

Síndrome de Fraser: relato de caso

Fraser syndrome: case report

Janaina Saraceno¹

Tâmara Lopes²

Regina Helena Rathsam Pinheiro³

Humberto Castro Lima⁴

Alessandra Pinheiro Chaves⁵

RESUMO

A síndrome de Fraser é uma condição sistêmica caracterizada por criptoftalmo, sindactilia e anomalia da genitália, podendo ainda estar associada a alterações dos rins, do ouvido, do nariz, da laringe e do esqueleto. O criptoftalmo pode representar um achado isolado, relatado como herança autossômica dominante, ou associado a outras anomalias congênitas, relatado como herança autossômica recessiva. RMSA, sexo feminino, três meses, avaliada no ambulatório geral de oftalmologia do Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção à Cegueira. Filha de pais consanguíneos. Genitora referia tio e irmão com a mesma alteração. Ao exame, foram observados criptoftalmo total à direita, nariz em sela, implantação baixa das orelhas, malformação de conduto auditivo, clitoromegalia, aumento de grandes lábios e sindactilia de mãos e pés. A ultra-sonografia (USG) abdominal evidenciou agenesia renal à esquerda. A USG ocular do olho direito mostrou diminuição do diâmetro ântero-posterior, desorganização do segmento anterior, afacia e descolamento total da retina. A patogênese da criptofthalmia ainda não foi determinada, mas a consanguinidade tem sido apontada por vários autores como fator de grande importância. Os médicos devem estar atentos para as manifestações clínicas e o diagnóstico preciso para que estes pacientes possam ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar e os casais tenham o devido aconselhamento genético.

Descritores: Anormalidades múltiplas; Anormalidades do olho; Pálpebras/anormalidades; Síndrome; Sindactilia; Recém-nascido; Relatos de casos [Tipo de publicação]

INTRODUÇÃO

O termo criptoftalmo foi usado pela primeira vez por Zehender e Manz, em 1872, para descrever uma paciente de quatro meses com criptoftalmo bilateral, alargamento da base do nariz, sindactilia de mãos e pés, hérnia umbilical, estenose anal e anormalidades da genitália⁽¹⁻⁴⁾.

Em 1962, Fraser identificou duas irmãs com criptoftalmo e múltiplas anomalias, caracterizando a síndrome de Fraser, que mostra igual distribuição entre os sexos, cujo modo de herança autossômica recessiva foi fortemente sugerido na época⁽²⁾. O criptoftalmo pode representar um achado isolado, que tem sido relatado como de herança autossômica dominante ou associado a outras anomalias congênitas⁽¹⁾.

Critérios diagnósticos da síndrome de Fraser foram propostos, classificando como critérios menores a presença de malformação congênita do nariz, ouvido ou laringe, defeitos esqueléticos, hérnia umbilical, agenesia renal e retardo mental, e como critérios maiores a presença de criptoftalmo, sindactilia, anormalidades da genitália e irmão com síndrome de Fraser. O diagnóstico deve ser baseado na presença de dois critérios maiores e um critério menor ou um critério maior e quatro menores⁽¹⁻²⁾.

Trabalho realizado no Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção da Cegueira - IBOPC.

¹ Médica especialista em Retina e Vítreo, Estagiária do setor de Uveítes da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP) - Brasil.

² Médica especialista em Retina e Vítreo, responsável técnica pelo setor na clínica Day Horc - Itabuna (BA) - Brasil.

³ Professora Adjunta de Oftalmologia e Mestre em Medicina interna pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Salvador (BA) - Brasil.

⁴ Presidente da Fundação Bahiana Para o Desenvolvimento das Ciências - Salvador (BA) - Brasil.

⁵ Doutoranda pela Escola Paulista de Medicina da UNIFESP - São Paulo (SP) - Brasil.

Endereço para correspondência: Janaina Saraceno. Rua Cônego Eugenio Leite, 594 - Apto. 183 - São Paulo (SP) CEP 05414-000

E-mail: janasaraceno@hotmail.com

Recebido para publicação em 08.05.2007

Aprovação em 14.09.2007

Nota Editorial: Depois de concluída a análise do artigo sob sigilo editorial e com a anuência do Dr. Elcio Roque Kleinpaul sobre a divulgação de seu nome como revisor, agradecemos sua participação neste processo.

RELATO DE CASO

RMSA, sexo feminino, três meses de idade, natural e procedente de Euclides da Cunha (BA), nascida a termo, parto cesário, sem complicações. Peso ao nascer 3.200 g. A paciente foi atendida no ambulatório geral do Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção à Cegueira e a genitora referia que a criança nascera “sem um olho”. Nega uso de drogas durante a gestação. Pais consanguíneos, com tio e irmão com o mesmo quadro clínico.

