

CASE REPORT

A report of Fraser Syndrome in Iran and Unnecessary Visual Intervention

Leyla Rezae¹,
Mehdi Moradinazar²,
Abbas Aghaei³

¹ Assistant Professor, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
² PhD Student in Epidemiology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
³ MSc in Epidemiology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received September 16, 2013 ; Accepted January 18, 2013)

Abstract

Fraser syndrome is an autosomal recessive inherited disorder with multiple anomalies that have always been seen with cryptophthalmos. In this study, a 14-year girl with cryptophthalmos, syndactyly of the upper and lower limbs finger, cardiac and urogenital abnormalities referred to ophthalmology department of Kermanshah's Imam Khomeini Hospital in 2011. There was no visual organized globe in ocular ultrasound examination. Separation of the lens of the anterior and posterior segments was not visible. On both sides of a large cystic space was seen anterolateral globe. Although we did the ultrasound, there was no visual potential, but the patient at the time of the photo flash light response suggests that there is some degree of health of the visual pathway, but these symptoms alone cannot be the reason for the surgery. Therefore, we recommend preoperative ultrasonography and if the confirmation of visual potential and organized globe, lid opening can be done to prevent suffering and unnecessary further surgery.

Keywords: Fraser Syndrome, cryptophthalmos, inherited disorder

J Mazand Univ Med Sci 2014; 24(Supple 1): 279-283 (Persian).

گزارش یک مورد سندروم فریزر در ایران و مداخلات بینایی غیر ضروری

لیلا رضایی^۱

مهدی مرادی نظر^۲

عباس آقائی^۳

چکیده

سندروم فریزر اختلال ارثی اتوژومال مغلوب است که با آنومالی‌های متعدد همراه می‌باشد و معمولاً با کریپتوافتالموس دیده می‌شود. در این تحقیق دختر ۱۴ ساله با کریپتوافتالموس، سین‌داکتیلی انگشتان دست و پا به صورت دو طرفه و سابقه اختلالات قلبی اورژنیتال که در سال ۱۳۹۰ به بخش چشم پزشکی بیمارستان امام خمینی کرمانشاه مراجعه کرد. معرفی می‌شود در سونوگرافی چشم، هیچ‌گونه پتانسیل بینایی مشاهده نشد. لنز و سگمان قدامی قابل رویت و تفکیک از سگمان خلفی نبود. در هر دو طرف یک فضای کیستیک حجمی در انتروتلزال گلوب دیده می‌شد. هرچند در سونوگرافی، هیچ‌گونه پتانسیل بینایی دیده نشد، ولی بیمار در زمان تهیه عکس به نور فلاش واکنش نشان می‌داد که حکایت از وجود درجاتی از سلامت مسیر بینایی است، اما این نشانه به تنها یعنی نمی‌تواند دلیلی برای انجام جراحی روی بیمار باشد. بنابراین توصیه به انجام سونوگرافی قبل از عمل جراحی می‌شود و در صورت تائید وجود پتانسیل بینایی و گلوب ارگانیزه نسبت به باز کردن پلک اقدام گردد تا از رنجش بیشتر و انجام جراحی‌های غیر ضروری جلوگیری شود.

واژه‌های کلیدی: سندروم فریزر، کریپتوافتالموس، اختلال ارثی

مقدمه

این بیماری گزارش گردیده است. اکثر موارد بیماری در دختران دیده شده است^(۱). بروز این سندروم در ۰/۰۴۳ در ده هزار تولد زنده و ۱/۱ در ده هزار مرده‌زادی می‌باشد^(۱). معمولاً این سندروم با سونوگرافی چشم قابل تشخیص است. بعد از تولد نیز از سونوگرافی چشم جهت بررسی سیلیاری بادی، لنز و تعیین تمایز اتاق قدامی استفاده می‌شود گرچه تشخیص قطعی با یافته‌های هیستوتولوژی انجام می‌شود^(۲,۳). در چند بیمار با کریپتوافتالموس کامل جراحی‌های یک یا چند مرحله‌ای بازسازی پلک و فورنیکس با هدف بهبود زیبایی انجام شده است اما به دلیل عدم تمایز قرنیه، لنز و اتاق قدامی و

