



# Fraser Sendromu: İki Olgu Bildirimi

## Fraser Syndrome: A Report of Two Cases

Nihal Kılınç, Süreyya Demir\*, Bülent Demir\*

Çanakkale Onsekizmart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

\*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Fraser sendromu (kriptoftalmos-sindaktili sendromu) nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Kriptoftalmos (saklı göz), kulak, burun ve iskelet malformasyonları, sindaktili, laringeal darlık ve ürogenital, akciğer, karaciğer ve santral sinir sisteminin malformasyonu ana özelliklerdir. Renal anomaliler %85'inde (tek veya iki taraflı) ortaya çıkar. Bu sendrom ilk kez 1962 yılında Fraser tarafından bildirilmiştir. Prenatal takibi yapılmayan normal spontan vajinal doğum sonrası tanı konulan iki Fraser sendromu olgusu literatür bilgileri ışığında sunuldu. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 273-6)

**Anahtar Sözcükler:** Fraser sendromu, kriptoftalmos, sindaktili, otopsi

### Abstract

Fraser syndrome (cryptophthalmos syndactyly syndrome) is a rare autosomal recessive disorder. The main features are cryptophthalmos (hidden eye), ear, nose and skeletal malformations, syndactyly, laryngeal stenosis and malformation of the uro-genital system, lungs, liver, and the central nervous system. Renal anomalies (unilateral/bilateral agenesis) occur in 85% of cases. These anomalies were first documented by Fraser in 1962. In this paper, we present two cases of Fraser syndrome diagnosed after a normal spontaneous vaginal delivery without prenatal follow-up in the light of the literature. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 273-6)

**Key Words:** Fraser syndrome, cryptophthalmos, syndactyly, autopsy

### Giriş

Fraser sendromu kriptoftalmus, dış kulak anomalileri, sindaktili, ambigüs genitalya, laringeal ve genitoüriner malformasyonlar ve mental retardasyon ile karakterize nadir görülen otozomal resesif genetik bir hastalıktır (1). George Fraser (2) bu otozomal resesif hastalığın özelliklerini taşıyan kardeşleri ilk kez 1962'de bildirmiştir. Thomas ve ark. (3) kriptoftalmuslu 124 hastalı bir çalışmada Fraser sendromunun major ve minör özelliklerini tanımlamışlardır (Tablo 1). Fraser sendromu tanısı için iki majör, bir minör veya bir majör, dört minör özellik gereklidir.

Dokuz yıllık otopsi serimizde Fraser sendromunu ilk olgu olarak tespit ettiğimiz için sunmayı amaçladık.

### Olgu Sunumları

#### Olgu 1

On dokuz yaşında, Gravida 2, Para 2, Abortus 0, Yaşayan 0, birinci derece akraba evliliği olan, ilk bebeği

ölü doğan, son adet tarihine göre 38. gebelik haftasında olan hastanın sancılarının başlaması üzerine, Kadın Doğum kliniğine başvurdu. Anamnezde prenatal takibi yapılmayan hastanın ilaç kullanımı, radyasyona maruziyet ve gebelikte X-ray öyküsü mevcut değildi. Maternal bir hastalık tespit edilmedi. İntrauterin ölü olan ve vajinal yolla doğurtulan bebeğin otopsi incelemesinde; makroskobik olarak 3000 gr ağırlığında, kız fetusun tepe topuk mesafesi 49 cm, baş çevresi 36 cm, göğüs çevresi 34 cm olan, bebeğin iki taraflı göz kapaklarının tam olarak yapışık olduğu, basık burun (Resim 1), düşük kulak ve kulak kepçesinde malformasyon (Resim 2A), her iki elde 3. ve 4. parmaklarda sindaktili (Resim 2B), sırtında lanugo tarzında tüylenmeleri bulunmaktaydı. Anüs açık olup, vaginal orifisi kapalı olan bebekte hipertrofik klitoris ve büyük labia majorlar (ambigüs genitalya) (Resim 3) mevcuttu. Batın ve toraks açıldığında serohemorajik bir sıvı boşaldı. Organlar normal anatomik lokalizasyonunda olduğu izlendi. Larinkste darlık



**Resim 1.** Her iki gözde kriptoftalmos, basık burun görünümü



**Resim 2. A.** Anormal kulak görünümü. **B.** Elde 3. ve 4. parmaklarda sindaktili görünümü

ve her iki akciğer hipoplazikti. Plasenta 250 gr ağırlığında normal görünümde idi. Mikroskopik incelemede, her iki akciğer, dalak, böbrek ve timusta kanama ve konjesyon ile karaciğerde ekstramedullar hematopoez izlendi. Diğer organlarda herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Bu bulgularla olgu Fraser sendromu tanısı aldı.

