

FRAS1 Gen Mutasyonuna Sahip Fraser Sendromlu Yenidoğan Olgu

A Case of Fraser Syndrome in a Newborn with FRAS1 Gene Mutation

Zübeyde Dinçer¹, Hatice Güneş², Nurgül Çimen Parlak³, Saim Ekici³, Sevcan İpek⁴, Sadık Yurttutan⁵

DOI:10.17942/sted.443583

Geliş/Received : 13.07.2018

Kabul/Accepted : 22.05.2019

Öz

Fraser sendromu, otozomal resesif kalıtım modeline sahip seyrek görülen hastalıklardan birisidir. Kriptoftalmus (saklı göz), kulak, burun ve iskelet malformasyonları, sindaktili, laringeal darlık ve ürogenital, akciğer anomalileri ana özelliklerdir. FRAS1, FREM2 ve GRIP1 genlerinde meydana gelen bir takım mutasyonlar sonucunda oluşur. Kesin tanısı gen mutasyonu tespiti ile yapılır. Bu çalışmada Fraser sendromlu FRAS1 mutasyonuna sahip bir olgu sunduk. Olgumuzda çok sayıda anomalinin bir arada olması ve Fraser sendromunun seyrek görülmesi nedeniyle olguyu literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: Fraser sendromu, Kriptoftalmus, Sindaktili, Laringeal atrezi

Abstract

Fraser syndrome is a rare disorder with autosomal recessive inheritance. The main features are cryptophthalmos (hidden eye), ear, nose and skeletal malformations, syndactyly, laryngeal stenosis and malformation of the urogenital system, lungs. It occurs as a result of a number of mutations in the FRAS1, FREM2 and GRIP1 genes. The definitive diagnosis is made by detecting gene mutation. In this study, we presented a case with Fraser syndrome who had FRAS1 mutation. Since Fraser syndrome is a rare disorder and the case had multiple organ anomalies, we aimed to discuss this case in light of the literature.

Key words: Fraser syndrome, Cryptophthalmos, Syndactyly, Laryngeal atresia

1 Arş. Gör.; Sütçü İmam Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. AD, Kahramanmaraş (Orcid No: 0000-0002-6549-2910)

2 Dr. Öğr. Üyesi, Sütçü İmam Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. AD, Kahramanmaraş (Orcid No: 0000-0002-6940-0964)

3 Dr. Öğr. Üyesi, Sütçü İmam Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. AD, Kahramanmaraş (Orcid No: 0000-0003-3414-1605)

4 Dr. Öğr. Üyesi, Sütçü İmam Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. AD, Kahramanmaraş (Orcid No: 0000-0001-5881-7302)

5 Dr. Öğr. Üyesi, Sütçü İmam Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. AD, Kahramanmaraş (Orcid No: 0000-0002-1406-4895)

6 Doç. Dr.; Üyesi, Sütçü İmam Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. AD, Kahramanmaraş (Orcid No: 0000-0003-1607-8980)

Giriş

Fraser sendromu; (FS) (OMİM #219000) seyrek rastlanan otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. İlk olarak 1962 yılında George Fraser tarafından kriptoftalmus, sindaktili, genital anomaliler, laringeal stenoz, kulak malformasyonları ve böbrek anomalilerinin birlikte eşlik ettiği bir sendrom olarak tanımlanmıştır. İnsidansı 10000 canlı doğumda 1.1 olarak bildirilmektedir (1.2). Thomas ve arkadaşları kriptoftalmuslu 124 hastalı bir çalışmada Fraser sendromunun majör ve minör özelliklerini tanımlamışlardır (3) (Tablo1). Fraser sendromu tanısı için iki majör bir minör ya da bir majör, dört minör özellik gereklidir. 4q21 bandında yer alan ve hücre dışı bir matriks proteini yapımını kodlayan *FRAS1* adı verilmiş bir gende tanımlanan çeşitli mutasyonların FS ile ilişkisi tespit edilmiştir (4). Ayrıca 13q13.3 bandındaki *FREM2* geninde de FS fenotipine benzer mutasyonların olduğu bulunmuştur(5). Hastalığın kesin tanısı bu genlerdeki mutasyonların tespiti ile mümkündür.

Bu yazıda kriptoftalmus, sindaktili, kulak ve burun anomalisi, lareneal atrezi, renal agenezi klinik bulguları ile *FRAS1* gen mutasyonu saptanan FS tanısı almış yenidoğan bir olgu sunduk.