سندروم فریزر اختلال ارثی اتوژومال مغلوب است که با آنومالی‌های متعدد همراه است. وجود دو معیار اصلی (کریپتوافتالموس یک یا دو طرفه، آنومالی ژنیتال، سین‌داکتیلی و وجود خواهر و برادر مبتلا) یا یک معیار اصلی همراه با حداقل چهار معیار فرعی (آنومالی گوش، بینی، حنجره، شکاف اوروفاسیال، عقب ماندگی ذهنی، هرنی نافی و آذنی کلیه) برای تشخیص بیماری کافی است^(۴-۶). معمولاً وجود کریپتوافتالموس جزء اصلی این سندروم است اما یافته ثابت سندروم نمی‌باشد^(۶,۷). از سال ۱۸۷۲ که اولین بار بیماری توسط پلپی و زهندر گزارش شد تاکنون حدود ۲۰۰ مورد از

E-mail: aqaei.a@gmail.com

مؤلف مسئول: عباس آقائی- کرمانشاه: دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی

۱. استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲. دانشجوی دکترا اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳. کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۲۵ تاریخ ارجاع چهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۱۰/۲۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۸/۳۰



تصویر شماره ۱: سونوگرافی چشم برای تعیین وضعیت پتانسیل بینایی



تصویر شماره ۲: بیمار بعد از عمل جراحی پلک

هر چند بیمار کرپتوافتالموس کامل داشت و فاقد هر گونه پتانسیل بینایی بود ولی در هنگام تهیه عکس مشاهده شد که بیمار مورد مطالعه به نور واکنش می دهد.

بحث

فرم کلاسیک سندرم فریزر با وجود دو معیار اصلی (کرپتوافتالموس، آنومالی ژنیتال، سین داکتیلی و وجود خواهر و برادر مبتلا) یا یک معیار اصلی همراه با حداقل چهار معیار فرعی (آنومالی گوش، بینی، حنجره،

پیچیده بودن جراحی و عوارض احتمالی آن، این نوع جراحی نامناسب تشخیص داده شده است (۹-۱۲). گزارش حاضر معرفی یک مورد سندرم فریزر کامل در دختر ۱۴ ساله در غرب ایران می باشد، که به نظر می رسد سومین مورد گزارش شده از این بیماری در ایران باشد (۱۳، ۱۴).

معرفی بیمار

بیمار دختر ۱۴ ساله با کرپتوافتالموس کامل دو طرفه، فقدان کامل ابرو و مژه و شیار پلکی، سین داکتیلی انگشتان دست و پا به صورت دو طرفه، اختلالات اوروژنیتال (آڑنی یک طرفه کلیه) در سال ۱۳۹۰ به بخش چشم پزشکی بیمارستان امام خمینی کرمانشاه مراجعه کرد. بیمار مورد بررسی در پنج سالگی تحت جراحی باز کردن سین داکتیلی انگشتان دست به منظور اقدامات توانبخشی قرار گرفته بود. هم چنین سابقه مشکلات قلبی و جراحی ASD را در کودکی ذکر می کرد. در سال ۱۳۹۰ بیمار مورد بررسی در بیمارستان امام خمینی کرمانشاه تحت سونوگرافی چشم قرار گرفت. اما هیچ گونه پتانسیل بینایی مشاهده نگردید. قطر قدامی خلفی گلوب راست ۱۸ میلی متر و گلوب چپ ۲۲ میلی متر و قطر عرضی هر دو حدود ۲۲/۵ میلی متر و در هر دو طرف گلوب به صورت حفره دیده می شد. لنز و سگمان قدامی قابل رویت و تفکیک از سگمان خلفی نبود. در هر دو طرف یک فضای کیستیک حجمی در انترولترال گلوب دیده می شود که با یک پرده نازک جدا شده بود که شاید مربوط به غده اشکی باشد (تصویر شماره ۱).

