

**Н.О. Брюханова<sup>1</sup>, Т.И. Мещерякова<sup>1</sup>, С.С. Жилина<sup>1</sup>,  
Р.А. Зинченко<sup>2</sup>, Е.Е. Сидоренко<sup>1</sup>, О.В. Климчук<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup> Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

## Синдром Фрейзера (описание клинического случая)

**Ключевые слова:** криптофтальм, синдром Фрейзера, пороки развития глаза, мутации в генах *FRAS1* и *FREM2*.

**Контактная информация:** Брюханова Наталья Олеговна.

E-mail: nataliabruhanova@gmail.com

© Коллектив авторов, 2014

**С**индром Фрейзера (ОМIM:#219000, *Cryptophthalmos with other malformations, FS*) – редкое заболевание, встречающееся с частотой 0,043 на 10000 новорожденных и 1,1 на 10000 мертворожденных [1]. Основные диагностические признаки синдрома Фрейзера: криптофтальм, аномалии лица, ушных раковин и гениталий [2, 3]. При синдроме Фрейзера криптофтальм может сочетаться с различными пороками развития, наиболее характерны из которых лицевые аномалии (гипертелоризм, дефекты носослезного канала, гипоплазия крыльев носа, высокое небо, низкий рост волос на латеральной поверхности лба), аномалии ушных раковин и дефекты среднего уха с различной степенью тугоухости, синдактилии, аномалии мочеполовой системы (пороки развития почек, гипоспадия, крипторхизм, атрезия влагалища) [3].

Первое описание семейного случая криптофтальма в сочетании с другими пороками развития датируется 1872 годом [4]. Авторы описывают молодую женщину с проявлениями синдрома Фрейзера, включающими криптофтальм, синдактилию, пороки половых органов, гипертелоризм, западающую переносицу, низкий рост волос на лбу, пупочную грыжу.

В 1962 году Джордж Фрейзер описал данный синдром в двух неродственных семьях. На сегодняшний день в литературе имеются сведения о 250 случаях синдрома Фрейзера [5], для которого характерен широкий клинический полиморфизм; в редких случаях – без криптофтальма [2].

По результатам эпидемиологических исследований с использованием данных *European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)*, в период с января 1990-го по декабрь 2008 года зарегистрированы 26 случаев синдрома Фрейзера среди 12 886 464 родившихся (минимальная оценка частоты – 0,20 на 100 000, или 1:495 633 новорожденных), в том числе в западной части Европы – 18 (69%), средняя частота заболевания – 1 на 230695 живорожденных, в остальной части Европы – 1 на 1091175 ( $p=0,0003$ ). Кровнородственные браки отмечены в 7 (27%) из 26 семей; родились живыми 10 (38%) детей; 14 (54%) беременностей были прерваны после пренатального выявления серьезных аномалий; 2 (8%) беременности закончились мертворождением. Из 24 случаев аномалии глаз обнаружены у 20 (83%) пациентов, синдактилия – у 14 (58%), аномалии гортани – у 5 (21%), аномалия гениталий – у 3 (13%); двусторон-

**N.O. BRYUKHANOVA, T.I. MESCHERYAKOVA, S.S. ZHILINA, R.A. ZINCHENKO, E.E. SIDORENKO, O.V. KLIMCHUK**  
**Fraser Syndrome (case report)**

**Key words:** *cryptophthalmos, Fraser syndrome, eye congenital anomaly, FRAS1 and FREM2 gene mutations.*

няя агенезия почек отмечена у 12 (50%) человек, причем у 4 (17%) из них выявлено одностороннее поражение. Особенно высокой оказалась частота аномалий аноректальной области (42%). Большинство случаев синдрома Фрейзера (85%) диагностируется пренатально в связи с наличием ассоциации агенезии почек и криптофтальма. В европейской популяции большая доля (82%) беременностей с диагностированным синдромом Фрейзера прерывается, тем самым на 2/3 снижается частота заболелания [6].

