

Fryns sendromu: İki vaka takdimi

Almila Bulun¹, Zuhale Akçören², Gülsevin Kale³, Koray Boduroğlu², Lütfü Önderoğlu⁴
Gülsevin Tekinalp³, Ergül Tunçbilek³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Profesörü, ⁴Kadın Hastalıkları ve Doğum Profesörü

SUMMARY: Bulun A, Akçören Z, Kale G, Boduroğlu K, Önderoğlu L, Tekinalp G, Tunçbilek E. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Fryns syndrome: two case reports. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 135-139.

Fryns syndrome, described by Fryns et al in 1979 is an autosomal recessive syndrome which is characterized by multiple congenital anomalies. As originally described, the major diagnostic criteria included abnormal facies, small thorax with widely spaced hypoplastic nipples, distal limb and nail hypoplasia and diaphragmatic hernia with pulmonary hypoplasia. Since that time cardiovascular, gastrointestinal, genitourinary, central nervous and skeletal system anomalies have been described. Prenatal diagnosis of Fryns syndrome is possible by ultrasonography. We report two cases of Fryns syndrome, one of which was diagnosed prenatally. The diagnosis of Fryns syndrome is very important for genetic counseling.

Key words: Fryns syndrome, congenital diaphragmatic hernia, multiple congenital anomalies.

ÖZET: Fryns sendromu çok sayıda konjenital anomali ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir sendromdur. İlk tanımlandığında major tanı kriterleri anormal yüz bulguları, birbirinden uzak silik meme başları ile küçük göğüs kafesi, distal ekstremiteler ve tırnak hipoplazileri ve pulmoner hipoplazi ile beraber diyafram hernisini içeriyordu. O günden itibaren kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, santral sinir ve iskelet sistemi anomalileri tanımlandı. Fryns sendromunun prenatal tanısı ultrasonografi ile mümkün olmaktadır. Bu yazıda birinin tanısı prenatal olarak konan iki Fryns sendromlu vaka takdim edilmiştir. Fryns sendromunu tanımlamak aileye genetik danışma verilmesi açısından da önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Fryns sendromu, konjenital diyafram hernisi.

Fryns sendromu, 1979 yılında diyafram hernisi, yarı damak, bulanık kornea ve distal ekstremiteler anomalilerini içeren çok sayıda anomali olan iki kız kardeş Fryns ve arkadaşları¹ tarafından tanımlandı. Bundan sonra da literatürde benzer malformasyonlu bebekler bildirildi.

Fryns sendromu ilk tanımlandığında, major tanı kriterleri anormal yüz bulguları, birbirinden uzak silik meme başları ile karakterli dar göğüs kafesi, tırnak hipoplazisini içeren distal ekstremiteler anomalileri ve pulmoner hipoplazinin eşlik ettiği diyafram hernisi olarak bildirilmişti. Daha sonraları santral sinir sistemi, kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal sistem malformasyonları da tanıma eklenmiştir.

Otozomal resesif geçiş gösteren bu sendromla doğan bebeklerin büyük çoğunluğu doğumdan kısa bir süre sonra pulmoner hipoplazi nedeniyle kaybedilmektedir. Yaşayan çok az hastada ağır mental retardasyon bildirilmiştir^{2,3}. burada birinin tanısı prenatal olarak konan iki vaka sunulmuştur.

Vakaların Takdimi

Vaka 1

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne-babanın, birinci gebelikten birinci yaşayan bebeği olarak, 33 hafta beş günlük gebelikten sonra 1850 gr olarak, normal spontan vajinal yolla doğdu. Prenatal öyküsünde başka bir

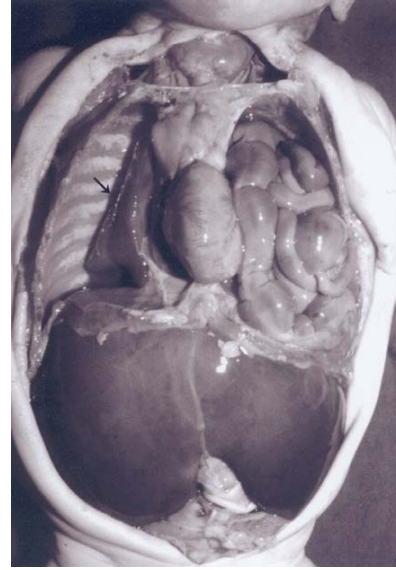
merkezde 24. haftada yapılan fetal ultrasonografide diyafram hernisi, dekstrokardi ve polihidramniosis tespit edildiği, prematür eylemin başlaması nedeniyle hastanemize sevk gönderildiği öğrenildi.

