

© Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, 2021
УДК 616.64-007.17-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-28-35

Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова*

ОРФАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ – FRASER СИНДРОМ (ORPHA:2052) У ДЕТЕЙ: ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПА И ГЕНОТИПА

Кафедра факультетской педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Fraser синдром (OMIM#219000; ORPHA:2052; МКБ-10: Q87.0) – орфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется аномалиями развития глаз, почек, гортани, ушей, костной системы (криптофтальмом, синдактилией, аномалиями почек, урогенитального тракта, респираторной системы). В статье представлены современные данные литературы о фенотипических и генотипических особенностях Fraser синдрома, ведения пациентов с новыми возможностями генетической диагностики и лечения. Синдром, описанный D. Fraser в 1962 году, обусловлен мутациями в генах *FRAS1*, *FREM2* и *GRIP*. Диагноз фенотипа Fraser синдрома устанавливают при наличии основных критериев (криптофтальм, синдактилия, аномалии органов мочевой и дыхательной системы, гениталий, семейный анамнез, указывающий на близкородственный брак) и второстепенных (врожденные пороки развития носа и ушей, дефекты окостенения черепа, аноректальные аномалии, пупочная грыжа и др.). Молекулярно-генетическое исследование доказывает редкое заболевание, требует генетического консультирования. Ведение пациентов осуществляется совместно с офтальмологом, отоларингологом, сурдологом, нефрологом, урологом, челюстно-лицевым хирургом и другими специалистами.

Ключевые слова: Орфанное заболевание, Fraser синдром, криптофтальм, синдактилия, почечная агенезия, Cakut

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova*

ORPHA DISEASE – FRASER SYNDROME (ORPHA:2052) IN CHILDREN: PHENOTYPE AND GENOTYPE CHARACTERISTICS

Department of Faculty Pediatrics, St. Petersburg Pediatric Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Fraser syndrome (OMIM # 219000; ORPHA: 2052; ICD- 10: Q87.0) is a rare, disease with an autosomal recessive type of inheritance is characterized by abnormalities in the development of the eyes, kidneys, larynx, ears, and bone systems (cryptophthalmos, syndactyly, abnormalities of the kidneys, urogenital tract, and respiratory system). The article presents current literature data on the phenotypic and genotypic features of Fraser syndrome, the management of patients with new opportunities for genetic diagnosis and treatment. The syndrome, described by D. Fraser in 1962, is caused by mutations in the *FRAS1*, *FREM2*, *GRIP* genes. The diagnosis of the Fraser syndrome phenotype is established in the presence of the main criteria (cryptophthalmos, syndactyly, abnormalities of the urinary and respiratory system, genitals, family history indicating a closely related marriage) and secondary (congenital malformations of the nose and ears, skull ossification defects, anorectal abnormalities, umbilical hernia, etc.). Molecular genetic testing proves a rare disease, requires genetic counseling. The management of patients is carried out jointly by an ophthalmologist, an otolaryngologist, an audiologist, a nephrologist, a urologist, a maxillofacial surgeon and other specialists.

Key words: Orphan disease, Fraser syndrome, cryptophthalmos, syndactyly, renal agenesis, Cakut

Для цитирования: Левиашвили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Орфанное заболевание – FRASER синдром (ORPHA:2052) у детей: характеристика фенотипа и генотипа. *Нефрология* 2021;25(3):28-35. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-28-35

For citation: Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D. Orpha disease – FRASER syndrome (ORPHA:2052) in children: phenotype and genotype characteristics. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):28-35 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-28-35

Контактная информация:

* Левиашвили Ж.Г. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Corresponding author:

* Leviashvili Zh.G., 194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya, d. 2. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics. Phone.: (812) 4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Fraser синдром (OMIM#219000; ORPHA:2052; МКБ-10:Q87.0) – орфанное заболевание, характеризующееся множественными пороками развития (криптофтальмом, синдактилией, аномалией почек и респираторной системы, урогенитального тракта) с аутосомно-рецессивным типом наследования [1–5].

