

Fraser Sendromu: Bir Olgu Sunumu

Elif YOSUNKAYA^{a1}, Ferhat FENERCİOĞLU², Adnan YÜKSEL³

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, Türkiye*

²*Aselsan, ANKARA, Türkiye*

³*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İSTANBUL, Türkiye*

ÖZET

Fraser sendromu, otozomal resessif kalıtım modeline sahip, nadir hastalıklardan biridir. Hastalarda sık rastlanan bulgular arasında gelişim geriliği, anormal saç çizgisi, basık burun kökü, hipoplastik ve çentikli burun kanatları, yarık damak/dudak, düzensiz diş gelişimi, kriptoftalmos, dış ve orta kulak anomalileri gibi baş-yüz anomalileri, larinks malformasyonları, umblikal herni, klitoris hipertrofisi, renal agenezi gibi genitöüriner ve sindaktilli gibi iskelet sistem bozuklukları bulunur. Birden fazla doğumsal anomali ve gelişim geriliği nedeniyle gönderilen 16 aylık kız çocukta yapılan muayene sonucunda, belirgin gelişim geriliğine eşlik eden birçok dismorfik bulgunun yanısıra subklitoral açılımlı perineal fistül bulunmuştur. Ultrasonografik incelemede pankreas kisti ve sol böbrek agenezisi gözlenmiş, ancak herhangi bir gonadal yapıya rastlanmamıştır. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde ventrikül dilatasyonu ve Sylvian fissür atrofisi belirlenmiştir. Kromozom analizinde, normal 46,XX dişi karyotipi bulunmuştur. Hastada gözlenen bulgular doğrultusunda klinik olarak Fraser sendromu tanısı konmuştur. Olgumuzda gözlenen perineal fistül, pankreas kisti ve Sylvian fissür atrofisi gibi daha önce tanımlanmamış bulgular, Fraser sendromu için ileri sürülen klinik çeşitliliği desteklemektedir. Bu olgu sunumunda, hastamızda gözlemlediğimiz bulguları bildirmeyi ve Fraser sendromunun genetik temelini değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar Sözcükler: *Fraser sendromu, kriptoftalmos, otozomal resessif, kalıtım*

ABSTRACT

Fraser Syndrome: A Case Report

Fraser syndrome is a rare disorder with autosomal recessive inheritance. Neurodevelopmental retardation, craniofacial anomalies such as abnormal hairline, low nasal bridge, hypoplastic notched nares, cleft lip/palate, teeth crowding, cryptoptalmos, external/middle ear anomalies, and larynx malformations, umbilical hernia, genitourinary system anomalies, such as clitoral hypertrophy and renal agenesis, and skeletal system anomalies, such as syndactyly are among the common findings of the syndrome. Physical examination of a 16-month-old girl, referred for neurodevelopmental delay and multiple congenital anomalies revealed motor and mental retardation besides multiple dysmorphic features and a perineal fistula with subclitoral opening. Ultrasonography showed a pancreatic cyst, left kidney agenesis, but no gonadal structures were present. Cerebral MRI revealed ventricular dilatation and Sylvian fissure atrophy. Chromosome analysis resulted in normal 46,XX female karyotype. Based on clinical findings, Fraser syndrome diagnosis was made. Novel features, such as perineal fistula, pancreatic cyst and Sylvian fissure atrophy in the present case support the proposed clinical variability of the Fraser syndrome. In this case report, we aimed to present our patient's clinical findings and evaluate the genetic basis of Fraser syndrome.

Key words: *Fraser syndrome, cryptoptalmos, autosomal recessive, inheritance*

İlk olarak 1962 yılında tanımlanan Fraser sendromu (FS) (OMİM #219000), nadir rastlanan genetik hastalıklardandır. Klinik tablosunda, birden fazla sistemi ilgilendiren doğumsal anomaliler bulunur. Sendromda rastlanan bulgular arasında, şakaklardan kaşların dış kenarlarına doğru uzanan saç çizgisi, göz yapısı ve işleviyle ilişkili kriptoftalmos, gözyaşı kanalı problemleri, hipertelorizm ve körlük gibi sorunlar, dış ve orta kulak malformasyonları gibi kulak yapısı bozuklukları ve sağırılık, basık burun kökü, burun orta hat yarıklanması, hipoplastik ve çentikli burun kanatları gibi yapısal burun bozuklukları yanısıra diş düzensizlikleri, yarık damak ve/veya dudak gibi baş-yüz anomalileri bulunmaktadır. Ayrıca sendromda larinks stenozu/atrezisi gibi solunum sistemi problemleri, mikropenis, hipospadias, kriptorşidizm, vajina atrezisi, uterus bikorniyatus, renal agenezi/hipoplazi şeklinde gözlenebilen ürogenital sistem sorunlarının dışında