Криптофтальм (скрытый глаз) формально означает отсутствие век и глазной щели, однако его можно толковать шире – отсутствие бровей и ресниц, пороки развития глаза, особенно его переднего отдела [7]. Криптофтальм может быть односторонним, но чаще наблюдается двустороннее поражение. Существует три его формы: полная (веко полностью соединено поверх нормально сформированных глаз), неполная (веко лишь частично сливается над нормально сформированным глазом) и абортивная (веко полностью соединено, глазное яблоко не сформировано) [7]. Дефекты формирования век часто сочетаются с глазными аномалиями [8].

#### Молекулярная генетика

Точный этиопатогенез FS до конца не известен. Установлено, что болезнь вызвана мутациями генов *FRAS1* (картированного в локусе 4q21.21) и *FREM2* (13q13.3) и наследуется по аутосомно-рецессивному типу [3]. Ген *FRAS1* содержит 75 кодирующих экзонов, в гене *FREM2* их 28. Мутации в генах *FRAS1* или *FREM2* встречаются примерно в 50% случаев клинически диагностированного синдрома Фрейзера, в то время как молекулярная природа остальных случаев неизвестна. Считается, что клинические проявления FS могут быть связаны с недостаточностью запрограммированной гибели клеток или с дефектом в метаболизме ретиноидов [13]. По мнению других авторов, эти дефекты возникают из-за нарушения эпителиального-мезенхимального взаи-

модействия, необходимого для нормальных морфогенетических процессов [14].

К настоящему времени идентифицированы 26 мутаций в гене *FRAS1*, большинство из которых – мутации отрыва. Спектр мутаций включает нуклеотидные замены, мутации сайта сплайсинга, большие и мелкие дупликации и микроделеции. Кроме того, описана гетерозиготная миссенс-мутация в *FRAS1* – причина несиндромальной односторонней агенезии почек. В литературе сообщается о семье, у двоих членов которой с проявлениями синдрома Фрейзера была выявлена делеция 4q21.21 и дополнительная мутация 66 экзона *FRAS1* со сдвигом рамки считывания. Не описано ни одного случая большой делеции гена *FRAS1* [5].

#### Описание клинического случая

Мальчик родился у здоровой матери, 18 лет, от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии 1-й степени, гестоза, хронического гайморита, гриппа в третьем триместре, первых срочных родов на 38–39-й неделе. Масса тела при рождении 3160 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. С рождения у ребенка отмечали практически полное сращение век. В отделение патологии новорожденных Научно-практического центра медицинской помощи детям поступил в возрасте 1,5 мес.

*Фенотипические особенности:* криптофтальм, микрофтальм, гипертелоризм, готическое небо, дисплазия ушных раковин, гипоплазия крыльев носа, низко расположенное пупочное кольцо, гипоспадия.

*Status ophthalmicus:* Vis OD/OS = –/pr. *Certae.* OU – грубая аномалия развития придаточного аппарата глаза. Сращение век. В наружном отделе определяются остатки глазной щели длиной 1–1,5 мм с ростом ресниц по нижнему краю, с прозрачным отделяемым (слеза). Под кожей век пальпируются глазные яблоки, уменьшенные в размерах, определяется частичная их подвижность. Глубже лежащие отделы не просматриваются.

