

FRASER SENDROMU: OLGU SUNUMU

Dr. Nusret AKPOLAT*, Dr. Hüsnü ÇELİK**, Dr. Özgen ARSLAN SOLMAZ*

ÖZET: Otozomal resesif geçiş gösteren Fraser sendromu, ilk olarak 1962 yılında Fraser tarafından tanımlanmıştır. Bu sendromda karakteristik olarak kriptoftalmus, sindaktili, anormal genitalya, burun, kulak ve larinks anomalileri, renal agenezis, iskelet anomalileri, umbilikal herni ve mental retardasyon gibi anomaliler görülür. Gebeliğin 36. haftasında yapılan ultrasonografik incelemede, renal agenezi ve batında kistik kitlesi olan intrauterin eks fetus saptandı. Yapılan otopsisinde, kriptoftalmus, kulak ve burun anomalileri, laringeal stenoz, sol el ve her iki ayak parmaklarında sindaktili, anal atrezi, ambigü genitalya, hidrometrokolpos ve sol renal agenezi saptandı. Bu çalışmada Fraser sendromlu bir olguyu sunduk. Olgumuzda çok sayıda anomalinin bir arada olması ve Fraser sendromunun nadir görülmesi nedeniyle olguyu literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

ANAHTAR KELİMELE: Fraser sendromu, kriptoftalmus, sindaktili, hidrometrokolpos, ambigü genitalya, renal agenezis

SUMMARY: FRASER SYNDROME: A CASE REPORT. Fraser syndrome is an autosomal recessive multiple malformation syndrome. It was first described by Fraser in 1962. It is characterized by cryptophthalmos, syndactyly, malformation of the larynx and genitourinary tract, craniofacial dysmorphisms, orofacial clefting, mental retardation, and musculoskeletal anomalies. In the ultrasonographic examination, intrauterine ex fetus with left renal agenesis and abdominal cyst formation was detected in 36th gestational week. In the autopsy, cryptophthalmia, abnormalities of ear and nose, syndactyly on both feet and on the left hand, anal atresia, ambiguous genitalia, hydrometrocolpos, laryngeal stenosis and unilateral renal agenesis was detected. In this report we present a case with Fraser syndrome. Our aim was to discuss this case which had multiple organ anomalies in the light of the literature.

KEY WORDS: Fraser syndrome, cryptophthalmos, syndactyly, hydrometrocolpos, ambiguous genitalia, renal agenesis

GİRİŞ

Otozomal resesif geçiş gösteren Fraser sendromu, ilk olarak 1962'de Fraser tarafından tanımlanmıştır (1). Fraser sendromlu olgularda kriptoftalmus, sindaktili, anormal genitalya, burun, kulak ve larenks anomalileri, renal agenezis, iskelet anomalileri, umbilikal herni ve mental retardasyon gibi bir çok konjenital anomali tanımlanmıştır (2-4). Yaklaşık olarak canlı doğan 1 milyon bebeğin 4'ünde görülür. Patogenezi açık değildir (5).

Birçok anomali ile birlikte olan ve olgudan olguya anomali kombinasyonu değişen Fraser sendromunu, mevcut olgu çerçevesinde ve literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

34. gebelik haftasında özel bir sağlık merkezinde fetal anomali tesbit edilen 28 yaşındaki hasta Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğine sevk edildi. Burada yapılan ultrasonografisinde sol böbreği olmayan ve ileri derecede dilate kese yapısına (mesane?) sahip 36. gebelik haftası ile uyumlu intrauterin ölmüş fetus saptandı. Anhidroamnios nedeniyle intrauterin ölü olan fetus vaginal yolla doğurtuldu.

Aile öyküsünde bir özellik saptanmayan olgunun, ailenin ilk bebeği olduğu belirtildi.