sindaktilli, ayrıık meme uçları, umblikus anomalilerine de rastlanmaktadır. Olguların önemli bir kısmında gelişim ve zeka geriliği bulunmaktadır. Diğer nörolojik sistem problemleri arasında mikrosefali, ensefalosel, meningomyelocele de tanımlanmıştır. FS tanısı konanların çoğunluğunun akraba evliliği bulunan ailelerden gelmesi ve aynı ailede birden fazla çocukta sendromun gözlenmesi sonucu, hastalığın otozomal resessif kalıtım modeline sahip olduğu anlaşılmıştır (1).

FS'da bildirilen klinik bulguların, deneysel hayvan çalışmalarında gözlenen kistik oluşumların bulunduğu farelerdeki fenotiple oldukça örtüştüğü anlaşılmıştır. Buna dayanılarak yürütülen genetik çalışmalarda, insanlardaki 4. kromozom q21 bandında yer alan ve hücre dışı bir matriks proteini yapımını kodlayan FRAS1 adı verilmiş bir gende

^a Yazışma Adresi: Dr. Elif YOSUNKAYA, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, Türkiye
Tel: +90 212 4143000
e-mail: yosunkayafenerci@hotmail.com

tanımlanan çeşitli mutasyonların FS sendromuyla ilişkisi belirlenmiştir (2). Benzer işlevleri olan başka proteinlerin araştırıldığı diğer çalışmalarda ise yine insan 13. kromozom q13.3 bandında yer alan FREM2 geninde de FS fenotipiyle ilişkilendirilmiş çeşitli mutasyonlar bulunmuştur (3). Ayrıca FRAS1'in kodladığı proteinin, FREM2'nin kodladığı proteininin rolünü gerçekleştirmesi için de gerekli olduğu, böylelikle her iki gen arasında işlev düzenlenmesi açısından işbirliği bulunduğu da ortaya çıkarılmıştır (4). Sendromda gözlenen klinik bulguları ortaya çıkaran temel problemin, embriyonik gelişim sırasında, epidermis ve mezenkim arası etkileşimlerde yer alan ve adhezyon için gerekli proteinlerin oluşum ve işlevlerindeki aksaklık olduğu aydınlatılmıştır (5,6).

Otozomal resesif kalıtım modeline göre FS'lu bir olgu sonrası, aynı ailenin tekrar FS'lu çocuk sahibi olma riski %25'dir. Bu nedenle, böyle ailelerde prenatal tanı önem taşımaktadır. Ancak sendromun kliniğinde bulunan ve birçok farklı sistemi ilgilendiren anomaliler nedeniyle, özellikle daha önce herhangi bir hasta tanımlanmamış ailelerde prenatal tanı konulması güçtür. Yapılan bir çalışmada, prenatal dönemde FS şüphesi uyandıracak çeşitli ultrasonografik belirtgeçler önerilmiştir: Akciğer ekojenliğinde artış, larinks stenozu/atrezisi, oligohidramniyos, asit, renal agenezi/displazi, mikroftalmi, hipertelorizm, hidrosefali, sindaktili, kulak defektleri ve ambigu genitalyaya (7).

Hastalığa yönelik terapötik yaklaşımlar arasında düzeltici okuloplasti ve kornea cerrahisi, suni gözyaşı kullanımı, genital rekonstrüksiyon ve el cerrahisi operasyonları sayılabilir. Genetik danışma, yüksek tekrarlamaya riskine dayandırılmalı ve aileye preimplantasyon tanısı, kontrasepsiyon/sterilizasyon gibi seçenekler belirtilmelidir (8).

