

گزارش یک مورد سندرم فریزر و کریپتوافتالموس

دکتر نسرین خالصی*؛ فوق تخصص نوزادان، استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

دکتر فرود صالحی؛ دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

دکتر احمد محمدی پور؛ فوق تخصص جراحی اطفال، استادیار گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

خلاصه

هدف: شیوع سندرم فریزر و کریپتوافتالموس ۱۱ مورد در صد هزار تولد زنده برآورد شده است. فرم کلاسیک بیماری با کریپتوافتالموس، سین داکتیلی، آنومالی های حنجره، ادراری تناسلی، بدشکلی صورت، عدم وجود ابرو، هیپرتلوریسم، شکاف کام و لب، بینی پهن، آنوس بسته، فتق ناف، دیاستاز پوبیس، عقب ماندگی ذهنی، آنومالی های اسکلتی و قلبی توصیف می شود. وجود دو معیار اصلی و یا یک معیار اصلی همراه با ۴ معیار فرعی به تشخیص بیماری کمک می کند. در این گزارش نوزاد مبتلا به این سندرم معرفی می شود که به نظر می رسد اولین مورد معرفی شده در ایران است.

معرفی بیمار: مورد فوق یک نوزاد دختر دو روزه ای بود که با شکایت دیستانسیون شکم و عدم دفع مکنیوم و باتشخیص آنوس بسته (فیسستول رکتووستیبولار) به بخش نوزادان بیمارستان امام علی زاهدان ارجاع شد. سابقه بیماری مشابه در خانواده و بستگان وی وجود نداشت. در بررسی انجام شده کریپتوافتالموس یک طرفه سمت چپ، پائین قرار گرفتن گوش، تنگی ناریس همان سمت بدون آترزی کوان، سین داکتیلی دوطرفه اندام فوقانی (سه انگشت اول)، فیسستول رکتووستیبولار، کلیتورمگالی، آترزی کلیه چپ و مجرای شریانی باز یافت شد. بیمار تحت عمل جراحی ترمیمی ناحیه آنال قرار گرفت و برای سایر اعمال جراحی ترمیمی به متخصصین مربوطه ارجاع شد.

نتیجه گیری: هرچند سندرم فریزر سندرم نادری است ولی در نوزادان متولد شده با آنومالی های سر و صورت به ویژه کریپتوافتالموس باید به فکر این سندرم بود.

*مسئول مقاله، آدرس:

زاهدان، بیمارستان علی ابن ابیطالب،
بخش کودکانE-mail:
nasrinkhalessi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۹/۱۷

تاریخ بازنگری: ۸۵/۳/۱۱

تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۳۱

واژه های کلیدی: سندرم فریزر، کریپتوافتالموس، آترزی آنوس، سین داکتیلی، آترزی کلیه

مقدمه

معیار فرعی (آنومالی گوش و بینی شامل کلوبوم و تغییر شکل ناریس ها و شکاف اوروفاسیال، عقب ماندگی ذهنی، آنوس بسته و استنوز آنال) تشخیص بیماری را قطعی می سازد. وجود کریپتوافتالموس جزء لاینفک این سندرم بشمار می رود. بیشتر موارد بیماری در دختران گزارش شده است [۳، ۴، ۵]. درمان محدود به اقدامات اصلاحی جراحی و توانبخشی خواهد بود. گزارش حاضر معرفی یک مورد از این سندرم است که براساس بررسی منابع به نظر می رسد اولین مورد معرفی شده در ایران باشد.