Otopsi için Patoloji bölümüne gönderilen 2900 gram ağırlığındaki kız fetusun tepe-glutea uzunluğu 29 cm, glutea-topuk 19.5 cm, ayak tabanı uzunluğu 6.5 cm, baş çevresi 35 cm olarak ölçüldü. Burnu basık ve burun delikleri açık olan bebekte, sağ göz kapaklarının kenarlarından yapışık olduğu ve ortada kısa bir yarık tarzında açıklık gösterdiği ve göz küresinin gelişimini tamamlamadığı

izlendi (kriptoftalmus) (Resim 1). Sol göz kapağında ve göz küresinde patolojik bulgu saptanmadı. Kulak kepçesi tam gelişmemişti (Resim 2). Yarık damak dudak yoktu. Saçlar ince telli ve siyah renkliydi. Vücutunda lanugo tarzında tüylenmeleri bulunmaktaydı. Sol elin bütün parmaklarında ve her iki ayak parmaklarında sindaktili tesbit edildi (Resim 1 ve 3). Sağ el normal görünümdeydi (Resim 1). Anüs kapalı olup, göbek kordonunun batına girdiği yerde umbilikal herni görüldü. Vaginal orifisi kapalı olan bebekte hipertrofik klitoris ve büyük labia majorlar (ambigü genitalya) dikkati çekti (Resim 1 ve 4).

Batın ve toraks açıldığında seröz bir sıvı boşaldı. Organların normal lokalizasyonunda olduğu izlendi. Timus normal lokalizasyonundaydı ve patolojik bir bulgu içermemekteydi. Larinkste darlık dışında solunum sisteminde makroskopik olarak patolojik bir bulguya rastlanmadı. Akciğerler suya konulduğunda sağ akciğer suda yüzerken sol akciğerin battığı görüldü. Kardiovasküler sistem normaldi. Genital sistemde hidrometrokolpos ve bilateral tubal agenezi olduğu saptandı. Overler normal görünümdeydi. Barsak trasesinin rektumda kör sonlandığı görüldü. Sağ böbrek normal lokalizasyonunda iken sol böbrek ve sol üreter izlenmedi. Sağ üreterde dilatasyon bulunmaktaydı. Mesane uterus duvarına yapışık (Resim 5). Sürrenaller normal lokalizasyonunda ve görünümdeydi.

Mikroskopik incelemede, her iki akciğerde kanama ve konjesyon, sağ böbrekte kortikal alanla sınırlı, çoğu mikroskopik düzeyde "basit kortikal kist" ile uyumlu çok sayıda kistik yapı izlendi. Diğer organlarda herhangi bir anormal morfolojik bulguya rastlanmadı.

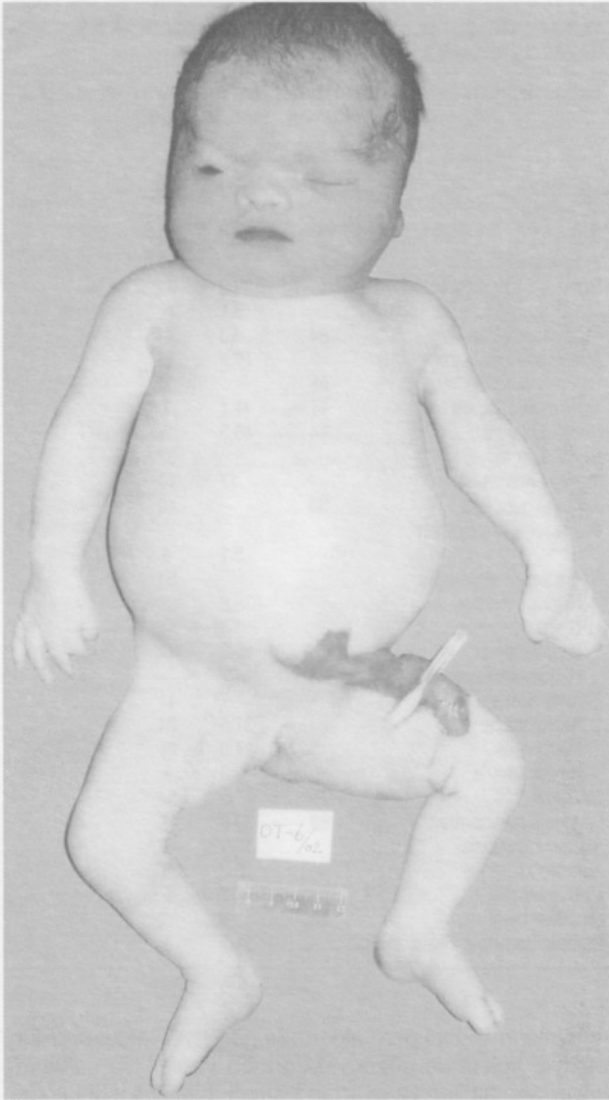
Olgu bu bulgularla Fraser sendromu olarak rapor edildi.