چشم چپ بیمار در ۱۲ سالگی در مرکز دیگری تحت جراحی باز کردن پلک قرار گرفته بود اما به دلیل اتصالات شدید گلوب به پلک، قرنیه کدر و کراتینیزه و گلوب دیس ارگانیزه مجدداً پلک ها بسته شده بودند و پس از آن اقدام بیشتری جهت بازسازی پلک و فورونیکس و مسایل زیبایی انجام نشده بود (تصویر شماره ۲).

گزارش نیز آژنزوی یک طرفه کلیه وجود داشت^(۱). در مطالعه دیگری آژنزوی کلیه در ۴۵/۳ درصد موارد گزارش شده است^(۶).

آنومالی معده و روده در این افراد بسیار شایع است به گونه‌ای که در ۱۲ درصد آنسوس بسته و در ۷/۷ درصد موارد آترزی یا استنوز آنسوس وجود دارد^(۱۷). علاوه بر این آنومالی‌های ذکر شد. آنومالی‌های گفتاری، شنیداری و حرکتی نیز معمولاً دیده می‌شود این آنومالی‌ها سبب فوت اکثر بیماران مبتلا به سندرم فریزر در هفته اول به دلایلی از جمله آترزی‌های سیستم تنفسی، استنوز حنجره و یا آژنزوی دوطرفه کلیوی می‌شود^(۶). به ندرت احتمال دارد این بیماران به سن بالای ۱۰ سال برسند این در حالی است که بیمار مورد گزارش ما ۱۴ سال دارد. این سندرم همچنین علت ۲۵ درصد موارد مرده‌زایی (stillbirth) گزارش شده است به طوری که حتی ذکر شده است در موارد مرده‌زایی حتماً این سندرم مذکور باشد^(۱۹).

در بحث ژنتیک Consanguinity در ۲۴-۱۵ درصد موارد گزارش شده است و توارث اتوزوممال مغلوب آشکار است^(۶). در کاریوتیپ روتین، اختلال کروموزومی مشهود نیست ضمن این که مطالعات مولکولی زیادی در دسترس نیست پاتوژن سندرم فریزر مربوط به نقص مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوز) یا نقص متابولیسم رتینوییدها است^(۱۸) که برای تداخلات مزانشیمی-ابی تلیومی لازم برای فرایندهای مورفوژنیک طبیعی لازم است^(۲۰).

مهم‌ترین دلیل ما برای گزارش نمودن این بیمار پاسخ بیمار به نور در نبود پتانسیل بینایی است هر چند در سونوگرافی هیچ گونه پتانسیل بینایی دیده نشد و متخصصین قبلی بعد از تأیید نبود قدرت بینایی دوباره اقدام به بخيه نمودن پلک نمودند، ولی بیمار در زمان تهیه عکس به نور فلش واکنش نشان می‌داد که حکایت از وجود درجاتی از سلامتی مسیر بینایی است اما این یافته به تنهایی نمی‌تواند دلیلی برای انجام جراحی روی

شکاف اوروفاسیال، عقب ماندگی ذهنی، هرنی نافی و آژنزوی کلیه) تشخیص داده می‌شود^(۱).

کریپتوفالموس به عنوان یک معیار اصلی در ۸۸ تا ۹۹ درصد موارد گزارش شده است. فرم یک‌طرفه در ۲۷/۴ درصد و فرم دوطرفه در ۶۲ درصد موارد دیده شده است. سایر موارد در گیری چشمی به صورت آتروفی و هیپوپلازی عصب اپتیک، کدورت قرنیه، اسکلروز قرنیه، میکروفالتالمی، آنوفالتالمی، میکروکورنیه، فقدان ابرو و مژه در ۲۹/۱ درصد موارد دیده می‌شود^(۱۵-۱۷،۶،۱). سین داکتیلی شایع‌ترین آنومالی اندامی است که در ۵۴/۵ تا ۶۱ درصد موارد دیده شده است^(۱۷).