D. Fraser (1962) диагностировал и описал у членов двух неродственных семей криптофтальмию, связанную с другими отклонениями в развитии, в сочетании с синдактилией, пороками развития почек, половых органов, гипертелоризмом и другими пороками [6].

По данным опубликованной литературы, фенотип Fraser синдрома у детей и взрослых характеризуется широким клиническим полиморфизмом [6–14]. Fraser синдром может привести к летальному исходу до или вскоре после рождения ребенка. Частота Fraser синдрома колеблется в диапазоне 15–25% (примерно 1 из 200 000 новорожденных). Эпидемиологическое исследование с использованием данных EUROCAT среди европейского населения показало минимальную оценочную распространенность, 0,2 случая Fraser синдрома на 100 000 рождений, статистически в западной части Европе больше случаев по сравнению с остальной Европой ($p=0,0003$) [1, 2, 15]. Частота близкородственных браков в семьях с Fraser синдромом оценивается от 15 до 30% [1–3, 15, 16]. Терминология синдрома представлена в табл. 1.

Fraser синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования обусловлен нарушением процессов апоптоза и эпителиально-мезенхимальных взаимодействий из-за дефектов эпидермальной

адгезии в период эмбрионального развития [1, 16].

Характеристика геномина Fraser синдрома

Fraser синдром обусловлен мутациями в трех генах: *FRAS1*, *FREM2* и *GRIP1* (табл. 2) [1, 3, 16–19, 27]. Белки *FRAS1* и *FREM2* (кодируемые генами *FRAS1* и *FREM2*) являются частью группы белков, называемых комплексом FRAS/FREM. У эмбрионов комплекс Fraser, состоящий из семейства белков внеклеточного матрикса *FRAS1/FREM2*, обеспечивает взаимодействия эпителиально-соединительной ткани [1, 3]. Этот комплекс особенно важен в период эмбрионального развития до рождения. Одна из функций комплекса – закрепить верхний слой кожи, соединяя его базальную мембрану с нижним слоем кожи. Комплекс FRAS/FREM также участвует в правильном развитии других органов и тканей, включая почки. Мутации в любом из этих генов нарушают образование комплекса FRAS/FREM [1, 3, 16–20]. Отсутствие этого комплекса в базальной мембране кожи приводит к отслоению верхнего слоя кожи, в результате чего в процессе развития образуются волдыри, нарушающие правильное формирование определенных структур до рождения, что приводит к криптофтальму и кожной синдактилии. Мутации гена *FRAS1* являются наиболее частой причиной, составляющей около половины случаев Fraser синдрома. Мутации генов *FREM2* и *GRIP1* встречаются реже, в небольшом проценте случаев [1, 3, 16, 21–22]. Потеря экспрессии компонентов комплекса Fraser приводит к Fraser синдрому [1]. Белки *FRAS1/FREM2* обуславливают развитие почек, созревание клубочков [1, 20, 21].

Таблица 1 / Table 1

Терминология синдрома Syndrome terminology

Синдром синдактилии криптофтальма	Cryptophthalmos syndactyly syndrome
Синдром криптофтальма	Cryptophthalmos syndrome
Криптофтальм с другими пороками развития	Cryptophthalmos with other malformations
Синдром Фрейзера	Fraser's syndrome
Синдром Фрейзера–Франсуа	Fraser–Francois syndrome
Синдром Мейера–Швиккерата	Meyer–Schwickerath syndrom
Синдром Ульриха–Фейхтигера	Ullrich–Feichtiger syndrome

Таблица 2 / Table 2

Генотипические варианты Fraser синдрома OMIM [3] Genotypic variants of Fraser syndrome according OMIM [3]

Локализация	Фенотип	Тип наследования	Фенотип MIM номер	Ген/локус	Номер MIM ген/локуса
4q21.21	Fraser syndrome 1	AR	219000	FRAS1	607830
12q14.3	Fraser syndrome 3	AR	617667	GRIP1	604597
13q13.3	Fraser syndrome 2	AR	617666	FREM2	608945

Fraser синдром 1 (FRASRS1) обусловлен гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией в гене *FRAS1*, картированном на хромосоме 4q21, кодирующем белок FRAS1 субъединицу 1 комплекса внеклеточного матрикса. Зарегистрировано 27 мутаций гена *FRAS1* [3, 14, 16, 23].