گزارش بیمار

بیمار نوزاد دختر دو روزه اهل زابل بود که حاصل بارداری ترم و زایمان واژینال، بود. که در آبان ماه سال ۱۳۸۴ با

سندرم فریزر اختلال ارثی اتوزومال مغلوب همراه با آنومالی های متعدد و درصد شیوع آن ۱۱ مورد در یکصد هزار نفر است [۱، ۲]. اولین مورد بیماری توسط پلینی وزه ندر در سال ۱۸۷۲ گزارش و به افتخار جرج فریزر به این نام شناخته شد [۲]. فرم کلاسیک این سندرم با کریپتوافتالموس، سین داکتیلی، آنومالی های حنجره، ادراری تناسلی، بدشکلی صورت، عدم وجود ابرو و هیپرتلوریسم، شکاف کام و لب، بینی پهن، آنوس بسته، هرنی ناف، دیاستاز پوبیس، عقب ماندگی ذهنی و آنومالی های اسکلتی و قلبی توصیف می شود [۳، ۴، ۵].

وجود دو معیار اصلی (کریپتوافتالموس یک یا دوطرفه، آنومالی ژنیتال و آترزی کلیه) یا یک معیار اصلی همراه با ۴

کریپتوافتالموس نخستین بارتوسط پلینی دریک خانواده با سه فرزند با وجود پرده روی چشمان توصیف شد [۱]. چند سال بعد گزارشی از کریپتوافتالموس همراه با آنومالی‌های متعدد دیگر توسط زهندز داده شد در نهایت و به افتخار جرج فریزر به این نام شناخته شد [۱]. تاکنون بیش از ۲۰۰ مورد از این سندرم گزارش شده است [۲]. کرایتریای تشخیص درفرم ایزوله کریپتوافتالموس یا همراه سایر مالفورماسیون‌ها و سندرم فریزر اولین بار توسط توماس با مطالعه ۱۲۴ مورد در سال ۱۹۸۶ گذاشته شد [۲]. از ۱۱۷ مورد بیماری گزارش شده تاکنون تعداد (۴۸/۷٪) ۵۷ مورد دختر و (۴۶/۲٪) ۵۴ مورد پسر و (۵/۱٪) مورد دو جنسی بوده‌اند [۴، ۵].

شایعترین آنومالی اندامی این بیماران سین داکتیلی است که در ۶۱٪ موارد گزارش شده است و به‌صورت مجزا در اندام فوقانی یا تحتانی و یا هر دو دیده می‌شود که در بیمار ما در اندام فوقانی چپ سین داکتیلی مشهود بود (تصویر ۳) [۲].

در نوزادان مونث کلیتورمگالی شایع‌ترین آنومالی ژنیتالیا بشمار می‌رود که ۳۶/۸٪ موارد را در برمی‌گیرد و در این بیمار نیز دیده شد (تصویر ۱). سایر موارد همراه شامل رحم دوشاخه، هیپوپلازی رحم، آژنزی واژن و در جنس مذکر کریپتورکیدیسیم و میکروپنیس، فیموزیس و هیپودیسپادیازیس است [۲، ۳].

آنومالی مغزی همراه دراین بیماران از هیدروسفالی، آنسفالوسل، هیپوپلازی مخچه‌ای، تا هولوپروزونسفالی و لکومالاسی دوربطنی متغیر است [۶، ۷]. کریپتوافتالموس در ۱۰۳ مورد (۸۸٪) از ۱۱۷ بیمار گزارش شده که فرم دوطرفه ۶۲ مورد (۵۲٪) و یک‌طرفه ۳۲ مورد (۲۷/۴٪) را شامل می‌شود. وجود کریپتوافتالموس جزء اصلی این سندرم بشمار می‌رود بدین لحاظ (۵۲٪) و یک‌طرفه ۳۲ مورد (۲۷/۴٪) را شامل می‌شود. کریپتوافتالموس جزء اصلی این سندرم بشمار می‌رود بدین لحاظ توصیه می‌شود در صورت عدم وجود این اختلال تشخیص این