TARTIŞMA

Fraser sendromu, otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir genetik hastalıktır (2,3). Patogenezi açık değildir. Ancak daha çok nöral krest hücrelerindeki migrasyon defekti ve apoptoz yetersizliği suçlanmaktadır (3,5).

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı



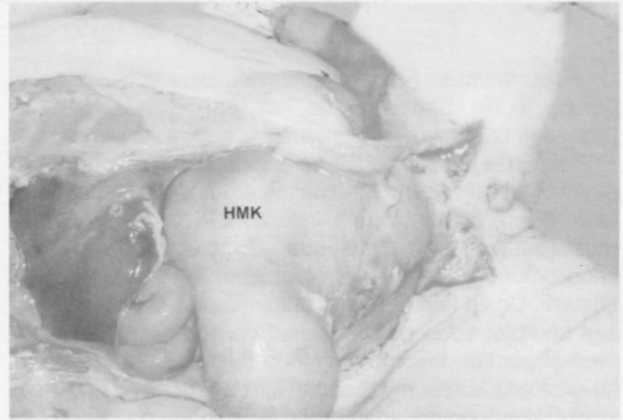
Resim 1: Bebeğin dış görünümü. Baş siyanotik, sağ kriptoftalmus, basık burun, sol el parmaklarında sindaktili, ambigü genitalya, göbek fıtığı görülmektedir.



Resim 2: Anormal kulak oluşumu.



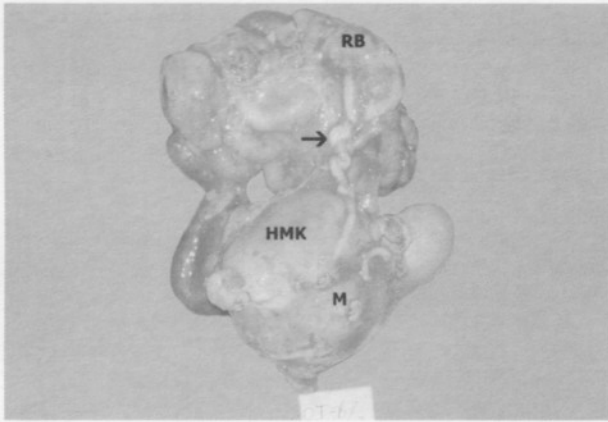
Resim 3: Her iki ayak parmaklarında sindaktili.



Resim 4: Pelvisten batına taşan, lobüle ve kistik görünümde hidrometrokolpos (HMK), hipertrofik klitoris ve ambigü genitalya izlenmektedir.

İlk kez 1962 yılında Fraser tarafından kriptoftalmus, sindaktili, laringeal atrezi/stenoz, renal agenezi ve genital ambigüitesi olan iki kız kardeşte otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalık olarak tanımlandı (1). Lurie ve Cherstvoy (6) 1984'de dört ailede, perinatal dönemde ölmüş dokuz fetusun altısında unilateral veya bilateral renal agenezi saptadılar. Thomas ve ark. (7), 124 hastalı bir çalışmada 27 tane izole kriptoftalmus, 93 tane de Fraser sendromuna uyan anormal buldular. Bu araştırmacılar Fraser sendromunun tanısı için major ve minör olmak üzere bazı kriterler ortaya koydular. **Major kriterler:** 1) kriptoftalmus, 2) sindaktili, 3) anormal genitalya, **Minor kriterler:** 1) kulak, burun ve larenks anomalileri, 2) yarık damak dudak, 3) iskelet defekti, 4) umbilikal herni, 5) renal agenezis ve 6) mental retardasyon olarak belirlendi. Fraser sendromu tanısı için 2 major ve 1 minor veya 1 major ve 4 minor kriterin bulunması gerekir (4). Slavotinek ve Tift (8), yaptıkları çalışmada, literatürdeki major kriterlere "Fraser sendromlu kardeş" öyküsünü de eklemişlerdir (Tablo 1).