J.E. Pitera et al. (2008) указывают на то, что FRAS1 представлен в эпителии зачатка мочеточника и активируется в нефроне после мезенхимального/эпителиального перехода [20]. Дефицит FRAS1 нарушает экспрессию в формирующихся нефронах и подоцитах клубочков плода, вызывает дефектные взаимодействия между зачатком мочеточника и мезенхимой [3, 17–20].

Fraser синдром 2 (FRASRS2) обусловлен мутацией в гене *FREM2*, картированном на хромосоме 13q13, кодирующем белок 2 внеклеточного матрикса, связанный с FRAS1. Белок FREM2 экспрессируется в нервной трубке, глазах, эктодерме и мезенхиме конечностей, развивающихся почках, небе и легких, а также в производных энтодермы. Белок FREM2 обеспечивает субстрат для морфогенетической перестройки ткани во время эмбриогенеза [1, 3, 22].

Fraser синдром 3 (FRASRS3) вызван мутацией в гене *GRIP1*, картированном на хромосоме 12q14, кодирующем белок, взаимодействующий с глутаматным рецептором [3]. Белок GRIP1 необходим для нормальных взаимодействий клетка–матрица во время раннего эмбрионального развития, обеспечивает связывание и перемещение белков FRAS1 и FREM2 в нужную область клетки для образования комплекса FRAS/FREM. Мутации гена *GRIP1* приводят к нарушению формирования комплекса FRAS/FREM [1, 3]. Отсутствие комплекса FRAS/FREM в базальной мембране кожи приводит к отслоению верхнего слоя кожи, вызывая образование волдырей в период эмбрионального развития. Волдыри препятствуют правильному формированию определенных структур до рождения, что приводит к криптофтальму и кожной синдактилии [1, 3]. K. Takamiya et al. (2004) обнаружили, что потеря белка Grip1 ведет к образованию субэпидермальных геморрагических волдырей, агенезии почек, синдактилии или полидактилии и криптофтальму [21]. GRIP1 участвует в развитии нейронов [1, 3].

Характеристика фенотипа Fraser синдрома у детей

Фенотип Fraser синдрома вариабелен, чаще ассоциирован с пороками развития почек, глаз, уха, носа, гортани, скелета, реже с пороками сердца, дыхательной системы [1–5, 15, 19, 24–26]. Fraser

синдром характеризуется множественными пороками развития – односторонней или двусторонней криптофтальмией, синдактилией, односторонней или двусторонней почечной агенезией и генитальными аномалиями, аномалиями органов – уха, носа и горла.

Аномалии органов глаз чаще проявляются выраженным сужением глазной щели (криптофтальм) или полным отсутствием (анофтальм), недоразвитием (сужением) или полным отсутствием (атрезия) слезных протоков. Криптофтальм – наиболее частая аномалия у пациентов с Fraser синдромом. Оба глаза обычно полностью покрыты кожей, в некоторых случаях отмечается односторонняя или частичная криптофтальмия. При криптофтальмии глаза также отмечают деформацию глазных яблок (срастание с покрывающей их кожей) /или микрофтальмию / или анофтальмию. Патология глаз приводит к ухудшению или потере зрения. Также могут отсутствовать брови или ресницы [2, 3, 25–28].

В литературе описаны асимметрия лица, поднятые вверх глазные щели, гипертелоризм, низкий рост волос, широкий нос и / или переносица (8–84 %), короткая шея, расщелина губы и неба (11 %), высокое «готическое небо» (12 %), неправильный прикус, скученность зубов, гипоплазия зубов, наддесневой камень, микродонтия, сохраненные молочные зубы, гиподонтия [1–4, 29–32].

Аномалии почек и мочевой системы: односторонняя /двусторонняя гипоплазия или агенезия почек. Сочетанные аномалии развития почек и мочевыводящих путей классифицируют как САКУТ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), который включает почечную гипоплазию или агенезию, кистозную дисплазию, кистоз почек, гидронефроз, удвоение, дистопию почек, пиелоуретральную или инфравезикальную обструкцию, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, задний клапан уретры [1–4, 15, 16, 24]. САКУТ сопровождается рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, прогрессированием в хроническую болезнь почек (ХБП) [1, 33, 34].