Ao exame oftalmológico apresentava criptoftalmo total unilateral à direita (Figura 1), sem alteração no olho esquerdo (OE), além de sindactília nas mãos e pés (Figuras 2 e 3). A ultrasonografia do olho direito (OD) revelou diminuição do diâmetro ântero-posterior, desorganização do segmento anterior, afacia e descolamento total da retina no OD, sendo encaminhada para investigação sistêmica.

Ao exame geral apresentava peso 4.775 g, altura 59,4 cm, perímetro cefálico 37,5 cm, com nariz em sela, baixa implantação das orelhas, malformação de conduto auditivo, ausência de freio lingual, palato em ogiva, clitoromegalia e aumento de grandes lábios. A menor foi submetida a exames complementares para investigação diagnóstica, apresentando agenesia renal à esquerda à ultra-sonografia de abdômen total. À radiografia apresentava deformidade com fusão de partes moles entre os quirodáctilos e fusão de partes moles do 2º, 3º, 4º e 5º pododáctilos com densidade óssea inalterada. Cariótipo feminino foi constatado pela geneticista.

A criança vem sendo acompanhada por uma equipe multidisciplinar, para melhor avaliação e posterior conduta nas diversas especialidades médicas envolvidas no caso.

DISCUSSÃO

Existem diversas manifestações oculares na síndrome de Fraser. O criptoftalmo é o achado mais freqüente presente em 95% dos relatos, sendo 57% bilaterais e 25% unilaterais. O envolvimento ocular pode ser bilateral total, bilateral parcial ou comprometimento total em um olho e parcial no olho contralateral, pode estar associado a hipertelorismo, microftalmia, sobrancelha supranumerária, malformação ou ausência do fórnice conjuntival. Em alguns casos a córnea apresenta-se recoberta por membranas ou um tecido semelhante ao tecido escleral e apresentar-se estafilomatosa. Também foram descritas a ausência de cristalino e íris e uma câmara anterior preenchida por vítreo, microfacia com íris, corpo ciliar e coróide atrofícos e desorganização da retina. Na maioria dos casos o segmento anterior do globo está mais envolvido que o segmento posterior^(1-3,5).

A sindactília tem sido observada em 54 a 77% dos casos, é sempre cutânea e não guarda relação com a gravidade das outras malformações^(1,5).

Anomalias da genitália externa têm sido relatadas em 49-80% dos pacientes, com distribuição igual entre homens e



Figura 1 - Criptoftalmo total à direita



Figura 2 - Sindactília dos quirodáctilos



Figura 3 - Sindactília dos pododáctilos

mulheres. Em alguns casos não é possível diferenciar adequadamente o sexo. As malformações mais freqüentes da genitália masculina são o criptorquidismo e a hipospádia, enquanto no sexo feminino são a clitoromegalia e hipertrofia dos grandes lábios, embora tenham sido relatadas atresia vaginal e malformações uterinas^(1,5). Anormalidade do trato urinário estão presentes em 37-80% dos relatos. As mais comuns incluem a agenesia ou hipoplasia renal. Malformações dos ureteres ou bexiga geralmente relacionam-se com a agenesia renal^(1-2,5).

Há relatos de alterações otorrinolaringológicas, como defeito no ouvido médio, atresia do meato externo, implantação baixa das orelhas, fusão da aurícula posterior com a pele do crânio, o alargamento da base do nariz com depressão da ponte, coloboma da narina, além de vários graus de atresia ou estenose da laringe^(1,5).

Os defeitos do esqueleto compreendem anormalidades que podem ser associadas às malformações oculares como órbitas pequenas, assimetria do crânio, anormalidades dos ossos e seios da face, deformidades do forame óptico e ausência da asa do esfenóide. Pode ocorrer também diástase da sínfise púbica, ausência parcial do esterno, falência da ossificação do crânio e ausência de falanges^(1,5).

Retardo mental pode estar presente. Outras malformações foram relatadas, tais como ausência do ventrículo lateral esquerdo do cérebro, dextrocardia, defeito no septo atrial e ventricular e coração univentricular^(1-2,5).