شکایت دیستانسیون شکم و عدم دفع مکنونیوم و استفراغ‌های صفراوی و با تشخیص آنوس بسته (فیستول رکتووستیبولار) به بخش نوزادان بیمارستان علی ابن ابیطالب زاهدان ارجاع شد. دربدو مراجعه دیستانسیون واضح شکم و آنوس بسته قابل مشاهده بودو در معاینه فیزیکی وزن ۲/۲ کیلوگرم و قد ۴۸ سانتیمتر، دورسر ۳۲ سانتیمتر و رفلکس‌های نوزادی کاهش یافته داشت. سابقه فامیلی بیماری مشابه یافت نشد یافته‌های معاینه بالینی عبارت بودند از: کریپتوافتالموس یک طرفه سمت چپ، فقدان مژه و ابرو، گوش پائین قرارگرفته، تنگی ناریس همان سمت بدون آترزی کوان، سین داکتیلی دو طرفه اندام فوقانی (سه انگشت اول)، فیستول رکتووستیبولار و کلیتورمگالی (تصاویر ۱ تا ۳).

در بررسی آزمایشگاهی فرمول شمارش خون و الکترولیت-های سرم طبیعی بود. PT و PTT بیمار به ترتیب ۲۱ و ۵۶ ثانیه بود. و اوره بیمار یک نوبت ۶۵ و یک نوبت ۲۷ و کراتینین بیمار ۲/۱ و ۱ بود که بعد از دریافت پلاسمای تازه اختلالات انعقادی اصلاح گردید. درسونوگرافی شکم انجام شده آژنزی کلیه چپ گزارش شد.

در بررسی‌های دیگر رادیوگرافی قفسه صدری طبیعی گزارش شد و در سونوگرافی انجام شده سایز و اکوی کبد و کیسه صفرا، طحال و کلیه راست طبیعی بود ولی آژنزی کلیه چپ گزارش شد. اکوکاردیوگرافی نیز مجرای شریانی باز را نشان داد. وزیکوسیستواورگرافی و اسکن DTPA نیز یافته‌های سونوگرافی بدون هیدرونفروز را تایید کرد. ام‌ا، ای مغزی بیمار نکته پاتولوژیکی نداشت. در مشاوره چشم پزشکی پیشنهاد به بازکردن فیسور پالپیرال بعد از تثبیت وضعیت بیمار گردید که علاوه بر درمان آنتی‌بیوتیکی جهت نوزاد درابتدا کلستومی و بعد از آن در هفته سوم تولد تحت عمل پالپلورافی قرار گرفت.

بحث

در این بیمار دو معیار اصلی کریپتوافتالموس یک‌طرفه سمت چپ و آژنزی کلیه بود و پنج معیار فرعی شامل گوش پائین قرارگرفته، تنگی ناریس سمت چپ، سین داکتیلی یک‌طرفه اندام فوقانی، فیستول رکتووستیبولار و کلیتورمگالی یافت شد که تایید کننده سندرم فریزر بود.



تصویر ۱- کلیتورمگالی در بیمار مبتلا به سندرم فریزر



تصویر ۳- سین داکتیلی در اندام فوقانی چپ در بیمار مبتلا به سندرم فریزر

اول تولد در این بیماران به دلیل استنوز حنجره و یا آترزی‌های سیستم تنفسی و آترزی دوطرفه کلیوی اتفاق می‌افتد و اصولاً بیماران با مالفورماسیون‌های مازور به ۱۰ سالگی نمی‌رسند [۷، ۹]. از اولین تشخیص‌های افتراقی در این بیماران می‌توان به سندرم باردت بیدل که در همراه با سین‌داکتیلی و آنوس بسته و هیرشپرونک و آنومالی قلبی و مالفورماسیون ادراری و تناسلی است و بیماری MURCS، Rokitansky malformatin و Nager acrofacial dysostosis را می‌توان نام برد [۱۰، ۱۱]. وجود یافته‌های مشترک در این بیماران زمینه مشترک ژنتیکی را مطرح می‌نماید [۱۱، ۱۲].