Doğar doğmaz ağlamayan, siyanozu ve bradikardisi olan erkek bebek entübe edilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Birinci, beşinci ve onuncu dakika Apgar skorları sırasıyla 0, 3 ve 5 olarak değerlendirildi. Yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatöre bağlı olarak izlenen hastaya surfaktan tedavisi uygulandı. Akciğer grafisinde sol hemitoraksta bağırsak gazları vardı ve kalp sağa itilmişti. Hasta yaşamının onikinci saatinde ameliyata hazırlanırken tekrar oksijen satürasyonları düştü, bradikardisi gelişti ve resüsitasyona cevap vermeyerek eksitus oldu.

Postmortem incelemelerinde atipik yüz görünümü, geniş ve basık burun kökü, alında lanugo ve geniş ağız vardı (Şekil 1) ve ayak tırnaklarında hipoplazi izleniyordu. Göğüs açıldığında, ince bağırsakların tamamı, çekum ve kalın bağırsakların büyük kısmı sol hemitoraksta izlendi (Şekil 2). Kalp sağa doğru itilmişti. Diyaframda sol posterolateral bölgede yaklaşık 4 cm çapında bir açıklık vardı. Her iki akciğer ileri derecede hipoplazik olup (akciğer ağırlığı/vücut ağırlığı: 0.0066), sağ akciğer iki loplulu, sol akciğer ise tek lopluydu. Kalpte 0.4 cm çapında müsküler tipte bir ventriküler septal defekt vardı. Bu bulgularla Fryns sendromu olarak tanımlandı.



Şekil 1. Alında lanugo, geniş ağız, geniş ve basık burun kökü.



Şekil 2. Sol hemidiyaframdaki defektten sol hemitoraksa geçen karın içi organlar. İnce bağırsakların tamamı, kalın bağırsakların büyük kısmı sol hemitoraksta. Sağ akciğer de belirgin hipoplazi izleniyor (okla işaretli).

Vaka 2

Eşiyle akrabalığı bulunmayan 27 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden ikinci yaşayan olarak annenin aniden suyunun gelmesi nedeniyle, 33 haftalık gebelik sonrası, sezaryenle 2550 gr ağırlığında doğdu. Birinci, beşinci ve onuncu dakika Apgar skoru sırasıyla 0, 4, 7 olarak değerlendirildi. Hemen aspire edilerek entübe edildi ve kalp tepe atımı olmadığı için kalp masajı uygulandı. Transport ile yoğun bakım ünitesine nakledildi.

Annenin prenatal öyküsünde 30 haftalığa kadar Kastamonu'da izlendiği ve kontrol ultrasonografisinde abdominal kitle saptanarak hastanemize gönderildiği, birinci gebeliğin 16 haftalık iken düşükle sonlandığı, ikinci gebelikten ise halen sağlıklı bir kız çocuğu olduğu öğrenildi. Hastanemizde yapılan prenatal ultrasonografisinde polihidramniosis, tek kolda radius hipoplazisi, toraks içinde diyafram hernisi nedeni ile mide olduğu düşünülen hipokoik alanlar, sol böbrekte kistik kitle (üreteropelvik darlık), santral sinir sisteminde lateral ventriküllerde genişleme ve şüpheli korpus kallozum agenezisi saptanarak Fryns sendromu düşünüldüğü ve gebelik haftası büyük olduğundan gebeliğin sonlandırılmayacağını aileye anlatıldığı öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde basık burun kökü, kulaklarda heliks deformitesi, yarık damak, boyunda kısalık ve yeelenme, anal atrezi, hipospadias, sol el parmaklarında kontraktürler ve kamptodaktili vardı. Kalp tepe atımları sağda duyuldu. Doğumdan sonra yapılan torako-abdominal ve kranial ultrasonografi de sol göğüs boşluğu içinde karaciğerin sol lobu ve mide saptandı. Sol böbrekte üreteropelvik darlık ile uyumlu bulgular izlendi. Santral sinir sisteminde ise korpus kallozum agenezisi ve lateral ventriküllerde genişleme saptandı.