Bu bildirimizde, çeşitli doğumsal anomaliler ve gelişim geriliği nedeniyle gönderilen ve klinik olarak Fraser sendromu tanısı koyduğumuz olguyu sunmayı, sendromun genetik temelini irdelemeyi ve klinik tabloda gözlemlediğimiz, daha önce tanımlanmamış bulguların eşliğinde, nadir rastlanan genetik sendromlarda yürütülecek tanı yaklaşımını değerlendirmeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

Nörogelişim geriliği ve çoklu doğumsal anomaliler nedeniyle gönderilen 16 aylık kız çocuk, aralarında birinci derece akrabalık olan sağlıklı 21 yaşındaki anne ile 23 yaşındaki babanın ikinci ve hayatta olan tek çocuklarıydı. Soygeçmiş sorgulamasında ailede doğumsal anomali, gelişim ve zeka geriliği açısından herhangi bir özellik saptanmadı. Bu kız çocuğundan önceki gebeliğin, ondördüncü haftada sonlandığı ancak düşük materyalinin incelenmediği öğrenildi (Şekil 1). Sorunsuz bir gebelik dönemini takiben, termde spontan vajinal yolla ve 3000 gr. ağırlık, 50 cm. boy ölçülerinde doğan kız çocuğunda perinatal dönemde tıbbi bir problem yaşanmadığı belirlendi.

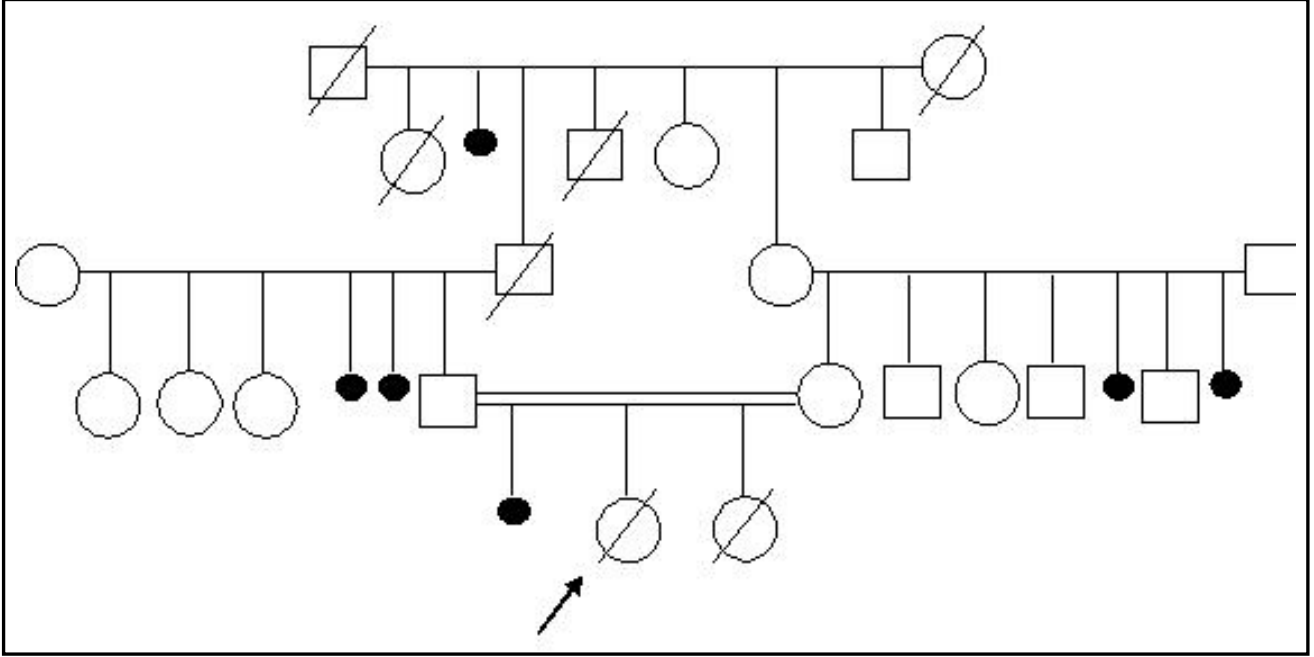
Olgumuz, 16 aylık iken geldiğinde yapılan fizik muayenede 5800 gr. ağırlık, 68 cm. boy ve 42 cm. baş çevresi ile vücut gelişiminin üçüncü persentilin altında, nörolojik gelişiminin ise yaşına göre oldukça geri kalmış olduğu gözlemlendi. Ağlama sesi dikkat çekici şekilde tiz tınılıydı. Hastada yaygın olarak saptanan dismorfolojik özelliklerden