Фото. МРТ головного мозга и orbits

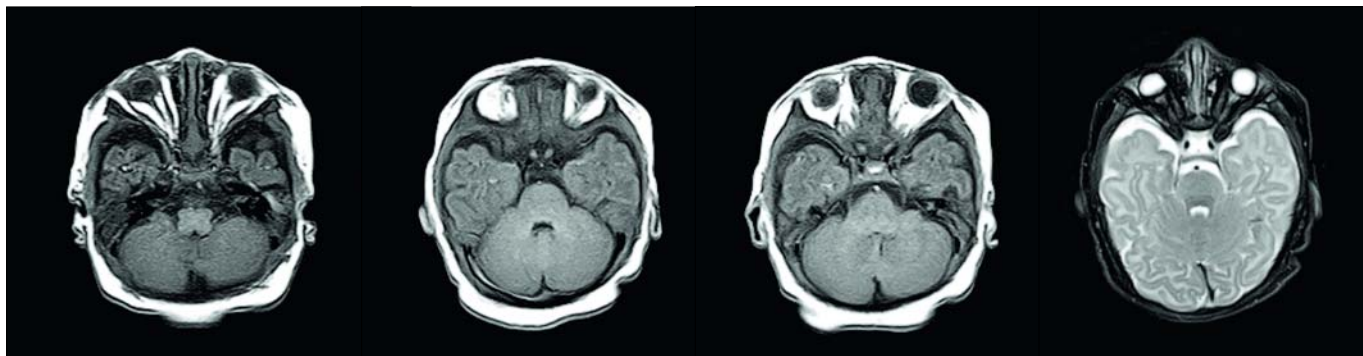


Таблица Частота отдельных признаков при синдроме Фрейзера, %					
Признак	Наличие признака у пациента	Thomas [9]	Gatusso [10]	Slavotinek [11]	Van Haelst [12]
Криптофтальм	+	85	93	88	85
Деформации носа	+	85	37	55	53
Деформации ушных раковин	+	84	44	59	75
Расщелина губы/неба		11	7	11	9
Деформации гортани		83	21	31	49
Синдактилия		79	54	62	95
Аномалии половых органов	+	60	30	40	66
Агенезия почек (одно/двусторонняя)		58/33		23/22	36/41
Умственная отсталость		81	19	5	7
Аноректальные пороки		2	6	16	32
Пороки сердца		6	6	12	10
Дефект оксификации черепа				8	12
Низко расположенное пупочное кольцо	+		6	11	29

*УЗИ глаз:* OU – стекловидное тело прозрачно, оболочки не изменены, проекция зрительного нерва одинакова с обеих сторон. Незначительная экскавация диска зрительного нерва. OD – остатки гиалиновой артерии.

*Электрофизиологическое исследование глаза:* признаки органического изменения зрительного анализатора на уровне проводящих путей и зрительного нерва постгипоксической природы OU.

*MPT головного мозга и орбит:* двустороннее органическое поражение глазных яблок. Минимально выраженная наружная региональная гидроцефалия (фото).

*ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства:* патологии не выявлено.

*Цитогенетическое исследование клеток периферической крови:* исключена хромосомная патология (46,XY, нормальный мужской кариотип).

Таким образом, на основании фенотипических особенностей, офтальмологического осмотра и результатов дополнительного обследования установлен диагноз: синдром Фрейзера. В дальнейшем ребенку проведено оперативное лечение: OS – рассечение анкилоблефарона и аллопластика конъюнктивальной полости с имплантацией протеза; OR – рассечение анкилоблефарона и аллопластика конъюнктивальной полости.

В 1986 году *Thomas и соавт.* предложили диагностические критерии для синдрома Фрейзера: четыре больших критерия – (I) криптофтальм; (II) синдактилия; (III) аномалии половых органов; (IV) признаки синдрома Фрейзера у других членов семьи, а также шесть малых критериев: (I) деформации носа, ушных раковин, гортани; (II) расщелина губы и/или неба; (III) пупочная грыжа; (IV) агенезия почек (двусторонняя или односторонняя); (V) скелетные аномалии; (VI) умственная отсталость. Диагноз FS можно установить, если выявлены по крайней мере два больших и один малый критерий или один большой и четыре малых критериев. Согласно пересмотренным диагностическим критериям, предложенным *Van Haelst и соавт.* в 2007 году, пороки развития дыхательной и мочеполовой систем были включены в большие критерии, а умственная отсталость и расщелины исключены [15]. В малые критерии включены также дефект оксификации черепа и низко расположенное пупочное кольцо. Диагноз может быть установлен, если у пациента имеются три больших критерия, или два больших и два малых, или один большой и три малых.

У нашего пациента выявлено два больших критерия – (I) криптофтальм, (III) аномалии половых органов и один малый критерий – (I) деформации носа, ушных раковин, что позволило установить диагноз синдром Фрейзера (табл).