Hasta diyafram hernisi onarımı ve kolostomi açılması için ameliyata alındı. Ameliyatta sol diyafram onarımı yapıldı ve sigmoid kolostomi açıldı. Ameliyat sonrası dördüncü saatte kardiyak arrest olan ve resüsitasyona cevap veremeyen hasta eksitus oldu.

Postmortem incelemelerinde sol elde fleksiyon kontraktürü ve simian çizgisi, kısmi yarık damak, anal atrezi, sol diyaframda 4 x 5 cm boyutlarında graft, sol akciğerde daha belirgin akciğer hipoplazisi (akciğer ağırlığı/vücut ağırlığı: 0.009), kalpte persistan sol vena kava superior, membrana ovale'de fenestrasyonlar, sol böbrekte hidroüreteronefroz, sağ böbrekte hidronefroz, anal atrezi ile beraber rektumda dilatasyon ve mekonyum, sigmoid kolostomi, santral sinir sisteminde korpus kallozum ve septum pellucidum agenezisi, arka boynuzlarda ventriküler dilatasyon vardı.

Bu bulgularla intrauterin dönemde ultrasonografi bulguları ile düşünülen Fryns sendromu tanısı desteklendi.

Tartışma

Fryns sendromu otozomal resesif kalıtılan ve çoğunlukla ölümlü sonlanan bir sendromdur³. İnsidansı 10.000 canlı doğumda bir olarak gösterilmekte ve beraberinde genellikle bir aile hikayesi bulunmaktadır. Bu nedenle bir vakada tanımlanması, aileye genetik danışma verilmesini ve sonraki gebeliklerin yakın izlemine gerektirir. Hemen hemen bütün vakalar doğumdan kısa bir süre sonra kaybedilmekle beraber, bu sendromda fenotipik farklılıklar olması nedeniyle vakaların %15'i yaşamaktadır⁴. Yaşayan hastalarda mental retardasyon ve gelişim basamaklarında gerilik bildirilmiştir^{2,3}.

Diyafram hernisi ve pulmoner hipoplazi bu sendromda en fazla görülen anomalilerdir^{2,5}. Prognozu belirleyen en önemli faktör akciğer

hipoplazisinin derecesidir. Akciğer hipoplazisinin gelişimi ile ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Genellikle diyaframın postero-lateralinde "plica pleuroperitonealis"ten gelişen bölgesinde geniş bir herni vardır. Patogenezi tam bilinmemekle beraber plikalar akciğer gelişimini indükleyen ve lobulasyonun tamamlanmasında rol oynayan yapılardır ve bu plikalarda gelişim duraklaması hem akciğer hipoplazisinden, hem de lobulasyon anomalisinden sorumludur⁶⁻⁸. Bu düşünce, diyafram hernisi nedeniyle karın içi organların hemitoraksa geçerek yer kaplamaları ve sonuçta akciğerlerin gelişemedikleri fikrine ters düşmektedir. Bazı yayınlarda diyafram hernisi olmadığı halde akciğer hipoplazisi görülmesi bu hipotezi desteklemektedir^{9,10}. Bu vakalardan biri Williams ve arkadaşları⁷ tarafından yayınlanmış olup, Fryns sendromlu hastaların diyaframlarının normale göre daha ince ve küçük olduğunu göstermişlerdir. Diyaframdaki bu hipoplazinin, akciğer gelişimini de etkileyerek, akciğer hipoplazisinden sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir.

Lubinsky ve arkadaşları⁹, ile Schwyzer ve arkadaşları¹⁰ diyafram hernisi olmadığı halde pulmoner hipoplazi görülen vakalarda çeşitli santral sinir sistemi anomalileri olduğunu saptamışlar, santral sinir sistemi anomalisi nedeniyle de diyafram innervasyonunda eksiklik olduğunu, buna bağlı olarak diyafram hareketlerindeki yetersizliğin pulmoner hipoplaziye sonuçlanmış olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Gebe farelere prenatal dönemde nitrofen verilmesi, fetal farelerde akciğer hipoplazisi, diyafram hernisi, kraniyofasiyel, genitoüriner ve iskelet sistemi malformasyonlarına yol açarak Fryns sendromu benzeri bir fenotipe neden olmuştur. Bu nedenle nitrofenin Fryns sendromuna neden olan moleküler ve genetik mekanizmaları indüklediği düşünülmüştür¹¹.