### **Olgu 2**

Gravida 2, Para 0, Abortus 1, Yaşayan 0, olan, birinci derece akraba evliliği tanımlayan ilk gebeliği düşük ile sonlanan 20 yaşında hasta sancılarının başlaması üzerine 39. gebelik haftasında Kadın Doğum kliniğine başvurdu. Yapılan fetal ultrasonografik muayenede; oligohidroamniyoz, intrauterin gelişme geriliği, yarık dudak ve damak, sağ anoftalmi, el ve ayaklarda sindaktili bulguları



**Resim 3.** Ambigü genityalya görünümü



**Resim 4.** Olgu ikinin makroskobik görünümü

**Tablo 1. Fraser sendromu için tanı kriterleri**

Majör Kriter
Kriptoftalmus
Sindaktili
Anormal genitalia
Fraser sendromulu kardeş
Minör Kriter
Burun konjenital malformasyonu
Kulakların konjenital malformasyonu
Larinks konjenital malformasyonu
Yarı damak/dudak
İskelet defektleri
Umblikal herni
Renal agenezis
Mental retardasyon

tespit edildi. Hastanın anamnezinde özellik yoktu. Apgar skoru 2/0 doğan bebek postpartum 5. dakikada ex olmuş. Bebeğin otopsi incelemesinde, makroskopik olarak 1700 gr ağırlığında, tepe topuk mesafesi 48 cm, baş çevresi 28 cm, göğüs çevresi 23 cm olan bebeğin sağ göz kapağının tam olarak yapışık olduğu, basık burun, düşük kulak ve kulak kepçesinde deformite, yarı damak ve damak, sağ elde 2., 3., 4., sol elde 2., 3., 4., 5. parmaklar arasında ve ayak parmaklarının tümünde sindaktili, sağ el bileğinin fleksiyon kontraktürü olduğu, anüs kapalı olup, dış genitali kız görünümünde idi (Resim 4). Batın ve toraks açıldığında larinkste darlık ve sağ akciğer hipoplazi mevcuttu. Plasenta 185 gr ağırlığında normal görünümde idi. Mikroskopik incelemede, akciğer, karaciğer, dalak, böbrek ve timusta kanama ve konjesyon izlendi. Diğer organlarda herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Olguya Fraser sendromu tanısı kondu.

### Tartışma

Fraser sendromu tanımını ilk kez 1962'de George Fraser (2), majör ve minör özelliklerini ise Thomas ve ark. (3) tarafından tanımlanmıştır. Fraser sendromu kriptoftalmus, sindaktili, kraniofasial defektler, renal agenezis, ambigü genitalya, laringeal darlık, iskelet anomalileri ve ürogenital sistem, karaciğer, akciğer ve santral sinir sistemi malformasyonları ile karakterize nadir görülen otozomal resesif bir multisistem hastalıktır (4). Fraser sendromu tanısı için iki majör, bir minör veya bir majör, dört minör özellik gereklidir.

Majör kriterlerden 1. Kriptoftalmus (%90), 2. Sindaktili (%60), 3. Ambigü genitalya (%20) Minor kriterler: 1. Kulak anomalileri (%44), 2. Laringeal stenoz veya atrezi (%21) 3. Renal agenezis (%37), Slavotinek ve Tiffet (4), yaptıkları çalışmada, literatürdeki major kriterlere "Fraser sendromlu kardeş" öyküsünü de eklemiştirler (%40). Fraser sendromu tanısı için en az iki majör ve bir minör kriter veya bir majör ve

dört minör kriter gerektirir. İlk olgumuz da kriptoftalmus, sindaktili, ambigü genitalya gibi üç majör kriter, basık burun, kulak anomalisi, larinkste darlık ve akciğer hipoplazisi olmak üzere dört minör kritere sahip idi. İkinci olgumuz ise iki majör ve 4 minör kritere sahipti.