بعد از تشخیص بیماری گرفتن سابقه فامیلی و انجام کاریوتایپ و تعیین جنسیت حائز اهمیت می‌باشد و درمان شامل اقدامات جراحی، بسته به نوع آنومالی موجود و شدت درگیری از پیوند تا ترمیم متفاوت بوده و همچنین توانبخشی همیشه باید مدنظر باشد [۱۲].

نتیجه‌گیری

هرچند سندرم فریزر سندرم نادری است ولی در نوزادان متولد شده با آنومالی‌های سر و صورت به ویژه کریپتوفاکالموس باید به فکر این سندرم بود و در صورت تشخیص آن با توجه به نحوه توارث آن (اتوزومال مغلوب) مشاوره ژنتیک جهت بارداری‌های بعدی انجام شود.

سیاسگزاری

از آقای نجاری و خانم حاکمی که در تهیه عکس‌ها و تدوین مقاله همکاری نمودند قدردانی می‌گردد.



تصویر ۲- کریپتوفاکالموس و عدم وجود ابرو و گوش پائین قرار گرفته در بیمار مبتلا به سندرم فریزر

سندرم با احتیاط گذاشته شود. درگیری چشمی در این بیماران به صورت آتروفی و هیپوپلازی عصب اپتیک و ندرتا کدورت قرنیه و اسکلوژ آن به همراه میکروفتالمی، آنوفتالمی، میکروکوره‌آ و فقدان ابرو و مژه در ۳۴ مورد از بیماران (۲۹/۱٪) دیده شد که در بیمار ما بجز عدم وجود ابرو آنومالی‌های فوق مشاهده نشد (تصویر ۲) [۶، ۷، ۸].

آنومالی قلبی این بیماران شامل ایشنتاین، کوآرکتاسیون آئورت، قلب چپ هیپوپلاستیک، دکستروکاردی، مجرای شریانی باز، ترانکوس، جابجائی شریان‌های بزرگ ASD و VSD متغیر است که در بیمار ما در اکوکاردیوگرافی PDA گزارش شد [۷، ۸، ۹]. گوش پائین قرار گرفته در ۵۳/۸٪ و کوچکی آن در ۱۶/۲٪ موارد در همراهی با آنومالی بینی و سوراخ آن و فرورفتگی پل بینی نیز ذکر گردیده است (تصویر ۳) [۱۰].

شایع‌ترین آنومالی معده، روده این بیماران آنوس بسته ۱۲٪ بوده و آترزی یا استنوز در ۷/۷٪ موارد وجود دارد ولی تا به حال فیستول رکتوسیتیولار گزارش نشده است که بیمار معرفی شده اولین مورد بیماری با این آنومالی است [۱۰].

آترزی دوطرفه کلیه با یا بدون رحم در ۲۳٪ موارد و فرم یک‌طرفه آن در ۲۲٪ موارد دیده می‌شود. در بیمار ما آترزی از نوع یک‌طرفه بود. جهش مختلف ژن WI1 در سندرم فریزر نشان داده شده است [۱۰، ۱۳]. از سایر آنومالی‌ها می‌توان به فقدان تیموس و تاخیر تکامل به‌ویژه گفتاری و حرکتی و هیپوتونی و هیپرتلوریسم و میکروگنآسی نیز اشاره کرد. پارامترهای رشدی به‌ویژه در دوران جنینی عمدتاً طبیعی باقی مانده ولی مواردی از ماکرو یا میکروسفالی و یا کوتاهی قد و کاهش هورمون رشد نیز دیده شده است [۱۰].