baş-yüz bölgesiyle ilgili olarak, belirgin alın, şakaklardan kaşların dış kenarlarına uzanan saç çizgisi, solda tam, sağ tarafta ise kısmi kriptoftalmos ile sağ alt gözkapağında, kirpiklerle beraber dışarıya doğru kıvrımlanma, kaş eksikliği, pseudohiptelorizm, burun hipoplazisi, geniş ve basık burun kökü, nasal kemik üzeri orta hatta hafif oluklanma, küçük burun delikleri ve burun kanatlarında asimetri, filtrum kısalığı, mikrostomi, hipoplastik dil, bifid uvula, dinlenme pozisyonunda açık tutulan ağız, geçici dişlerin sürgününde yaşa göre gecikme, dar/yüksek damak ve mukoza altında hafif damak yarığı, düşük yerleşimli, küçük ve arkaya dönük kulak kepçeleri ve düşük ense saç çizgisi gözlemlendi (Şekil 2). Yapısal ve işlevsel iskelet anomalileri arasında boyun kısalığı, bilateral klavikula hipoplazisi, 12. kaburganın bilateral eksikliği, dirsek ve diz eklemlerinde hareket kısıtlılığı, tüm ekstremitelerin uzun kemiklerinde hafif eğrilik, her iki el parmaklarında hafif kamptodaktili, sağ elde 2-4, sol elde 3-5 ve her iki ayakta 2-5. parmaklar arasında kutanöz sindaktili, el tırnaklarında kareleşme ve bilateral pes planus bulunmaktaydı (Şekil 3). Ayrık meme başları, umbilikal herni, dış genital bölgede izlenen labium major ve minor hipoplazisi, klitoris hipertrofisi, imperfore vajina, klitorisin altına doğru açılan fistül ve imperfore anüs ise gözlenen diğer dismorfik özelliklerdi (Şekil 4).

Otoskopik incelemede, bilateral dış kulak kanalında stenoz, hipoplazik timpanik membran ve orta derecede sağırılık bulundu. Ultrasonografik batın incelemesinde hepatomegali ile pankreas kisti gözlemlendi. Ürogenital ultrasonografik değerlendirmede, sol böbrek agenezisi, buna bağlı olarak sağ böbrekte kompansatuar hipertrofi, bilateral over ve uterus agenezisi tanımlandı. Kranyal MR görüntülemesinde, sağ Sylvian fissür atrofisi, sol ventrikül dilatasyonu, orbito-fasial asimetri, subkutanöz ve kutanöz doku ile sol okuler glob obliterasyonu bulguları belirlendi. Periferik kan lenfositlerinden, konvansiyonel olarak elde edilen, PHA ile uyarılmış kültür ve GTL bantlama tekniğiyle yapılan kromozom analizi sonucunda normal dişi karyotipi olan 46,XX bulundu.

Anamnez, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri değerlendirildiğinde, olguya klinik olarak Fraser sendromu tanısı kondu. Aileye bu sendromla ilgili genetik danışma verildikten sonra, rekonstrüktif cerrahi planlanması amacıyla göz ve plastik cerrahi bölümlerine yönlendirildi. Hasta, sekiz ay sonra akut böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