**Дифференциальная диагностика.** Дифференциальный диагноз проводится с изолированным криптофтальмом (OMIM:123570, *Cryptophthalmos, unilateral or bilateral, isolated*) [16]. Изолированный криптофтальм может быть односторонним или двусторонним. Около 2/3 случаев возникает спорадически, 1/3 случаев связана с аутосомно-доминантным типом наследования [17, 9]. У двоих пациентов, клинически схожих с синдромом Фрейзера, у которых не найдено мутаций в гене FRAS1, был установлен диагноз *Manitoba oculotrichoanal (MOTA) syndrome*.

Синдром Фрейзера необходимо также дифференцировать от синдрома Аплефарон-макростомии [17, 18].

## ВЫВОДЫ

В большинстве случаев дети с синдромом Фрейзера погибают на первой неделе жизни, около 25% случаев – внутриутробная гибель. Наиболее частые причины смерти – врожденные пороки развития центральной нервной системы, пороки развития гортани (стеноз, атрезия), дыхательная недостаточность, почечная недостаточность или двусторонняя агенезия почек [11]. Синдром Фрейзера следует подозревать во всех случаях мертворождения с почечной агенезией [2].

На сегодняшний день медико-генетическое консультирование семей с отягощенным анамнезом – наиболее эффективный способ профилактики повторения случаев FS. В пострадавших семьях необходимо проводить пренатальную диагностику – ультразвуковое исследование плода во втором триместре беременности.

## Литература

1. *Narang M., Kumar M., Shah D.* Fraser-cryptophthalmos syndrome with colonic atresia. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 189–91.
2. *Джонс К.* Наследственные синдромы по Девиду Смиуту // Практика, 2011, 284–285.
3. *Козлова С.И., Демикова Н.С.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование (Под науч. ред. Е.К. Гинтера). Учебник. – М.: Товарищество научных изданий КМК Авторская академия, 2007, 448 с.
4. *Zehender W.* Eine Missgeburt mit Hautuberwachsenen Augen oder Kryptophthalmus. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1872, 10: 225–34.
5. *Hoefele J., Wilhelm C., Schiesser M., Mack R., Rost I., et al.* Expanding the mutation spectrum for Fraser syndrome:

Identification of a novel heterozygous deletion in FRAS1.Gene. Center for Human Genetics and Laboratory Medicine, Martinsried, Germany: 2013; 0378–1119.

6. *Barisic I., Odak L., Loane M., et al.* Fraser syndrome: Epidemiological study in a European population. Children's Hospital Zagreb, Clinical Hospital Centre Sisters of Charity, Medical School University of Zagreb, Zagreb, Croatia. *Am J Med Genet A*. 2013.
7. *Thapa R., Bhattacharya A.* Fraser syndrome with partial anomalous pulmonary venous connection. *Indian Pediatr* 2008; 45: 510–11.
8. *Mahadevan B., Bhat B.V., Sastri A.T., et al.* Fraser syndrome with unusual features: A case report. *J Anat Soc India* 2002; 51: 59–60.
9. *Thomas I.* Isolated and syndromic cryptophthalmos. *Am J Med Genet* 1986; 25: 85–98.
10. *Gattuso J.* The clinical spectrum of the Fraser syndrome: Report of three new cases and review. *J Med Genet* 1987; 24: 549–55.
11. *Slavotinek A., Tiftt C.J.* Fraser syndrome and cryptophthalmos: Review of the of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet* 2002; 39: 623–33.
12. *Van Haelst M.* Fraser syndrome: A clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 2007; 143A: 3194–203.
13. *Hambire S.D., Bhavsar P.P., Meenakshi B., Jayakar A.V.* Fraser-cryptophthalmos syndrome with cardiovascular malformations: A rare case. *Indian Pediatr* 2003; 40: 888–90.
14. *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: 11981–6.
15. *Van Haelst M.M., Scambler P.J.* Fraser syndrome Colloboration Group, Hennekam R.C. Fraser syndrome: a clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 3194–203.
16. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> Online Mendelian Inheritance in Man (дата обращения 04.04.2013).
17. *Saal H.M.* Dominant syndrome with isolated cryptophthalmos and ocular abnormalities. *Am J Med Genet* 1992, 43: 785–8.
18. *McCarthy G.T., West L.M.* Ablepharon macrostomia syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1977; 19: 659–61.