A.M. Slavotinek, C.J. Tift (2002) оценили частоту пороков развития почек у 117 пациентов с Fraser синдромом [2]. Наиболее частые аномалии почек и мочевых путей при Fraser синдроме: одно/двусторонняя агенезия почек, одно/двусторонняя агенезия почек с агенезией мочеточника, кистозная дисплазия почек /кистоз почек, односторонняя или двусторонняя гипоплазия почек, мегауретер, агенезия мочевого пузыря, гипопластический мочевой пузырь с уретрой или без уретры [2].

Описаны при Fraser синдроме у детей единственная дистопированная почка, двусторонняя агенезия почечной артерии, удвоение левой почки, гидронефроз, дисплазия почек, гипертрофированный мочевой пузырь, экстрофия мочевого пузыря, атрезия передней уретры с деформацией мочевого пузыря, двусторонним гидронефрозом, мегауретер [1, 2, 24, 33, 34].

Генитальные аномалии включают крипторхизм и псевдогермафродитизм у мужчин и маскулинизацию наружных гениталий у женщин с гипертрофией клитора, атрезией влагалища, сращением малых половых губ, часто двурогую матку, аномалии развития и проходимости яичников, неоднозначные гениталии. Fraser синдром сопровождается гипогонадизмом [35, 36].

Аномалии уха, носа и горла включают снижение слуха за счёт врождённых дефектов ушной раковины, сужения/атрезии наружного слухового прохода, недоразвития барабанной полости среднего уха и ячеистой структуры клеток сосцевидного отростка (склеротический тип строения сосцевидного отростка). Другими редкими пороками являются аномальные и/или низко посаженные уши, диспластическая ушная раковина, гипопластические ноздри, стеноз или атрезия хоан [1, 3].

Аномалиями верхних дыхательных путей являются сужение просвета гортани, что провоцирует нехватку воздуха или удушье у детей. Сужение просвета гортани диагностируют в 21–83 % случаев [37, 38]. Подсвязочный стеноз и мембраны гортани или атрезия гортани и трахеи являются наиболее частыми аномалиями при Fraser синдроме [1–5, 38].

Костно-мышечные аномалии включают частичную синдактилию (сросшиеся пальцы), дефект окостенения черепа, диастаз – расхождение прямых мышц живота, лобковый симфиз, двустороннюю дисплазию тазобедренного сустава и коленной чашечки. Кожная синдактилия встречается на верхних и нижних конечностях (у большинства – сращение кожи между тремя средними пальцами) [1–5, 16, 19].

Аноректальные аномалии представлены атрезией/стенозом анального канала, атрезией толстой кишки [39]. У пациентов с Fraser синдром описаны диастаз лонного симфиза, смещение пупка, пупочная грыжа, аномалия развития брыжейки тонкой кишки, провоцирующая спаечную болезнь [1].

Пороки сердца при Fraser синдроме встречаются у пациентов в 6–13 % (коарктация аорты, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, дэкстрокардия и транспозиция сосудов, гипертрофия левого желудочка, гипертрофическое сердце, вариант Эбштейна аномалии) [1–3]. Пациенты с Fraser синдромом имеют предрасположенность к инфекционному эндокардиту [29].

Критерии диагностики Fraser синдрома

Диагноз Fraser синдрома основан на выявлении основных (криптофтальм, синдактилия, аномалии органов мочевой и дыхательной системы, гениталий, семейного анамнеза, указывающего на близкородственный брак) и второстепенных критериев (врожденные пороки развития носа и ушей, дефекты окостенения черепа, аноректальные аномалии, пупочная грыжа) [1, 3–5, 24, 40].

Первыми авторами, которые сообщили о критериях диагноза Fraser синдрома, были I.T. Thomas et al. (1986). В дальнейшем M.M. Van Haelst et al. (2007) представили пересмотр диагностических критериев Fraser синдрома, добавлены аномалии дыхательных путей и органов мочевой системы к основным критериям, исключены умственная отсталость и расщелины губы/неба в качестве критериев (табл. 3) [1, 24].