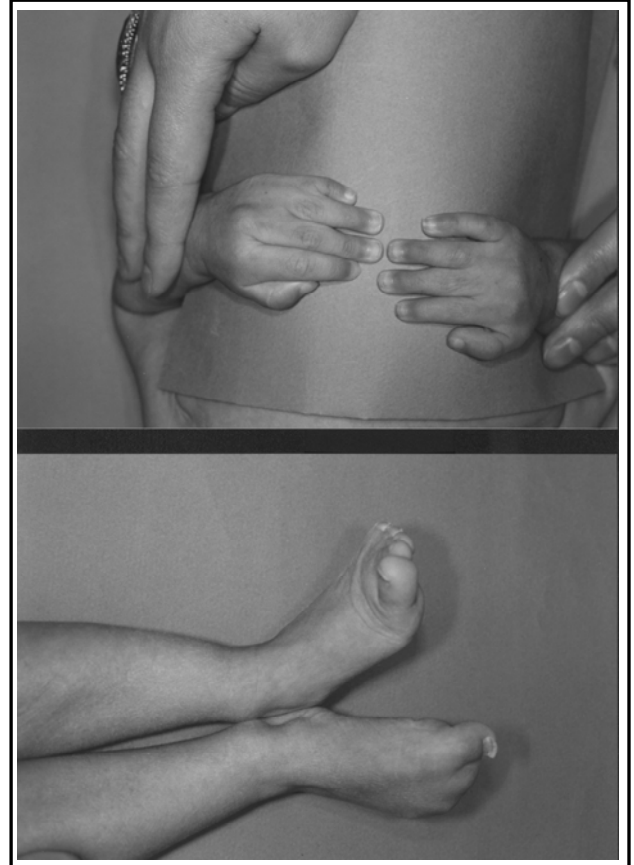
Aileyle yapılan görüşmede, olgunun kaybindan 30 ay sonra yeni bir kız bebeğin termde ve normal vücut ölçülerinde doğduğu, ancak ilk saat içinde solunum yetmezliğinden dolayı kaybedildiği öğrenildi. Doğumun gerçekleştiği hastanedeki meslektaşımızla yaptığımız görüşme sonucunda, otopsi yapılmadığı ancak fizik muayenede bazı major ve minör dismorfolojik bulguların gözlemlendiği kaydedildi. Fraser sendromu kliniğinde tipik olarak rastlanan birtakım özelliklerin yanısıra, sol gözde simblefaron bulunduğu belirtildi (Tablo 1). Aile öyküsünde Fraser sendromunun bulunması yanısıra tanımlanan dismorfik özelliklerle, olgumuzun küçük kız kardeşinde de klinik olarak Fraser sendromu varlığı düşünülmüştür.



Şekil 1. Olguya ait aile ağacı.



Şekil 2. Fraser sendromlu olguda yüz görünümü ve dismorfik özellikler: Sol gözde tam, sağ gözde kısmi kriptofalmos ve alt göz kapağının kirpiklerle beraber dışa kıvrılması.



Şekil 3. Fraser sendromlu olguda, üstte: ellerde kutanöz sindaktili, kamptodaktili ve kare turnaklar, altta: ayaklarda sindaktili, pes planus.



Şekil 4. Fraser sendromlu olguda umbilikal herni, klitoris hipertrofisi, perineal fistül ve anüs imperforatus.

TARTIŞMA

Nadir rastlanan ve otozomal resesif modelde kalıtılan Fraser sendromunun oluşumundan, FRAS1 (4q21) veya FREM2 (13q13.3) genlerinde tanımlanmış çeşitli mutasyonlar sorumlu bulunmuştur. Normal koşullarda bu genlerin kodladığı proteinler, hücre dışı matriks yapısında yer almakta, temel olarak epidermis ile mezenkim arası adhezyonda rol oynamaktadır (9). FS ile ilişkisi kesinleştirilmiş FRAS1 ve FREM2 gen mutasyonlarının yanı sıra, epidermis-mezenkim adhezyonu olaylarında rolü olan ve GRIP1 adı verilen bir genin kodladığı proteine ait problemlerin de, FS sendromundan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (10). FRAS1 ve FREM2 gen mutasyonları sonucu embriyonik yaşam sırasında epidermis altı dokuda oluşan kistik yapılar, postnatal yaşamda gözlenen FS bulgularının ortaya çıkmasından sorumlu tutulmuştur (10). Hastalığın kesin tanısı, bu genlerde mutasyonlarının bulunması ile konur. Ancak mutasyon analizi olguların çoğunda yapılamamakta ve bu nedenle literatürde bildirilmiş çalışmaların büyük kısmında analiz sonuçları yer almamaktadır. Bunun nedenleri arasında dünya çapında hasta sayısının az olması, birçok olgunun pre- ve perinatal dönemlerde kaybedilmesi, sendromun moleküler temelindeki genetik çeşitlilik ve incelenen genlerin büyük boyutlarından dolayı karşılaşılan teknik sorunlar sayılabilir (2).

Fraser sendromlu olgu sunumları ve hasta serilerinden hazırlanan derleme çalışmaları sonucunda, sendroma yönelik

tanı kriterleri belirlenmişse de, olgularda rastlanan klinik bulguların çeşitliliği tanı koyma aşamasında olan klinisyenleri, bu kriterleri katı bir şekilde izleme gerekliliğinden uzaklaştırmaktadır.