Fraser sendromu 250,000 canlı doğumda bir ve 10,000 ölü doğumda 1,1 oranında görülmeyle birlikte erken dönem düşüklükte bu oran yükselmektedir. Minör kriterlerden laringeal stenoz ve renal anomaliler sıklıkla ortaya çıktığından dolayı majör kriter olabileceği düşünülmektedir (1-5). Olgumuzda da laringeal darlık mevcuttu. İlk bir yılda ölen veya ölü doğmuş olguların yaklaşık %45'i primer olarak pulmoner veya renal komplikasyonlardan dolayı olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca santral sinir sistemi malformasyonları, obstürüktif üropati diğer sık sebepler arasındadır (4-6). Son bir literatürde Fraser sendromunda ölümlerin çoğu ilk hafta ve yaklaşık %50'si ölü doğum olarak görülmektedir (4). İlk olgumuz ölü doğmuş ikinci olgumuz ise 5. dakikada ex olmuş idi.

Fraser sendromu akraba evliliklerinde esas olarak görülmektedir. Etiyolojisi tam olarak açık olmamakla birlikte daha çok nöral krest hücrelerindeki migrasyon defekti, apoptoz yetersizliği ya da retinoidin metabolizmasındaki bir defekt suçlanmaktadır (7,8). Her iki cinsten görülmeyle birlikte hafif kız cinsiyeti baskınlığı mevcuttur. Tekrarlama riski ardışık gebeliklerde %25, ölü doğumlarda %25 görülmektedir (7-9). Her iki olgumuzda otopsi bulguları sonucu kız cinsiyetinde olduğu tespit edildi.

Kriptoftalmos göz kapak ve kapak aralığının doğuştan yokluğudur ve 1872'de ilk kez Zehender tarafından tanımlanmıştır (9). Son yüzyılda kriptoftalmos ve multipl malformasyonlar birlikte bildirilmiştir. Fraser (2) 1962'de multipl malformasyonlu kriptoftalmosa sahip iki kardeşi bildirmiştir. Kriptoftalmos parsiyel veya komplet, tek taraflı veya iki taraflı, semptomlu veya semptomsuz olabilir (10). İlk olgumuz da Fraser sendromunun majör kriterlerinden iki taraflı tam, ikincisinin de tek taraflı tam kriptoftalmos mevcut idi.

Doğuştan el ya da ayak parmaklarının yapışık olması durumuna sindaktili denir. Sindaktili olguların %60'ında ortaya çıkar. Olguların yarısında ise hem el hem de ayaklarda sindaktili bulunur (3,4). Sindaktili dışında brakidaktili, tırnak hipoplazisi ve anormal palmar çizgilenmeler olguların %10'dan azında görülür. İlk olgumuzun her iki elinin 3. ve 4. parmakları arasında ikinci olgumuzun hem el hemde ayak parmaklarında yapışıklık izlendi.

Genital sistem anomalilerden sıklıkla ambigü genitalya görülür. Kızlarda klitoromegali, uterus hipoplazisi, uterus bikornus, vaginal agenezis, vaginal hipoplazi, imperfore vagina, labiumlarda yapışıklık, hidrometrokolpos, erkeklerde kriptorşizim, mikropenis, hipospadias, fimozis ve skrotal hipoplazi görülmektedir (4-9). Bizim olgumuzda

imperfore vagina, labiumlarda yapışıklık ve klitoromegali mevcut idi.

Larengeal darlık, kriptoftalmoslu olguların %85'de olduğu bildirilmiştir. Ayrıca koanal atrezi veya stenoz ve subglottik stenoz görülür. Akciğerlerde hipoplazi, anormal akciğer lobulasyonu görülen diğer malformasyonlardır. Larinkste darlık ve akciğerde hipoplazi her iki olgumuzda da görüldü.

Gastrointestinal malformasyonlar içinde en sık imperfore anüs, daha az sıklıkla anal atrezi/stenoz ve umbilikal herni görülür. İkinci olgumuzda imperfore anüse sahip idi.