آنومالی ژنیتالیا از جمله کلیتورمگالی در ۳۶/۸ درصد موارد دیده می‌شود و سایر موارد شامل رحم دو شاخه، هیپوپلازی رحم، آتروفی واژن و در جنس مذکور کریپورکیدیسم، میکروبینس، فیموزیس و هیپوسپادیازیس است^(۱،۶).

این بیماری را به چندین دلیل گزارش شده است. این سندرم در ایران بسیار نادر است به طوری که طبق منابع موجود این مورد سومین مورد گزارش شده در ایران است^(۱۴،۱۳). ازسوی دیگر این سندرم با آنومالی‌های زیادی از جمله آنومالی قلبی همراه است که تشخیص به موقع آن الزاماً است اختلالات قلبی این بیماران معمولاً به صورت کوارکتاسیون آثورت، ابشتاین، قلب چپ هیپوپلاستیک، مجرای شریانی بازو دکستروکارדי، ترانکوس، جابجایی شریان‌های بزرگ، ASD و VSD دیده می‌شود^(۱۸،۱۹). بیمار مورد بررسی ما نیز سابقه جراحی ASD را ذکر می‌کند.

آنومالی مغزی‌های این بیماران متغیر است و ممکن است به صورت هیدروسفالی، آنسفالوس، هیپوپلازی مخچه‌ای، تا‌هولوپروزونسفالی و لکومالاسی دور بطنی و جیروس مغزی غیرطبیعی دیده شود^(۶،۱۵،۱۶).

آنومالی کلیه شامل آژنزوی دوطرفه کلیه با یا بدون رحم است که در ۲۳ درصد موارد و فرم یک‌طرفه آن در ۲۲ درصد موارد دیده می‌شود. در بیمار مورد

وجود دارد و اکثر روش‌های جراحی پیش آگهی خوبی ندارند(۱۳).

هرچند سندرم فریزر بسیار نادر است ولی با توجه به این که سندرم فریزر اختلال ارثی اتوزومال مغلوب همراه با آنومالی‌های متعدد می‌باشد، توصیه می‌گردد هماناوهای با نوزاد مبتلا به آنومالی سر و صورت به خصوص کریپتوفالموس، برای بارداری‌های بعدی حتماً تحت کنترل سونوگرافی قرار گیرد و با مشاوره ژنتیک اقدام به بارداری نمایند.

سپاسگزاری

از همکاری مسئولین محترم مرکز اورژانس بیمارستان چشم پزشکی امام خمینی کرمانشاه و سرکار خانم شهلا رضایی که در ویرایش این مقاله ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- Thomas IT, Frias JL, Felix V, Sanchez de Leon L, Hernandez RA, Jonen MC. Isolated and syndromic cryptophthalmos. Am J Med Genet 1986; 25: 85-90.
- Narang M, Kumar M, Shah D. Fraser-cryptophthalmos syndrome with colonic atresia. Indian J Pediatr 2008; 75: 189-191.
- Pe'er J, BenEzra D, Sela M, Hemo I. Cryptophthalmos syndrome; Clinical and histopathological findings. Ophthalmic Paediatr Genet 1987; 8(3): 177-182.
- Bialer MG, Wilson WG. Syndromic cryptophthalmos. Am J Med Genet 1988; 30(3): 835-837.
- Ramsing M, Rehder H, Holzgreve W, Meinecke P, Lenz W. Fraser syndrome (cryptophthalmos with syndactyly) in the fetus and newborn. Clin Genet 1990; 37: 84-96.
- Slavotinek AM, Tifft CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. J Med Genet 2002; 39(9): 623-633.
- Schauer GM, Dunn LK, Godmilow C, Eagle RC Jr, Knisely AS. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome at 18.5 weeks gestation, with autopsy findings at 19 weeks. Am J Med Genet 1990; 37: 583-591.
- Vijayaraghavan SB, Suma N, Lata S, Kamakshi K. Prenatal sonographic appearance of cryptophthalmos in Fraser syndrome. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2005; 25(6): 629-630.
- Saleh GM, Hussain B, Verity DH, Collin JR. A surgical strategy for the correction of Fraser syndrome cryptophthalmos. Ophthalmology 2009; 116(9): 1707-1712.
- Sullivan TJ, Clarke MP, Rootman DS, Pashby RC. Eyelid and fornix reconstruction