Пренатальная диагностика

P.A. Boyd et al. (1988) предположили, что пренатальная диагностика с помощью ультразвукового исследования глаз, пальцев и почек должна выявлять тяжелую форму синдрома [41]. Диагностика Fraser синдрома с использованием ультразвукового исследования на 18-й неделе беременности

Таблица 3 / Table 3

Пересмотренные диагностические критерии Fraser синдрома [24]

Revised diagnostic criteria for Fraser syndrome

Основные критерии	Major criteria
Синдактилия	Syndactyly
Криптофтальм	Cryptophthalmos spectrum
Аномалии органов мочевыводящего тракта	Urinary tract abnormalities
Аномалии гениталий	Ambiguous genitalia
Аномалии гортани и трахеи	Laryngeal and tracheal anomalies
Положительный семейный анамнез	Positive family history
Второстепенные критерии	Minor criteria
Аноректальные дефекты	Anorectal defects
Диспластические уши	Dysplastic ears
Дефекты окостенения черепа	Skull ossification defects
Пупочные аномалии	Umbilical abnormalities
Носовые аномалии	Nasal anomalies

*Fraser синдром диагностируют при наличии трех основных критериев или двух основных и двух второстепенных, или одного основного и четырех второстепенных критериев [24].

ности возможна, если присутствуют 2 из следующих признаков: обструктивная уropатия, микрофтальмия, синдактилия и маловодие [1]. Пренатальная диагностика Fraser синдрома в основном основана на выявлении агенезии почек и атрезии гортани, семейного анамнеза с указанием на близкородственный брак [42–45].

Почечные аномалии, синдактилия и криптофтальм, присутствующие более чем в 90 % случаев пренатальной и постнатальной диагностики, могут редко обнаруживать при УЗИ при маловодии, которое препятствует пренатальному распознаванию основных диагностических критериев Fraser синдрома [41–45].

Прерывание беременности может быть рекомендовано при ранней диагностике, особенно при агенезии почек или атрезии гортани у плода [42]. В европейских странах до 82 % случаев беременностей в этой ситуации прерываются по медицинским показаниям. По показаниям проводится абдоминальная эхография для диагностики аномалий мочевой и половой систем [45]. Дефекты окостенения черепа оценивают с помощью рентгенографии и/или компьютерной томографии [1]. Во всех случаях диагностики Fraser синдрома необходима генетическая консультация [46].

Молекулярно-генетическая диагностика

Молекулярная диагностика Fraser синдрома методом целевого секвенирования панели генов *FRAS1*, *FREM2*, *GRIP1* устанавливает клинико-генетический диагноз [46].

Лечение пациентов с Fraser синдромом

Ведение пациентов осуществляется совместно педиатром, нефрологом, отоларингологом, сурдологом, челюстно-лицевым хирургом, офтальмологом, генетиком, анестезиологом.

Офтальмологические пороки развития

Криптофтальм представляет собой проблему при хирургической реконструкции и визуальной реабилитации [1]. Периокулярное хирургическое лечение включает рассечение спаек роговицы от ороговевшей роговицы, трансплантацию слизистой оболочки, переключаящего лоскута века с последующим разделением и дальнейшее увеличение нижнего века по мере необходимости. S. Lessa et al. (2011) представили двухэтапную хирургическую реконструктивную процедуру для коррекции аномалий верхнего века и глазной луковицы при криптофтальме (методика Мастарда с фиксацией транспонированного лоскута нижнего века на поднимающую мышцу) [47, 48]. Дисгенезия слезной системы и дакриоцистоцеле – врожденная непроходимость носослезного протока у

пациентов с Fraser синдромом встречается редко [25, 26]. Эндоскопическая эндоназальная оценка через носовую полость осуществляется с целью диагностики дакриоцистоцеле и при необходимости дренирования и марсупиализации [26].