Fryns sendromunda diyafram hernisi ve pulmoner hipoplazi dışında pek çok anomaly bulunur. Bu hastaların oldukça belirleyici yüz görünimleri ve ekstremit anomalileri vardır. Basık ve geniş burun kökü, geniş ağız, burun deliklerinin yukarı bakması, yarık damak ve dudak, alında lanugo, kornea bulanıklığı tipik yüz bulgularını oluşturur^{2,5}. Fryns sendromunda göz bulguları mikroftalmi, bulanık kornea, Bowman tabakasında düzensizlik, arka lens kapsülünde kalınlaşma ve retinal displazi olarak sayılabilir¹².

En belirleyici özelliklerinden biri de parmak bulgularıdır. Parmakların distal kısımlarının hipoplazisi veya yokluğu, terminal falanksların kısalığı, bizim hastamızda da olduğu gibi ayak tırnaklarının hipoplazisi gibi iskelet bulguları olabilir.

Bağırsak malrotasyonu ve fiksasyon anomalileri, diyafram hernisiyle beraber görülen anomalilerdir. Ancak diyafram hernisi olmadan da barsak malrotasyonu bildirilen vakalar olması, bu anomalinin her zaman diyafram hernisine ikincil olmadığını göstermektedir. Bu hastalarda omfalosel, Meckel divertikülü, çok sayıda aksesuar dalak, duodenal atrezi, anüler pankreas, anal anomaliler ve imperfore anüs de bildirilmiştir⁵.

Genital anomaliler, özellikle kız çocuklarında Müller kanalının çeşitli derecelerde gelişim buzukluğuna bağlı bikornu uterus, vajina dublikasyonu, uterus ve serviks atrezisi bildirilmiştir⁵.

Erkeklerde kriporşitizm, hipospadias ve bifid skrotum görülebilir. Renal anomaliler izole renal kortikal kistlerden, ağır bilateral kistik displaziye kadar değişebilir⁵.

Santral sinir sistemi ve kardiyak tutulum bugüne kadar bu sendromun kriterlerinden olmamalarına rağmen, son yayınlarda bu sistemlerin de sıkça tutulduğu bildirilmektedir. Etkilenen bebeklerdeki kardiyak defektler primer olarak izole VSD olmakla beraber, biküspid aort kapağı, hipoplastik sol ventrikülle beraber persistan sol süperior vena kava ve atrial septal defekt de görülebilir^{5,13}. Fryns sendromunda santral sinir sistemi malformasyonları olarak korpus kallosum agenezisi, Dandy-Walker anomalisi, serebral ve beyin sapı atrofi, serebellar heterotopiler, serebellar hipoplazi, ventriküler dilatasyon, olfaktor bulbus ve optik traktus hipoplazisi, girus ve sulkus anomalileri ve ağır mental retardasyon bildirilmiştir^{14,15}.

Fryns sendromu ailevi konjenital diyafram hernisinin özel bir nedeni olup %25 tekrarlamaya riski olan ve mortalitesi oldukça yüksek bir tablodur. Mortalite fenotipik farklılıklar nedeniyle değişebilir ve önceleri tamamen letal olduğu düşünülürken, bugün yaşam şansı %15 olarak belirtilmektedir⁴. Kadın-doğum hekimleri tarafından da bilinmesi gereken bu sendromun tanısı fetal ultrasonografi ile konulabilmektedir. Literatürde de intrauterin tanı konulan vakalar bildirilmiştir¹⁶. Konjenital diyafram hernisi veya

polihidramnioza eşlik eden major bir malformasyon da Fryns sendromundan şüphelenilmelidir¹⁶. Bizim vakalarımızdan bir tanesi de ultrasonografi bulguları ile prenatal olarak tanımlanmıştı. Her iki vakada da polihidramnioz tespit edilmişti. Bazı yayınlarda annede artmış alfa-fetoprotein düzeyleri de bildirilmiştir¹⁶.

