOLUNUM SİSTEMİ	Laringeal stenoz, koanal stenoz/atrezi, subglottik stenoz, anormal diyafragma, akciğer hipoplazisi.
FASİYAL VE DENTAL ANOMALİLER	2. premolar diş yokluğu, ağızda fibröz bantlar, yarık damak-dudak, hipertelorizm, lakrimal kanal yokluğu, basık ve geniş burun kökü, alışılmamış saç çizgisi, eksternal göz anomalileri.
SEROBROSPİNAL ANOMALİLER	Mental retardasyon, mikrosefali, meningo-myelose, ensefalose, serebral hipoplazi, holoprozensefali, periventriküler lökomalazi, polimikrogi, beyin diffüz gliyozisi

kriptoftalmusu mevcuttu ve çekilen orbital MRI anoftalmi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastalıkta sindaktili en sık görülen el ve ayak anomalisi olup eşlik eden diğer parmak anomalileri; turnak hipoplazisi, brakidaktili, anormal avuç içi çizgilenmesi, avuç içinde tek çizgidir (5,8). Hastamızda da bilateral sindaktili mevcuttu.

Ürogenital ve gonadal gelişimde rolü olan Wilms' tümör genindeki (WT1 gen) mutasyon sonucu ürogenital anomaliler, WAGR sendromu (Wilms' tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler ve mental retardasyon), Fraser veya Denys-Drash sendromu olabileceği literatürde bildirilmektedir (2,9). Fenotipik olarak Fraser sendromuna benzeyen Denys-Drash Sendromunda tesbit edilen bazı farklılıklar vardır. Fraser sendromunda WT1 geninin 9. intronunda mutasyon vardır. Hastalarda sıklıkla dişi genital yapı, XY karyotipi, gonadoblastom bulunur. DDS' da WT1 geninin 8. veya 9. exonunda mutasyon vardır. Son yıllarda Fraser sendromlu hastalarda FRAS1 ve FREM2 mutasyonlarından söz edilmektedir (6,7). Hastalarda dişi genital yapı, kuşkulu genitalya, XY

karyotipi ve disgenetik gonadlar bulunur. Fraser sendromunda görülen nefropati genellikle fokal segmental glomeruloskleroz, Denys-Drash Sendromunda diffüz mezengial skleroz şeklindedir. Denys-Drash Sendromu genellikle 1 yaş altında son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca Fraser sendromunda disgenetik gonadlardaki yüksek tümör genleri nedeniyle gonadoblastoma riski oldukça yüksektir (9).

Fraser sendromunda görülen kuşkulu genitalya dışında diğer genitoüriner sistem anomalileri tablo 2' de sunulmuştur. Hastamızın genitoüriner sistem muayenesinde kuşkulu genital görünümü mevcuttu. Fallus 1,5 cm komplet labioskrotal füzyonu ve tek ürogenital açıklığı olan olgunun gonadları palpe edilmedi. Kromozom analizi 46;XX olan hastanın pelvik MRI' da uterus mevcuttu, overler/gonad görüntülenemedi.

Fraser sendromunda gastrointestinal sistem malformasyonlarından en sık görüleni imperfore anustur. Ancak anal atrezi, stenoz, umbilikal herni, perianal fistül, hipoplazik mide, renal anomaliler de (agenezi, hipoplazi, mesane küçüklüğü ya da yokluğu, üreter agenezisi, kistik böbrek) görülebilmektedir (4, 5, 8, 10). Serebral anomalilerden mikrosefali, hidrosefali, ensefalose, meningo-myelose, serebral hipoplazi, holoprozensefali, periventriküler lökomalazi, polimikrogi görülebilmektedir (8). Hastamızda sol renal agenezi, umbilikal herni, kranial MRI' da korpus kallosus agenezi saptandı.

Fraser sendromuna özgün bir olmamakla birlikte tedavi, mevcut malformasyonlara yönelik semptomatik tedavi yaklaşımı yapılarak, tekrar çocuk isteyen ailelere genetik danışmanlık verilmelidir. Hastaların %50' si 1 yaşına kadar yaşar, %25' i 1 yaşına ulaşmadan renal anomaliler veya laringeal stenoz gibi solunum sistemi anomalileri nedeniyle kaybedilmektedir (3,8). Hastamız kuşkulu genitalya nedeniyle çocuk endokrinoloji ve çocuk cerrahi, kriptoftalmus ve anoftalmi nedeniyle göz hastalıkları departmanları tarafından takibe alındı. Göz kapağı için estetik ve fonksiyonel olarak operasyon mümkün olsa bile, olgumuzda olduğu gibi görme her zaman mümkün olmamaktadır.

Sonuç olarak kriptoftalmus, sindaktili ve kuşkulu genitalya gibi bulgulardan bir veya birkaçı bir arada olan olgularda Fraser sendromu akla gelmelidir. Tanı alan olguların ailelerine sonraki gebelikler için genetik danışmanlık verilmeli, kardeş öyküsü olan ailelerin sonraki gebelikleri yakın izlenmelidir. Düzgün antenatal takibi olan gebelerde antenatal tanının mümkün olabileceği hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kanhere S, Phadke V, Mathew A, Irani SF. Cryptophthalmus. Indian J Pediatr 1999;66: 805-808.
2. Vrontou S, Petrou P, Meyer BI, Galanopoulos VK, Imai K, Yanagi M, Chowdhury K, Scambler PJ, Chalepakis G. Fras1 deficiency results in criptophthalmus, renal agenesis and blebbed phenotype in mice. Nat Genet 2003;34: 209-214.
3. Ramsing M, Rehder H, Holzgreve W, Meinecke P, Lenz W. Fraser syndrome in fetus and newborn. Clin Genet 1990;37: 84-96.
4. Gattuso J, Patton MA, Baraitser M. The clinical spectrum of the Fraser syndrome: report of three new cases and review. J Med Genet 1987;24: 549-555.
5. Wellesley D, Howe DT. Fetal renal anomalies and genetic syndromes. Prenat Diagn 2001;21: 992-1003.
6. 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: 1909-1914.
7. Jadeja S, Smyth I, Pitera JE, Taylor MS, van Haelst M, Bentley E, McGregor L, Hopkins J, Chalepakis G, Philip N, Perez Aytes A, Watt FM, Darling SM, Jackson I, Woolf AS, Scambler PJ. Identification of a new gene mutated in Fraser syndrome and mouse myelencephalic blebs. Nat Genet 2005;37: 520-525.
8. Tayman C, Yılmaz A, Tonbul A, Polat E, Kunak B. Fraser sendromu. Yeni Tıp Dergisi 2006;23: 163-166.
9. Onyemekeihia R, Oviyasu A. Twenty-eight-year-old female with primary amenorrhea and chronic renal failure: a case of Frasier syndrome? J Natl Med Assoc 2004; 96: 256-258.
10. Wiznitzer A, Mazor M, Carmi R, Lieberman JR. Cryptophthalmus syndrome. Israel J Med Sci 1985;21: 636-637.