Resim 1. Unilateral tam kriptoftalmus

Olgu

Akraba evliliği olan daha önce 1. trimesterde nedeni bilinmeyen 2 abortus öyküsü olan son gebeliğinde de prenatal takiplerinde kadın hastalıkları ve doğum kliniği tarafından oligohidroamnios, hidrosefali, bilateral renal agenezi gibi multipl anomalisi olduğu tespit edilip terminasyon önerilen ancak ailenin reddetmesi üzerine gebeliği devam eden, 38. gebelik haftasında 25 yaşındaki annenin 5. gebeliğinden 3. yaşayan olarak sezaryen ile 2060 gram tartı, 43 cm boy, 35.5 cm baş çevresi ve çeşitli anomalilerle doğan bebeğin cildi soluktu, bradikardisi vardı ve spontan solunumu yoktu. Pozitif basınçlı ventilasyon denendi ancak ventilasyon sırasında solunum sesleri bilateral alınmadı ve göğüs hareketleri gözlenmedi. Ameliyathanedeki doğum salonunda entübasyon sırasında larenksin de tespit edilememesi üzerine, ameliyathane de yer alan kulak burun boğaz ekibi çağırıldı ve trakeostomi açıldı hasta bu açıklıktan entübe edilip mekanik ventilatöre bağlandı.

Muayenesinde belirgin alın, şakaklardan kaşların dış kenarlarına doğru uzanan saç çizgisi, (solda) unilateral kriptoftalmus, hipertelorizm, kaş eksikliği, geniş ve basık burun kökü, burun kanatlarında asimetri, dinlenme pozisyonunda açık ağız, arkaya dönük düşük yerleşimli kulak kepçesi ve düşük ense saç çizgisi, boyun kısalığı saptandı (Resim 1). Bilateral el ve ayaklarda sindaktili mevcuttu (Resim 2-3). Yapılan batin muayenesinde organomegali ve kitle saptanmadı, umbilikal kord anomalisi yoktu. Genital muayenede mikropenis saptandı, testisler skrotumda palpe edilemedi.

Ek anomalileri tespit amacıyla yapılan transfontanel kranial ultrasonografisinde(USG) ventriküler sistem hidrosefali ve dilate, her iki serebral hemisfer incelmış olarak görüntülendi. Tüm batin USG'de ise bilateral böbrekler ve mesane izlenmedi (agenezi).

Hastaya periton diyaliz kateteri açıldı ve periton diyalizine başlandı. Ailenin daha önceki gebelik kayıpları da göz önüne alınarak, genetik testler için hastadan kan örnekleri alındı.

Takiplerinde 2 kez kardiyak arrest olan hasta kardiopulmoner resusitasyon sonrası müdahaleye yanıt verdi ancak devam eden süreçte solunum sıkıntısına giren hastanın çekilen akciğer grafisinde pnömotoraks saptandı ve tüp torakostomi takıldı. Tüm destek tedavileri yapılan, trakeostomili, mekanik ventilatörde solunum desteği verilen ve



Resim 2. Ayakta sindaktili görünümü

periton diyalizi ile takip edilen hasta yatışının 2. gününde solunum yetmezliği ve kardiyak arrest nedeni ile kaybedildi.

Vaka fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile değerlendirildi ve klinik olarak Fraser sendromundan şüphelenildi. Hastanın gen dizi analizi sonucunda FRAS1 geninde c.11264-11267delCAAA (p.Lys3757Thrfs*2) (p.K3757Tfs*2) (Heterozigot) mutasyon tespit edilerek tanısı kesinleştirilmiş oldu. Aileye bir sonraki gebelik için olası riskler anlatıldı ve genetik danışmanlık yapıldı.

Tartışma

Fraser sendromunda tanı kriterleri ilk defa Thomas tarafından tanımlandı (3). Van Haelst ise tanı kriterlerini major ve minor olarak gruplandırdı. Bu kriterlerden major grup kriptoftalmus, sindaktili, üriner sistem anormallikleri, laringeal ve trakeal anomalilerle birlikte aile öyküsünü içerirken; anorektal defektler, displazik kulak, kafa kemiklerine ait defektler, umbilikal ve nazal anomaliler ise minor grup içerisinde tanımlanmıştır (6). Bizim olgumuzda 3 major ve 4 minor kriter mevcuttu (Tablo 1). Bu bulgular FS tanısını desteklemek için yeterli oldu ancak, olgumuzun ailesinde bilinen bir FS öyküsü olmamakla birlikte uzak akraba evliliği ve annede sebebi bilinmeyen iki abortus mevcuttu. Buna istinaden kesin tanı koyabilmek ve bir dahaki gebelikler için prenatal tanı olanağı sağlanabilmesi için gen analizi de gönderildi.