Olgumuz ailenin ilk çocuğu olup kardeşi yoktur. Bu olguda kriptoftalmus, sindaktili ve anormal genitalya gibi üç major bulgu, laringeal stenoz, renal agenezis, umbilikal herni, pulmoner hipoplazi, basık burun ve kulak anomalisi olmak üzere altı minor kriter saptandı.



Resim 5: Bütün halde çıkarılan üriner, genital ve barsak sisteminin arkadan görünümü. Sol böbrek ve üreter izlenmezken, sağ böbrek (RB) ve dilate sağ üreter (ok) görülmektedir. Hidrometrokolpos (HMK) kesesi ile mesane (M) birbirine yapışmış görünümündedir.

Kriptoftalmus, Fraser sendromlu olguların %80'inde görülür (9,10). Slavotinek ve Tift (8), İngilizce literatürü tarayarak buldukları kriptoftalmuslu ve Fraser sendromlu 117 olgunun analizinde 32 tanesinde unilateral, 62 tanesinde bilateral kriptoftalmus tesbit etmişlerdir. Bazı hastalarda Fraser sendromu ile ilişkisiz, tek başına kriptoftalmus (%22) bulunabilmektedir. Bu izole form, Fraser sendromundan farklı olarak otozomal dominant geçiş gösterir. Üç tip kriptoftalmus bulunmaktadır. Kriptoftalmusun komplet tipde göz küresinin ve göz aralığının oluşmadığı görülür. İnkomplet tipinde (bizim olguda da olduğu gibi) göz küresi mikrooftalmiktir. Üçüncü tip ise abortif kriptoftalmus olarak adlandırılır. Göz küresi normaldir ancak palpebral bir membran bulunmaktadır (10).

Sindaktili en sık görülen parmak anomalisidir. Olguların yarısında, hem el hem de ayaklarda sindaktili bulunur. Ayrıca olguların %10'undan azında brakidaktili, tırnak hipoplazisi, anormal palmar çizgilenmeler görülebilir (2,8,9). El ve ayak parmaklarında görülen brakiofalanksın Fraser sendromu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. El

TABLO 2: MEVCUT OLGUNUN LİTERATÜRDEKİ OLGULAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI*

Fiziksel bulgular	Ref 7 (n=124) %	Ref 8 (n=117) %	Ref 11 (n=63) %	Mevcut olgu
Kriptoftalmus	85	88	93	
Unilateral		24.8	25	+
Bilateral		47.9	57	
Belirtilmeyen			10	
Extended hair growth		34.2	34	
Fasial asimetri		5.1	10	-
Kulak anomalileri	84	59	44	+
Atresia/stenosis eam		17.9	15	
Burun anomalileri	85		37	+
Yarık damak dudak	11	11.1	7	-
Renal agenezis	84	45.3	37	+
Renal anomaliler			37	
Mesane anomalisi		17	10	
Anormal genitalya	80		49	+
Belirlenemeyen cinsiyet		5.1	6	
Kadınlardaki anomaliler			54	
Klitoral hipertrofi		36.8	39	+
Uterus bikornus		8.8	14	-
Vaginal atrezi		12.3	14	+
Hidrometrokolpos				+
Erkeklerdeki anomaliler			41	
Kriptorşidizm		31.5	24	
Mikropenis		14.8	21	
Hipospadiasis		9.3	3	
Sindaktili	79	61.5	54	+
Laringeal stenoz/atrezi	83	30.8	21	+
Akciğer hipoplazisi		11.1	7	+
Anal stenoz/atrezi		16.2	6	+
Kalp anomalisi		12	6	-
Umbilikal herni	28	6	12	+
Umbilikal anormal lokalizasyon		11.1	6	-

ve ayakların ikinci parmaklarında görülen brakiofalanksın familial tiplerinde göz kapaklarında yapışıklık, solumun yolları anomalileri ve ovarian kistlerin birikteliği bulunabilir (10). Ancak bu olguda radyolojik inceleme imkanımız olmadığından iskelet anomalileri değerlendirilemedi.