Пороки развития почек

Согласно масштабным исследованиям NAPRTCS (2007), основными заболеваниями, приводящими к формированию ХБП, являются сочетанные аномалии почек и мочевыводящих путей САКУТ: обструктивные уropатии, гипоплазия и дисплазия почек, пузырно-мочеточниковый рнфлюкс, рефлюкс-нефропатия [24, 33, 34]. Диагностика САКУТ включает инструментальные методы исследования – УЗИ почек и мочевого пузыря с доплерографией сосудов почек, экскреторную урографию, микционную цистографию, статическую реносцинтиграфию, магнитно-резонансную и компьютерную томографию. Лабораторный скрининг выявляет у пациентов протеинурию, гипопроteinемию, гипоальбуминемию [33].

Хирургическое лечение включает проведение эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса с имплантацией пластического материала под заднюю стенку подслизистой части мочеточника для создания адекватного клапанного механизма уретровезикального соустья; антирефлюксных операций, целью которых является создание адекватного клапанного механизма путем удлинения и фиксации подслизистой части пораженного мочеточника (операции Лиха–Грегуара, Козна, Политано–Ледбеттера, уретероцистонеостомия и др.); пиелопластики и лапароскопической пиелопластики; урологической операции с формированием уретеропиелoанастомоза; уретероцистонеoанастомоза, лапароскопического уретероцистoанастомоза.

Ренопротективная терапия предусматривает восстановление адекватной уродинамики, ликвидацию микробно-воспалительного процесса, поддержание нормального артериального давления, назначение препаратов, осуществляющих перенос электронов в дыхательной цепи митохондрий (коэнзим Q, янтарная кислота, цитохром C), кофакторов энзимных реакций энергетического обмена (никотинамид, рибофлавин, тиамин и др.), антиоксидантов и мембраностабилизаторов (витамины C, E, B₆, B₁₅, рибоксин).

В терминальной стадии ХБП осуществляют детям проведение заместительной почечной терапии гемодиализом или перитонеальным диализом и трансплантацией почки [33, 40].

При необходимости применения хирургического лечения у пациентов с Fraser синдромом могут возникнуть проблемы при интубации трахеи из-за стеноза голосовой щели. J.D. Mathers et al. (2014) сообщили о возникновении затруднения или невозможности интубации трахеи из-за стеноза голосовой щели (20%) у пациентов с Fraser синдромом [49]. Нарушения дыхательных путей представляют собой фактор риска смерти в младенчестве и раннем детстве, и надлежащее лечение может быть затруднено из-за высокой частоты рецидивов, особенно в случае перепонки гортани [1, 38, 49–50]. Трахеостомия при рождении может быть необходима для проходимости дыхательных путей и сохранения жизни пациента [49–51]. В других случаях следует исследовать ларинготрахеальные изменения, чтобы предвидеть трудную/невозможную интубацию. Прямая ларингоскопия и эндоскопическое измерение дыхательных путей проводятся для оценки степени тяжести голосовой перепонки в соответствии с классификацией Коэна и подсвязочного стеноза по шкале Коттона–Майера [38, 49]. Крикотрахеальная резекция является адекватной альтернативой хирургическому лечению при стенозе голосового аппарата с нарушением подвязочного давления и наличии мембраны гортани [38].

Существует связь между наличием зубного налета, пародонтоза и хроническим заболеванием легких, особенно пневмонией. Важно соблюдать гигиену полости рта с целью уменьшения количества биопленок с применением хлоргексидина и повидон-йода [29–32], восстановления окклюзии путем установки зубных имплантатов [31, 32].

Таблица 4 / Table 4

Выживаемость пациентов с Fraser синдромом по данным литературы [2]
Survival of patients with Fraser syndrome according to the literature [2]

Возраст выживания пациентов с Fraser синдромом	Количество пациентов
До 4 нед	5
До 1 года	16
1–10 лет	16
10–20 лет	8
Старше 20 лет	2
Возраст не указан, жив	18
Мертворожденный или самопроизвольный аборт	8
Прерывание беременности	15
Умерли на первой неделе жизни	24
Умер на первом году жизни	4

Прогноз Fraser синдрома у детей серьезный. Показатели выживаемости низкие, дети умирают в возрасте до одного года (25% в течение первого года жизни в большинстве случаев из-за аномалий органов дыхательной или мочевой системы) [1, 2, 15, 24]. В табл. 4 показана выживаемость пациентов с Fraser синдромом по данным А.М. Slavotinek, C.J. Tift (2002) [2].