Majör kriterlerden kardeş öyküsü mevcudiyeti, ultrasonografi ile prenatal olarak olgulara tanı konulabilir. Özellikle göz, parmak ve böbrek anomalilerinin tespiti ile Fraser sendromunun prenatal tanısı mümkündür. Ayrıca ultrasonografide özofagus atrezisi olanlarda oligohidroamnios, renal agenezis olanlarda polihidramnios görülmesi ve hipoplazik akciğerler tanısı için önemlidir (4-10,11). İlk olgumuzunda prenatal takibi yapılmamış idi. İkinci olgumuzun elde edilen ultrasonografi raporunda oligohidroamnios bulgusu mevcuttu.

Daha önceki literatürlerde Fraser sendromla birlikte spesifik bir anomaliden bahsedilmemekteydi (12). Ancak son literatürlerde 4q21 FRAS1 geni mutasyonunun sorumlu olabileceği bildirilmiştir (7-13).

Olguların yaklaşık %25'i ölü doğarlar ve diğer %25'i laringeal darlık ve renal agenezis nedeniyle ilk bir yıl içinde ölürlere ve yaşayanların %80'nin de mental retardasyon görülmektedir. Bu nedenler ile prenatal tanı, genetik danışma çok önemlidir.

## Sonuç

Fraser sendromu nadir görülen kriptoftalmus, kutanöz sindaktili, laringeal ve genitoüriner sistem defektler, kraniofasial dismorfizm, yarı damak ve dudak, mental retardasyon ve iskelet sistem anomalileri ile karakterize otozomal resesif bir multisistem hastalıktır (13). Gebelerde yapılan rutin ultrasonografilerde Fraser sendromunun karakteristik majör veya minör kriterlerinden bir veya birden fazlasına bir arada rastlandığında, ayrıca polihidramnios ve oligohidroamnios tesbit edildiğinde bu sendromda akla getirilmelidir.

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Nihal

Kılınç, Süreyya Demir, Bülent Demir, **Dizayn:** Nihal Kılınç, Süreyya Demir, Bülent Demir, **Veri Toplama veya İşleme:** Nihal Kılınç, Süreyya Demir, Bülent Demir, **Analiz veya Yorumlama:** Nihal Kılınç, Süreyya Demir, **Literatür Arama:** Nihal Kılınç, Süreyya Demir, Bülent Demir, **Yazan:** Nihal Kılınç, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. 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.
2. Fraser GR. Our genetic load: a review of some aspect of genetical variation. *Ann Hum Genet* 1962;25:387-415.
3. 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.
4. Slavotinek AM, Tiffet CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet* 2002;39:623-33.
5. Smyth I, Scambler P. The genetics of Fraser syndrome and the blebs mouse mutants. *Hum Mol Genet* 2005;14:269-74.
6. Body PA, Keeling JW, Lindenbaum RH. Fraser syndrome (cryptophthalmos-syndactyly syndrome): a review of eleven cases with postmortem findings. *Am J Med Genet* 1998;31:159-68.
7. Kiran G, Namita G, Dheeraj S. Recurrent Fraser syndrome. *Prenat Diagn* 2007;27:184-5.
8. Omori M, Chytel F. Mechanism of vitamin A action. *J Biol Chem* 1982;30:835-7.
9. Chattopadhyay A, Kher AS, Udwardia AD, Sharma SV, Bharucha BA, Nicholson AD. Fraser Syndrome. *J Postgrad Med* 1993;39:228-30.
10. Comstock JM1, Putnam AR, Opitz JM, Pysher TJ, Szakacs J. Prenatal death in Fraser syndrome. *Fetal Pediatr Pathol* 2005;24:223-38.
11. Hambire SD, Bhavsar PP, BM, Jayakar AV. Fraser-cryptophthalmos syndrome with cardiovascular malformations: a rare association. *Indian Pediatr* 2003;40:888-90.
12. Balci S, Altinok G, Ozaltin F, Aktaş D, Niron EA, Onol B. Laryngeal atresia presenting as fetal ascites, oligohydramnios and lung appearance mimicking cystic adenomatoid malformation in a 25-week-old fetus with Fraser syndrome. *Prenat Diagn* 1999;19:856-8.
13. Agashe AP, Adrianwala SD, Bhatti SS, Contractor CP. Fraser's Syndrome. *J Postgrad Med* 1992;38:209-10.
14. Kalpana Kumari MK, Kamath S, Mysorekar VV, Nandini G. Fraser syndrome. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51:228-9.