FS, *FRAS1* (4q21) ve *FREM2* (13q13.3) genlerinde oluşan çeşitli mutasyonlar sonucunda meydana gelmektedir. Bu genlerin kodlağı proteinler hücre dışı matrikste yer almakta ve epidermisle mezenkim arasında adezyonda görev almaktadır. Benzer görevi olan *GRIP1*(12q14) adlı genin kodladığı proteinlerin de mutasyonu sonucunda FS olabilmektedir. Bu mutasyonların sonucunda embriyonel yaşam sırasında epidermis altında bir takım kistik oluşumlar meydana gelmektedir ve hastalığın fenotipik özelliklerinin oluşumunda etkili



Resim 3. Elde sindaktili görünümü

olabileceği ileri sürülmüştür (7,8). Hastalığın kesin tanısı bu mutasyonların tespiti ile konulur. Literatürdeki olgu sunumlarının çoğunda bu mutasyonların bakılmadığı görülmüştür. Bizim olgumuzda da *FRAS1* mutasyonu tespit edildi.

Kriptoftalmus FS'nun en özgün bulgusudur. Göz kapaklarının oluşumunda yetersizlik sonucu gelişen unilateral ya da bilateral, tam, kısmi abortif biçimleri vardır. En sık görüleni tam şeklidir; bu biçimde göz kapakları hiç oluşmamakta, göz küresini kaplayan deri, alın ve yanak arasında devamlılık göstermektedir (9,10). Bizim olgumuzda hastamızda tek taraflı tam kriptoftalmus vardı.

FS tanılı birçok yenidoğan laringeal ya da renal anomaliler nedeniyle doğumdan kısa süre sonra kaybedilmektedir. Bu patolojiler içerisinde laringeal bölgede en sık karşılaşılan anomali olan subglottik darlık ciddi inspiratuar stres nedenidir (3). Olgumuzda laringeal atrezi mevcuttu. Doğum salonunda kulak-burun-boğaz kliniği tarafından gecikmeden açılan trakeostomi ile hastanın solunum desteği sağlandı. Bu olgu ameliyat öncesi hazırlığın ve ana bilim dalları arasındaki hızlı iletişimin önemini bir kez daha vurgulamış oldu. Resüsitasyon gereksinimi beklenmedik bir anda bile ortaya çıkabileceği için ön görülsün ya da görülmesin her doğum için, solunum depresyonu gelişebilecekmiş gibi, gerekli alet ve yenidoğan resüsitasyonunu tam olarak uygulama bilgi ve becerisine sahip personelin hazır durumda bulunması gerekir. Her ameliyathanede bütün cerrahi anabilim dallarından yeterli bilgi ve beceriye sahip personel yer almaktadır ve gerekli olduğu durumlarda bu bölümlere hızlı ulaşım önemlidir.

Sendromda sindaktili en sık görülen el ve ayak anomalisidir. Tırnak hipoplazisi, brakidaktili gibi diğer parmak anomalileri de eşlik edebilir (4,11,12). Hastamızda her iki el ve ayakta kütanoz tip

sindaktili ve brakidaktili vardı. FS'da böbrek agenezisi %80 hastada görülebilir ve anormal genitalya olabilir (6). Sunulan olguda da mevcut olan bilateral böbrek ve mesane agenezisi klinik problemlere neden oldu. Normal böbrek fonksiyonlarının olmaması sebebiyle periton diyalizi geciktirilmeden yapılarak hasta takip edildi. Hastamızda mikro penis vardı ve bilateral testisler skrotumda palpe edilemedi.

FS birçok farklı sistemi ilgilendirmektedir. Her ne kadar belli bir takım tanı kriterleri oluşturulmuş olsa da çeşitli vakalarda farklı bulgular tespit edilebilmektedir. FS'da seyrek olarak hidrocefali, mikrosefali, ensefalosel, meningomiyelosel ve girus anomalileri de eşlik edebilmektedir (13). Bizim olgumuzda da hidrocefali tespit edildi. Hastaların yaşam süreleri, bulunan anomalilere göre değişir, çoğu hayatın ilk haftasında kaybedilmektedir. On yıldan uzun yaşayan hastalarda major kriterlerin az olduğu tespit edilmiştir (11). Bizim olgumuzda major kriterler hakimdi (Tablo1).