Fraser sendromunda birçok genital sistem anomalisi olabilmektedir (Tablo 2). Olguların %49'unda ambigü genitalya bulunmaktadır (11). Kızlarda klitoromegali, bikornat uterus, uterus agenezisi, vaginal agenezis/atrezi/aplazi/imperfore vagina, hidrometrokolpos, labialarda yapışıklık, rektovaginal yada perianal fistül, erkeklerde ise kriptorşitizm, mikropenis, fimozis, hipospadias ve skrotal hipoplazi görülür (8).

Hidrometrokolpos, serviks ve uterusun hemorajik olmayan bir sıvı ile distansiyonudur. Bu distansiyon sonucunda serviks ve uterus vagen ile birleşerek tek bir boşluk halini alır. İki tipi vardır. Üriner tip, ürogenital/kloakal anomaliler sonucunda, sekretuar tip ise, vaginal orifisin obstrüksiyonu ve endoservikal glandların sekresyonundaki artış sonucunda meydana gelir (12). Olgumuzda saptanan hidrometrokolpos, vaginal orifis obstrüksiyonu sonucu oluşan sekretuar tipe uymaktadır.

Renal agenezisi, olguların %37'sinde görülür (4,11). Slavotinek ve Tift (8), 27 olguda bilateral, 26 olguda ise unilateral renal agenezisi bildirmektedirler. Ayrıca 20 olguda mesane agenezisi ya da küçük mesane, 14 olguda ise

TABLO 1: FRASER SENDROMUNDA TANI KRİTERLERİ VE MEVCUT OLGUDAKİ BULGULAR

Majör Kriterler	Mevcut Olgu
Kriptoftalmus	+
Sindaktili	+
Anormal genitalya	+
Fraser sendromlu kardeş	-
Minör Kriterler	
Kulak anomalisi	+
Burun anomalisi	+
Renal agenezisi	+
Laringeal stenoz	+
Umbilikal herni	+
Akciğer hipoplazisi	+
Anal stenoz	+
Yarık damak dudak	-
Mental retardasyon	?1
İskelet anomalileri	?2

?1: Bebek yaşamadığından değerlendirilemedi

?2: İskelet anomalileri değerlendirilemedi.

(The Turkish Journal of Pathology)

displazik böbrek rapor etmektedirler. Bunlar dışında bilateral renal arter agenezisi, tek pelvik böbrek, böbrek/üreter duplikasyonu, renal kistler, hidronefroz bildirilmektedir. Mevcut olguda ise, sol böbrek ve sol üreter agenezisi ile sağ böbrekte basit kortikal kistler ve sağ üreterde belirgin dilatasyon saptandı.

Fraser sendromunda en sık rastlanan gastrointestinal anomali imperfore anüsdür. Ayrıca anal atrezi, anal stenoz ve umbilikal herni yanı sıra nadiren perianal fistül, intestinal fistül, alt abdomen duvar defekti, hiatus hernisi, hipoplazik mide, doudenal stenoz, hepatomegali ve ektopik pankreas görülür (8).

Kriptoftalmuslu bebeklerin %85'inde laringeal stenoz olduğu belirtilmektedir (13). Laringeal atrezinin, aritenoid kartilaj ve vokal yapıların anormal orta hat füzyonu ve glottisin oklüzyonu sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir (3). Fetal akciğer tarafından salınan ve akciğerlerin gelişimi için oldukça önemli olan bir sıvı salgılanmaktadır. Laringeal atrezi veya stenoz durumunda bu sıvının amnion sıvısı içine atılamaması nedeniyle akciğer gelişimi tam olmaz. Bu sıvı drenajının sağlandığı olgularda akciğer gelişimi kısmen normaldir (4). Solunum sisteminde ayrıca koanal stenoz/atrezi, subglottik stenoz, hipoplastik epiglottis, trakeal atrezi, anormal diafragma gibi anomaliler de bildirilmiştir (8). Laringeal stenozu olan olgumuzda akciğerler hipoplazik idi.