بیمار باشد در انگلستان در سال ۱۹۹۰ یک نوزاد مبتلا به سندرم فریزر با کریپتوفالموس کامل دو طرفه گزارش شد که علی‌رغم ثبت ERG, Flash VEP و عالیم فانکشنال بودن مسیر بینایی در سطح رتین و بعد از رتین اما با توجه به عالیم آناتومی و سونوگرافی و به دلیل عوارض احتمالی، جراحی reconstruction پلک و پالپرال فیشر نامناسب تشخیص داده شد(۱۲). در صورت تأیید وجود پتانسیل بینایی و گلوپ ارگانیزه با روش‌های مطمئن می‌توان نسبت به باز کردن پلک اقدام کرد تا از رنجش بیش تر و انجام جراحی‌های غیرضروری جلوگیری شود.

گرچه برای موارد کلوبوم و کریپتوفالموس ناکامل، آزادسازی چسبندگی قرنیه، موکوس ممبران گرافت، ایجاد فورنیکس، بازسازی پلک بالا و پایین با فلپ‌های لوکال پوست/ عضله مثل Mustard eyelid switch flap به کار رفته است(۱۱-۹). اما معمولاً آمبیلوپی عمیق

- in bilateral abortive cryptophthalmos (Fraser syndrome). Aust N Z J Ophthalmol 1992; 20(1): 51-56.
11. Dibben K, Rabinowitz YS, Shorr N, Graham JM Jr. Surgical correction of incomplete cryptophthalmos in Fraser syndrome. Am J Ophthalmol 1997; 124(1): 107-109.
 12. Hing S, Wilson-Holt N, Kriss A, Flüeler U, Taylor D. Complete cryptophthalmos: case report with normal flash-VEP and ERG. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1990; 27(3): 133-135.
 13. Khalesi N, Salehi F, Mohamadi-poor A. Fraser syndrome and cryptophthalmos; a case report. Iran J Ped 2006; 16(3): 349-353.
 14. Khoury E, Golalipour MJ, Haidary K, Adibi B. Fraser or cryptophthalmos syndrome: A case report. Arch Iranian Med 2004; 7(6): 307-309.
 15. Feldman E, Shalev E, Weiner E, Cohen H, Zuckerman H. Microphthalmia-prenatal ultrasonic diagnosis: a case report. Prenat Diag 1985; 5(3): 205-207.
 16. Gündüz K, Günalp I. Congenital symblepharon (abortive cryptophthalmos) associated with meningoencephalocele. Ophthal Plast Reconstr Surg 1997; 13(2): 139-141.
 17. Gattuso J, Patton MA, Baaraits M. The clinical spectrum of Fraser syndrome: report of three new case and review. J Med Genet 1987; 24(9): 549-555.
 18. Hambire SD, Bhavsar PP, Meenakshi B, Jayakar AV. Fraser-cryptophthalmos syndrome with cardiovascular malformations: A rare case. Indian Pediatr 2003; 40: 888-890
 19. Mahadevan B, Bhat BV, Sastri AT, Rao S, Kusre G. Fraser syndrome with unusual features. A case report. J Anat Soc India 2002; 51(1): 59-60.
 20. Kiyozumi D, Sugimoto N, Sekiguchi K. Breakdown of the reciprocal stabilization of the QBRICK/Frem1, Fras1 and Frem2 at the basement membrane provokes Fraser syndrome like defects. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(32): 11981-11986.