پیش‌آگهی در این بیماری بسته به نوع و تعداد آنومالی‌های موجود متغیر است به‌طوری‌که اکثر موارد علت مرگ در هفته

Fraser syndrome and cryptophthalmos; a case report

N Khalesi*; MD, Neonatologist, Associate Professor of Pediatrics, Zahedan University of Medical Sciences

F Salehi; MD, Resident in Pediatrics, Zahedan University of Medical Sciences

A Mohamadi poor; MD, Pediatric Surgeon, Assistant Professor of Surgery, Zahedan University of Medical Sciences

***Correspondence author,**
Address: Department of Pediatrics,
Ali-ebne- Abitaleb Hospital,
Zahedan, IR Iran
E-mail: nasrinkhalessi@yahoo.com

Received: 8/11/05
Revised: 1/6/06
Accepted: 22/8/06

Abstract

Objective: Fraser syndrome is characterised by cryptophthalmos, cutaneous syndactyly, malformations of the larynx and genitourinary tract, craniofacial dysmorphism, orofacial clefting, mental retardation, and musculoskeletal anomalies. The prevalence of FS was previously estimated to be approximately 11 cases in 100.000 live births. The inheritance is autosomal recessive. This is the first report of this syndrome in Iran.

Case presentation: We present a 2 days old girl neonate with the chief complaint of unilateral cryptophthalmos (left side) and Fraser syndrome. The main symptoms and signs of this patient were low set ears, abdominal distention and vomiting, naris closure, upper extremity, syndactyly and rectovestibular fistula. Sonography and echocardiography was done and a single right kidney in right upper quadrant and patent ductus arteriosus (PDA) were detected. The patient was operated with under total corrected anoplasty and was discharged with a good general condition.

Conclusion: Fraser syndrome is a rare syndrome, but it must be suggested in craniofacial malformation especially cryptophthalmos.

Key Words: Fraser syndrome, Cryptophthalmos, Kidney agenesis, Syndactyly, Anus atresia

REFERENCES

1. Fraser GR. Our genetical load: a review of some aspect of genetical variation. *Ann Hum Genet.* 1962; 25: 387-41
2. Thomas IT, Frias JL, Felix V, et al. Isolated and syndromic cryptophthalmos. *Am J Med Genet.* 1986; 25(1): 85-98.
3. Martinez-Frias ML, Bermejo Sanchez E, Felix V, et al. Fraser syndrome: frequency in our environment and clinical-epidemiological aspects of a consecutive series of cases. *An Esp Pediatr.* 1998; 48(6): 634-8.
4. Pe'er J, BenEzra D, Sela M, et al. Cryptophthalmos syndrome; Clinical and histopathological findings. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1987; 8(3): 177-82.
5. Bialer MG, Wilson WG. Syndromic cryptophthalmos. *Am J Med Genet.* 1988; 30(3): 835-7.
6. Feldman E, Shalev E, Weiner E, et al. Microphthalmia- prenatal ultrasonic diagnosis: a case report. *Prenat Diag.* 1985; 5(3): 205-7.

7. Gündüz K, Günalp I. Congenital symblepharon (abortive cryptophthalmos) associated with meningoencephalocele. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1997; 13(2): 139-41.
8. Riazuddin S, Castelein CM, Ahmed ZM, et al. Dominant modifier DFNM1 suppresses recessive deafness DFNB26. *Nat Genet*. 2000; 26(4): 431-4.
9. Mena W, Krassikoff N, Philips JB III. Fused eyelids, airway anomalies, ovarian cysts, and digital abnormalities in siblings: a new autosomal recessive syndrome or a variant of Fraser syndrome? *Am J Med Genet*. 1991; 40(3): 377-82.
10. Gattuso J, Patton MA, Baaraitser M. The clinical spectrum of Fraser syndrome: report of three new case and review. *J Med Genet*. 1987; 24(9): 549-55.
11. Mortimer G, Mc Ewan Hp, Yates JR. Fraser syndrome persentagus monozygotic twins with bilateral renal agenesis. *J Med Genet*. 1987; 22(1): 76-8.
12. Sarman G, Speer ME, Rudolph AJ. Fraser syndrome (cryptophthalmos [hidden eye] Syndactyly). *J Perinatol*. 1995; 15(6): 503-6.
13. Krause PJ. Inter sex. In: Beherman RE, Klingsman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Saunders. 2004 Pp: 1940-1.