Dental anomaliler Fraser sendromunda spesifik değildir. Kemik yaşı ve dental gelişimi geridir ve konjenital olarak 2. premolar diş bulunmaz. Ağız mukozasında fibröz bantlar bulunabilir. Dental anomaliler özellikle izole kriptoftalmuslu hastalarda sık görülür (10).

Fraser sendromunun prenatal tanısı ultrasonografi ile konabilir (2). Özofagus atrezisi olanlarda polihidramnios, renal agenezisi olanlarda ise oligohidramnios görülmesi, laringeal atreziye bağlı akciğerin hiperektojen görüntüsü ve akciğer kitlesinin bu nedenle artarak atrium ve büyük venlere bası yapması sonucu asit oluşumu, tanı için önemli kriterlerdir (3,4).

Fraser sendromlu olguların çoğu hayatın ilk haftasında ölür. Yaşam süresi sahip oldukları anomalilere göre değişmektedir. On yıldan daha fazla yaşayan olgularda major kriterlerin çok az olduğu yalnızca bir kriterle sahip olduğu tesbit edilmiştir. Laringeal stenoz/atrezi, respiratu-

ar yetmezlik, obstrüktif üropati ya da bilateral renal agenezis en sık ölüm nedenleridir (8).

Sonuç olarak, kriptoftalmus, sindaktili, anormal genitaliya, Fraser sendromlu kardeş öyküsü bulgularından biri veya birkaçı bir arada olan olgularda, tanıda öncelikle Fraser sendromu düşünülmelidir. Renal agenezis, laringeal stenoz ve umbilikal herni gibi minör kriterlerin varlığı da tanıyı destekler. Mevcut olgu, literatürde bildirilen olgular ile kıyaslandığında, çok sayıda majör ve minör tanı kriterlerine sahip olması ile öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fraser GR. "our genetical load": review of some aspects of genetical variation. *Ann Hum Genet* 1962; 25: 387-415.
2. Berg C, Geipel A, Germer U, Pertersen-Hansen A, Koch-Dörfler. Prenatal detection of Fraser syndrome without cryptophthalmos: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 76-80.
3. Balci S, Altınok G, Özalp F, Aktaş D, Niron EA, Önel 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: 856-858.
4. Fryns JP, van Schoubroeck D, Vandenberghe K, Nagel H, Klerckx P. Diagnostic echographic finding in cryptophthalmos syndrome (Fraser syndrome). *Prenat Diagn* 1997; 17: 582-584.
5. Rousseau T, Laurent N, Thauvin Robinet C, Lionnais S, Durand C, Faivre L, Sagot P. Prenatal diagnosis and intrafamilial clinical heterogeneity of Fraser syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22: 692-696.
6. Lurie IW, Cherstvoy EP. Renal agenesis as a diagnostic feature of the cryptophthalmos-syndactyly syndrome. *Clin Genet* 1984; 25: 528-532.
7. 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.
8. Slavotinek AM, Tift CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Gen* 2002; 39: 623-633.
9. Wellesley D, Howe DT. Fetal renal anomalies and genetic syndromes. *Prenat Diagn* 2001; 21: 992-1003.
10. Pirani N, Kantaputra PN, Eiumtrakul P, Matin T, Opastirakul S, Visrutaratna P, Mevate U. Cryptophthalmos, dental and oral abnormalities and brachymesophalangy of second toes: New syndrome or Fraser syndrome. *Am J Med Gen* 2001; 98: 263-268.
11. 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.
12. Saxena R, Divan G, Long AM, Arulambalam KJ, Nicolaides KH. Fetal hydrometrocolpos. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 360-361.
13. Gorlin RJ, Cohen MM, Levan LJ. Cryptophthalmos syndrome (Fraser syndrome). *Syndromes of the head and neck. Oxford monographs on medical genetics*. No:19, 3rd Ed.. New York: Oxford university Press. 1990: 816-819.