Sendroma özgü bir tedavi bulunmamaktadır. Klinik durumuna göre el ve ayak cerrahisi, oküloplasti, kornea cerrahisi, genital rekonstrüksiyon gibi bir takım cerrahi terapötik girişimler yapılabilmektedir. Biz de olgumuza laringeal atrezi ve solunum sıkıntısı nedeniyle trakeostomi ve mekanik ventilasyon desteği, renal agenezi olmasından dolayı periton diyalizi tedavilerini verdik.

FS otozomal resesif kalıtım ile geçmektedir, bu kalıtım modeline göre ailenin tekrar FS'lu bir çocuk sahibi olma riski %25' tir. Bu nedenle böyle ailelerde prenatal tanı ve genetik danışmanlık önem

Tablo 1. Fraser sendromu kriterleri ve olgumuzdaki bulgular	
Fraser sendromu kriterleri	Olgu
Major kriterler	
Kriptoftalmos	+
Sindaktili	+
normal genitalya	+
Fraser sendromlu kardeş	-
Minör kriterler	
Burun konjenital malformasyonu	+
Kulakların konjenital malformasyonu	+
Larinks konjenital malformasyonu	+
Yarık damak/ dudak	-
İskelet defektleri	-
Umbilikal herni	-
Renal agenezi	+
Mental retardasyon	?
Akciğer hipoplazisi	-
Anal stenoz	-

taşımaktadır. Ailelere preimplantasyon genetik tanı, kontrasepsiyon ya da sterilizasyon gibi seçeneklerin olabileceği de belirtilmelidir.

Sonuç

Kriptoftalmos, sindaktili ve kuşkulu genitalya gibi bulguların bir arada olduğu olgularda FS akla gelmelidir. Eşlik edebilecek diğer ek anomaliler ve klinik problemler açısından klinisyenler uyanık olmalı ve ileri incelemeler ivedilikle yapılmalıdır. Ailelere sonraki gebelikler için genetik danışmanlık verilmeli, hastalığın tekrar edebileceği, genetik danışmanlığın önemi vurgulanmalıdır.

İletişim: Zübeyde Dinçer

E-posta: zdincer_10@hotmail.com

Kaynaklar

1. Fraser Gr. Our genetical load. A review of some aspects of genetic variation. *Ann Hum Genet* 1962;25:387-415.
2. Slavotinek AM, Tift CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnosis criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet* 2002;39:623-633.
3. Thomas IT, Frias JL, Felix V, Sanchez de Leon L, Hernandez RA, Jones MC. Isoleted and syndromic cryptophthalmos. *Am J Med Genet* 1986;25:85-98.
4. 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.
5. Smyth I, Scambler P. Genetics of the Fraser syndrome and the blebs mouse mutants. *Hum Molec Genet* 2005; 14:269-274.
6. Van Haelst MM, Scambler PJ, Fraser syndrome Collaboration Group, Hennekam RC. Fraser Syndrome: A clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2007; 143:3194-203.
7. Dalezious 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.
8. 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.
9. Tayman C, Yılmaz A, Tonbul A, Polat E, Kunak B. Fraser sendromu. *Yeni Tıp Dergisi* 2006;23:163-166.
10. Narang M, Kumar M, Shah D. Fraser-crypththalmos syndrome with colonic atresia. *Indian J Pediatr* 2008;75:189-191.
11. Vrontou S, Petrou P, Meyer BI, et al. Fras1 deficiency results in cryptophthalmos, renal agenesis and blebbed phenotype in mice. *Nat Genet* 2003;34:209-214.
12. Ramsing M, Rehder H, Holzgreve W, Meinecke P, Lenz W. Fraser syndrome in fetus and newborn. *Clin Genet* 1990;37:84-96.
13. Janssen HC JP, Schaap C, Vandevijver N, Moerman P, de Die-Smulders CEM, Fryns JP. Two sibs with microcephaly, hygroma colli, renal dysplasia, and cutaneous syndactyly: A new lethal MCA syndrome? *J Med Genet* 1999;35:481-484.