Autores relataram que na síndrome de Fraser 57% dos pacientes sobreviveram por um ano ou mais, 27% foi representado por natimortos e 19% morreu no primeiro ano de vida. A maioria das mortes ocorreu na primeira semana e foram associadas a problemas respiratórios. A freqüência de malformações renais foi maior naqueles que morreram no primeiro ano (52%) quando comparados com aqueles que sobreviveram (22%). Malformações laríngeas ou pulmonares foram diagnosticadas em 39% dos não sobreviventes e em 14% dos sobreviventes. O paciente mais velho descrito tinha 35 anos de vida⁽⁵⁾.

O criptoftalmo sem outras malformações associadas foi relatado como traço autossômico dominante, mas a síndrome de Fraser tem sido relatada como traço autossômico recessivo e os relatos sugerem que a condição parece estar associada a defeitos cromossômicos que, no entanto, ainda não foram demonstrados^(3,5). Zehender e Manz acreditavam que o envolvimento palpebral decorria da falência primária durante formação da pálpebra, levando o mesoderma do cristalino embrionário a transformar-se em pele para proteger o olho. Outros investigadores sustentaram a idéia de que deformidades foram causadas por bandas amnióticas ou processos inflamatórios intra-uterinos⁽³⁾. É importante estabelecer o diagnóstico correto da síndrome de Fraser, para aconselhamento genético, pois o risco de recorrência para o casal é de 25%. Ultra-sonografia associada a fetoscopia é a melhor opção em diagnóstico pré-natal atualmente⁽⁴⁾.

A paciente relatada apresenta os quatro critérios maiores para o diagnóstico da síndrome de Fraser, além de cinco dos

critérios menores, bem como desorganização do segmento anterior e descolamento da retina, estando o prognóstico visual marcadamente comprometido, entretanto há relato de tratamento cirúrgico estético bem sucedido em casos de criptoftalmo parcial⁽⁵⁻⁶⁾.

COMENTÁRIOS CONCLUSIVOS

A síndrome de Fraser é uma condição sistêmica freqüentemente fatal devido às anormalidades renais e respiratórias e deve ser considerada no diagnóstico diferencial em casos de múltiplas malformações congênitas, especialmente quando estas estão associadas a agenesia renal, mesmo na ausência de criptoftalmo.

A patogênese da criptoftalmia ainda não foi determinada, mas a consanguinidade tem sido apontada por vários autores como fator de grande importância. Os médicos devem estar atentos para as manifestações clínicas e o diagnóstico preciso para que estes pacientes possam ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar e os casais tenham o devido aconselhamento genético.

ABSTRACT

Fraser syndrome is a systemic condition characterized by cryptophthalmos, syndactyly and abnormal genitalia, which may be associated with urinary tract, ear, nose, larynx and skeletal abnormalities. Cryptophthalmos can be an isolated finding (that has been reported as an autosomal dominant trait) or associated with other congenital anomalies (reported as an autosomal recessive disorder). RMSA, female, 3 m.o., evaluated in the general clinic of the Instituto Brasileiro de Oftalmologia e Prevenção à Cegueira. Child of consanguineous parents. The same finding was observed in an uncle and one of her brothers. Her physical examination showed total unilateral cryptophthalmos (right side), depressed nasal bridge, low set ears, atresia of the external auditory canal, enlarged clitoris, prominent labia majora and syndactyly of the fingers and toes. Ultrasonography of the abdomen showed renal agenesis (left side). Ocular ultrasonography showed a reduced anterior-posterior ocular diameter, anterior segment disorganization, absence of the lens and total retinal detachment in the right eye. The pathogenesis of cryptophthalmia has not as yet been determined, but consanguinity has been reported by many authors as a very important factor. Doctors should be attentive to the clinical findings and the correct diagnosis in order to offer these patients a thorough follow-up and realistic genetic counseling to their parents.

Keywords: Abnormalities, multiple; Eye abnormalities; Eyelids/abnormalities; Syndrome; Syndactyly; Infant, newborn; Case reports [Publication type]

REFERÊNCIAS

1. Thomas IT, Frias JL, Felix V, Sanchez de Leon L, Hernandez RA, Jones MC. Isolated and syndromic cryptophthalmos. *J Med Genet.* 1986;25(1):85-98. Review.
 2. Chattopadhyay A, Kher AS, Udwadia AD, Sharma SV, Bharucha BA, Nicholson AD. Fraser syndrome. *J Postgrad Med.* 1993;39(4):228-30.
 3. Ide CH, Wollschlaeger PB. Multiple congenital abnormalities associated with cryptophthalmia. *Arch Ophthalmol.* 1969;81(5):638-44.
 4. Gupta SP, Saxena RC. Cryptophthalmos. *Br J Ophthalmol.* 1962;46(10):629-32.
 5. 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(9):549-55.
 6. 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):133-5.
-