Diyafram defektleri Fryns sendromu dışında birçok malformasyon sendromlarında da görülebilir. Bunlar kromozomal, otozomal resesif, otozomal dominant ve X'e bağlı kalıtsal bozukluklar olabilir. Bir çalışmada konjenital diyafram hernisi olan vakaların %44'ünde ek anomalilerin ve sendromların olduğu, bunların Fryns sendromu, Simpson-Golabi-Behmel sendromu, tetrazomi 12p Brachmann-de Lange sendromu ve letal multiple ptergium sendromu ile birlikte olduğu bildirilmiştir¹⁸.

Konjenital diyafram hernilerinin %4-10'unu Fryns sendromu oluşturur. Hastanemizde 1998-2002 yılları arasında yapılan yenidoğan ve fetus otopsilerinde 14 vakada diyafram hernisi saptanmış olup, bunların ikisinde Fryns sendromu tanısı konulmuştur. Bu vakalar da burada tartışılmıştır. İleride, intrauterin dönemde uygulanacak fetal cerrahi tekniklerin gelişmesiyle yaşam şansları arttırılabilir. Fryns sendromunu tanımlamak aileye genetik danışma verilmesi açısından da büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fryns JP, Moerman F, Goddeeris P, Bossuyt C, Van den Berghe H. A new lethal syndrome with cloudy corneae, diaphragmatic defects and distal limb deformities. *Hum Genet* 1979; 50: 65-70.
2. Pinar H, Carpenter MW, Abuelo D, Singer DB. Fryns syndrome: a new definition. *Ped Pathol* 1994; 14: 467-478.
3. Gadow EC, Lippold S, Serafin E, Salgado LJ, Garcia C, Prudent L. Prenatal diagnosis and long survival of Fryns syndrome. *Prenatal Diagn* 1994; 14: 673-676.
4. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Fryns syndrome in children with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1685-1687.
5. Cuniff C, Jones KL, Saal HM, Harvey JS. Fryns syndrome: an autosomal recessive disorder associated with craniofacial anomalies, diaphragmatic hernia and distal digital hypoplasia. *Pediatrics* 1990; 85: 499-504.
6. Ayme S, Julian C, Gamberelli D, et al. Fryns syndrome: report on 8 new cases. *Clin Genet* 1989; 35: 191-201.
7. Willems PJ, Keersmaekers GHA, Dom KE, et al. Fryns syndrome without diaphragmatic hernia? *Am J Med Genet* 1991; 41: 255-257.

8. Fryns JP. Fryns syndrome: a variable MCA syndrome with diaphragmatic defects, coarse facies, and distal limb hypoplasia. *J Med Gen* 1987; 24: 217-224.
9. Lubinsky M, Severn C, Rapoport JM. Fryns syndrome: a new variable multiple congenital anomaly (MCA) syndrome. *Am J Med Genet* 1983; 14: 461-466.
10. Schwyzer U, Briner J, Schnizel A. Case report: Fryns syndrome in a girl born to consanguineous parents. *Acta Pediatr Scand* 1987; 76: 167-171.
11. Acosta JM, Chai Y, Meara JG, Bringas P Jr, Anderson KD, Warburton D. Prenatal exposure to nitrofen induces Fryns phenotype in mice. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 635-640.
12. Cursiefen C, Schlotzer-Schrehardt U, Holbach LM, Vieth M, Kuchelmeister K, Stolte M. Ocular findings in Fryns syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78(6): 710-713.
13. Fitch N, Srolovitz Y, Guttman F. Absent left hemidiaphragm, arrhinencephaly and cardiac malformations. *J Med Genet* 1978; 15: 399-401.
14. Van Hove JL, Spirigdigliozi GA, Heinz R, Mc Conkie-Rosell A, Iafolla AK, Kahler SG. Fryns syndrome survivors and neurologic outcome. *Am J Med Genet* 1995; 59: 334-340.
15. Riela AR, Thomas IT, Gonzalez AR, Ifft RD. Fryns syndrome: neurologic findings in a survivor. *J Child Neurol* 1995; 10: 110-113.
16. Meinecke P, Fryns JP. The Fryns syndrome: diaphragmatic defects, craniofacial dysmorphism and distal digital hypoplasia. *Clin Gen* 1985; 28: 516-520.
17. Pellissier MC, Philip N, Ayme S, et al. Prenatal diagnosis of Fryns syndrome. *Prenatal Diagn* 1992; 12: 299-303.
18. Enns GM, Cox VA, Goldstein RB, Gibbs DL, Harrison MR, Golabi M. Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review. *Am J Med Genet* 1998; 79: 215-225.