Пациенты доживают до 20 лет и более, описаны 5 пациентов с Fraser синдромом старше 20 лет (см. табл. 4) [1, 2, 15, 24]. Самыми частыми причинами смерти детей, умерших в первую неделю жизни, были стеноз/атрезия гортани или респираторная недостаточность, обструктивная урпатия или двусторонняя почечная агенезия, или комбинация стеноза гортани и пороков развития почек. Выживаемость пациентов более 20 лет отмечена при отсутствии тяжелых пороков развития органов мочевой и дыхательной систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы указывают на полиморфизм клинического фенотипа редкого (орфанного ORPHA:2052) заболевания – Fraser синдрома с аутомно-рецессивным типом наследования, который у детей характеризуется сочетанными аномалиями глаз, почек, гортани, носа и ушей, гениталий, сердца, кишечника. В результате проведения молекулярно-генетических исследований получена информация о патогенезе Fraser синдрома, обусловленного мутациями генов *FRAS1*, *FREM2*, *GRIP*. Молекулярно-генетическое исследование доказывает редкое заболевание, требует генетического консультирования. Основными критериями диагностики фенотипа Fraser синдрома у детей являются: криптофтальм, синдактилия, аномалии органов мочевой и дыхательной систем, гениталий, семейного анамнеза, указывающего на близкородственный брак; второстепенными: врожденные пороки развития носа и ушей, дефекты окостенения черепа, аноректальные аномалии, пупочная грыжа. Прогноз Fraser синдрома у детей серьезный. Показатели выживаемости детей первого года жизни с Fraser синдромом составляют 25%. Особую важность для прогноза исхода приобретают пренатальная и неонатальная диагностика Fraser синдрома, осуществление совместного лечения и ведения ребенка офтальмологом, отоларингологом, сурдологом, нефрологом, урологом, челюстно-лицевым хирургом и другими специалистами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Bouaoud J, Olivetto M, Testelin S, Dakpe S, Bettoni J, Devauchelle B. Fraser syndrome: review of the literature illustrated by a historical adult case. *International J of Oral and Maxillofacial Surgery* 2020;49(10):1245–1253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.01.007>
2. Slavotinek AM, Tiffet 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
3. OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders # 219000 – Fraser syndrome [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ., 2020; <https://www.omim.org/entry/219000>
4. ORPHA:2052 Fraser syndrome [Electronic resource]. 2020 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=2052
5. Fraser GR. Our genetical 'load'. A review of some aspects of genetical variation. *Annals of Human Genetics* 1962;25(4):387–415. doi: [10.1111/j.1469-1809.1962.tb01774.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1962.tb01774.x)
6. Beylerian M, Hugo J, Hadjadj È, Beylerian H, Denis D. Fraser syndrome: Case report. *J Fr Ophthalmol* 2018;41(10):489–490. doi: [10.1016/j.jfo.2018.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.04.006)
7. Brimo Alsaman MZ, Agha S, Sallah H, Badawi R, Kitaz MN, Assani A, Nawfal H. Bilateral anophthalmia and intrahepatic biliary atresia, two unusual components of Fraser syndrome: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(1):358. doi: [10.1186/s12884-020-03048-x](https://doi.org/10.1186/s12884-020-03048-x)
8. Dumitru A, Costache M, Lazaroiu AM, Simion G, Secara D, Cirstoiu M, Emanoil A, Georgescu TA, Sajin M. Fraser Syndrome – a Case Report and Review of Literature. *Maedica (Bucur)* 2016;11(1):80–83. PMID: 28465758