Van Haelst (11), klinik bulgu çeşitliliğini gözönüne alarak, daha önce Thomas tarafından bildirilen ve genel kabul gören tanı kriterlerini yeniden düzenlemiştir. Yeni düzenlemede kullanılan bulguların, Thomas'ın çalışmasında olduğu gibi literatürden toplanmış hastalara ait olmadığı ve yeni olgulardan oluşturulmuş hasta serisinden elde edildiği bildirilmiştir. Çok merkezli, değişik zamanlı ve birçok araştırmacının yayınlarının ele alındığı önceki çalışmanın tersine, birebir klinik gözleme dayalı yapılan bu araştırmanın en önemli getirisinin, artı veya eksi yönde değerlendirme hatalarından uzak kalabilmeyi olası kılışı olduğunu vurgulamışlardır. Belirledikleri major kriterler sindaktili, kriptofalmos ve aynı yelpazede sayılabilecek benzer anomaliler, üriner sistem anomalileri, ambigu genitalya, larinks/trakea anomalileri ve pozitif aile öyküsü, minör kriterler ise anorektal defektler, displastik kulaklar, kafatası kemiklerinde defektler, umbilikal anomaliler ve nasal anomalilerdir. Fraser sendromu tanısı konması için, olguda üç major veya iki major+iki minör, ya da bir major+üç minör kriter bulunması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Olgumuzda ve sonradan doğan kız kardeşinde kaydettiğimiz dismorfik bulgular kapsamında, OMIM'de Fraser sendromu başlığı altında tanımlanmış özellikler (1) karşılaştırılmalı olarak sunulmuştur (Tablo I). Van Haelst ve ark.'nın (11) yeniden düzenlediği tanı kriterlerine göre değerlendirdiğimizde, kendi olgumuzda gözlediğimiz dört major (sindaktili, kriptofalmos, renal agenezi, ambigu genitalya) ve beş minör (anüs imperforatus, displastik kulaklar, frontal ve nazal kemik defektleri, umbilikal herni, nasal hipoplazi vb) bulgu ile sonradan doğan kız kardeşinde belirlenmiş dört major (sindaktili, kriptofalmos, ambigu genitalya, pozitif aile öyküsü) ve iki minör (displastik kulaklar, nasal anomali) bulgu, tanı kriterlerini karşılamaktadır. Buna göre olgumuz ve sonradan doğan kız kardeşinde klinik "Fraser sendromu" tanısı desteklenmiştir.

Cavalcanti ve ark. (12) aynı aile içinde gözlenen FS sendromlu olgular arasında rastlanan klinik çeşitliliğin fazla olduğunu savunurken, Prasun ve ark. (13) farklı aileler arasında klinik değişkenliğin çok olabileceğini, ancak aynı aile içinde lethal ve lethal olmayan fenotiplerin birarada bulunmasının ender olduğunu vurgulayarak, kendi yayınladıkları örnekte, aynı aile içinde her iki formu da gözlemlediklerini bildirecek katkıda bulunmuşlardır.

Aile içinde rastlanan bulguların değişkenliği konusunda net bir yargıya ulaşılmamışsa da, sunduğumuz olgunun ailesinde gerçekleşmiş üç gebelikten ilkinin ikinci trimesterde sonlanması, ikinci gebelik sonucu doğan ve ayrıntılarını bildirdiğimiz olgunun iki yaşında, sonuncu gebeliğin ise postnatal birinci saat bitiminde kaybedilmesi, aynı aile içinde klinik tablolar arasında belirgin değişkenliğin olabileceği görüşünü desteklememize yol açmıştır. Ayrıca, tanımlanan çeşitli gen mutasyonlarına bağlı genetik heterojenite de bu görüşümüzü güçlendirmektedir.

Maruotti ve ark. (14) FS'lu bir olguda gastrointestinal sisteme ait ve daha önceden tanımlanmamış bazı bulgular bildirerek sendromdaki klinik heterojeniteyi vurgulamışlardır. Özellikle pozitif olgu öyküsü bulunmayan ailelerde gerçekleştirilecek prenatal değerlendirmelerin isabetli olması

için, alışıldık FS klinik tablosuna her çeşit malformasyonun eşlik edebileceği konusunda araştırmacıları uyarılmışlardır .

Diğer tüm klinik ve genetik heterojenite gösteren hastalıklarda olduğu gibi, FS'da da genotip-fenotip ilişkilendirme çalışmalarına devam edilirken, yayınlanan tüm olgular-daki bulgular major veya minör ayrımı yapılmaksızın dikkate alınmalıdır. Ulaşabildiğimiz kadarıyla, olgumuzda tanımlanan pankreas kisti, subklitoral açılımlı perineal fistül ve Sylvian fissür atrofisi bulgularına, yayınlanmış herhangi bir

FS olgusunda rastlamadığımız için yeni bulgular olarak değerlendirilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, Maruotti ve ark.'nın (14) görüşlerini destekliyor ve nadir gözlenen genetik sendromlarda bildirilmiş tüm bulguların kaydedilmesinin, klinik yaklaşımla ailelere doğru değerlendirmelerde bulunulması, bilimsel yaklaşımla ise genotip-fenotip ilişkilendirme çalışmalarına katkı sağlama potansiyeli barındırmasından dolayı önemli olduğunun altını çiziyoruz.

Tablo 1. Olgumuz ve kardeşinde bulunan Fraser sendromuna ait karakteristik özellikler.

KLİNİK BULGULAR	OLGU	KARDEŞ
Yüz:		
Şakaklardan kaşların dış yan kısmına uzanan saç çizgisi	+	
Kulak:		
Orta kulak malformasyonları		
Dış kulak malformasyonları	+	+
İleti tipi işitme kaybı	+	
Göz:		
Kriptofthalmos	+	+
Gözyaşı kanallarının malformasyonu ya da eksikliği		
Hipertelorizm		
Körlük		
Burun:		
Hipoplastik, çentikli burun kanatları	+	
Geniş, basık burun köprüsü	+	+
Orta hatta nasal yarıklanma	+	
Ağız:		
Yarı damak	+	
Yarı dudak		
Diş:		
Diş düzensizliği		
Larinks:		
Larinks stenozu		
Larinks atrezisi		
Meme:		
Ayrı meme başları	+	
Abdominal eksternal bulgular:		
Umblikal anomaliler	+	
Eksternal genitalya:		
Erkek:		
Küçük penis		
Hipospadias		
Kriptorşidizm		
Dişi:		
Klitoris hipertrofisi	+	+
Vajinal atrezi	+	
Uterus bikornis		
Böbrek:		
Renal agenezi/hipoplazi	+	
Pelvis:		
Simfiz pubis diyastazi		
Ekstremiteler:		
Sindaktili	+	+
Merkezi sinir sistemi:		
Mental retardasyon	+	
Mikrosefali	+	
Meningomyelosele		
Ensefalosele		

KAYNAKLAR

1. 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/>
2. 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; 140A:1909-1914.
3. Smyth I, Scambler P. Genetics of the Fraser syndrome and the blebs mouse mutants. *Hum Molec Genet* 2005; 14:269-274.
4. 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; 26:652-658.
5. Petrou P, Pavlakis E, Dalezios Y, Galanapoulos VK, Chalepakis G. Basement membrane distortions impair lung lobation and capillary organization in the mouse model for Fraser syndrome. *J Biol Chem* 2005; 280:10350-10356.
6. Short K, Wiradjaja F, Smyth I. Let's stick together: The role of the Fras1 and Frem proteins in epidermal adhesion. *IUMLB Life* 2007; 59:427-435.
7. Berg C, Geipel A, Germer U, Pertersen-Hansen A, Koch-Dörfler M, Germbruch U. Prenatal detection of Fraser syndrome without crypoptalmos: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:76-80.
8. Kiran G, Namita G, Dheeraj S. Recurrent Fraser syndrome. *Prenatal Diagn* 2007; 27:184-185.
9. Dalezios Y, Papasozomenos B, Petrou P, Chalepakis G. Ultrastructural localization of Fras1 in the sublamina densa of embryonic epithelial basement membranes. *Arch Dermatol Res* 2007; 299:337-343.
10. Long J, Wei Z, Feng W, Yu C, Zhao YX, Zhang M. Supramodular nature of GRIP1 revealed by the structure of its PDZ12 tandem in complex with the carboxyl tail of Fras1. *J Mol Biol* 2007; doi:10.1016/j.jmb.2007.11.088.
11. 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:3194-3203.
12. Cavalcanti DP, Matejas V, Luquetti D, Mello MF, Zenker M. Fraser and ablepharon macrostomia phenotypes: Concurrence in one family and association with mutated *FRAS1*. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:241-247.
13. Prasun P, Pradhan M, Goel H. Intrafamilial variability in Fraser syndrome. *Prenat Diagn* 2007; 27:778-782.
14. 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.

Kabul Tarihi: 25.06.2009