9. Touré A, Diomandé IA, Nouraly H, Béréte R, Koffi KV, Kodjikian L. [Bilateral cryptophthalmos in Fraser syndrome: Case report and review of the literature]. *J Fr Ophthalmol* 2015;38(5):97–100. doi: [10.1016/j.jfo.2014.09.022](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2014.09.022)
10. Bousson S, Lyonnet S, Van Der Zwaag B, Vogel MJ, Smol T, Mezel A, Manouvrier-Hanu S, Vincent-Delorme C, Vanlerberghe C. Fraser syndrome without cryptophthalmos: Two cases. *Eur J Med Genet* 2020;63(4):103839. doi: [10.1016/j.ejmg.2020.103839](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103839)
11. Брюханова НО, Мещерякова ТИ, Жилина СС, Зинченко РА, Сидоренко ЕЕ, Климчук ОВ. Синдром Фрейзера (описание клинического случая). *Детская больница @ detskaya-bolnitsa* 2014;1(55) 41–44
12. Bryuhanova NO, Meshcheryakova TI, Zhilina SS, Zinchenko RA, Sidorenko EE, Klimchuk OV. Fraser Syndrome (case report). *Detskaya bol'nica @detskaya-bolnitsa* 2014;1 (55) 41–44
13. Abdalla EM, Zayed LH, Issa NM, Amin AK. Fraser syndrome: Phenotypic variability and unusual findings in four Egyptian families. *Egypt J of Med Hum Genet* 2016;17(2):233–238. doi: [10.1016/j.ejmhg.2015.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2015.10.004)
14. Mbonda A, Endomba FT, Kanmounye US, Nkeck JR, Tochie JN. Diagnosis of Fraser syndrome missed out until the age of six months old in a low-resource setting: a case report. *BMC Pediatr* 2019;19(1):292. doi: [10.1186/s12887-019-1673-6](https://doi.org/10.1186/s12887-019-1673-6). PMID: 31438902
15. Левиашвили ЖГ, Савенкова НД. Справочник по наследственным синдромам с патологией почек у детей. Издательство «Левша», СПб., 2015. 103 с.
16. Leviashvili ZhG, Savenkova ND. Handbook of hereditary syndromes with kidney pathology in children. Publishing house "Levsha", SPb., 2015. 103 p.
17. Barisic I, Odak L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E et al. Fraser Syndrome: Epidemiological Study in a European Population. *Am J Med Genet Part A* 2013;161(5):1012–1018. doi: [10.1002/ajmg.a.35839](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35839)
18. van Haelst MM, Maiburg M, Baujat G, Jadeja S, Monti E, Bland E et al. Molecular study of 33 families with Fraser syndrome new data and mutation review. *Am J Med Genet A* 2008;146A(17):2252–2257. doi: [10.1002/ajmg.a.32440](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32440)
19. Midro AT, Stasiewicz-Jarocka B, Borys J, Hubert E, Skotnicka B, Hassmann-Poznańska E, Sierpińska T, Panasiuk B, Schanze D, Zenker M. Two unrelated families with variable expression of Fraser syndrome due to the same pathogenic variant in the FRAS1 gene. *Am J Med Genet A* 2020;182(4):773–779. doi: [10.1002/ajmg.a.61495](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61495)
20. Ozemri Sag S, Gorukmez O, Gorukmez O, Ture M, Sahinturk S, Topak A, Gulten T, Schanze D, Yakut T, Zenker M. A novel mutation in the FRAS1 gene in a patient with Fraser syndrome. *Genet Couns* 2015;26(1):21–27. PMID: 26043503
21. Hines EA, Verheyden JM, Lashua AJ, Larson SC, Branchfield K, Domyan ET et al. Syndactyly in a novel Fras1rdf mutant results from interruption of signals for interdigital apoptosis. *Developmental Dynamics* 2016;245(4):497–507. doi: [10.1002/dvdy.24389](https://doi.org/10.1002/dvdy.24389)
22. Pitera JE, Scambler PJ, Woolf AS. Fras1, a basement membrane-associated protein mutated in Fraser syndrome, mediates both the initiation of the mammalian kidney and the integrity of renal glomeruli. *Hum Mol Genet* 2008;17(24):3953–3964. doi: [10.1093/hmg/ddn297](https://doi.org/10.1093/hmg/ddn297)
23. Takamiya K, Kostourou V, Adams S, Jadeja S, Chalepakakis G, Scambler PJ et al. A direct functional link between the multi-PDZ domain protein GRIP1 and the Fraser syndrome protein Fras1. *Nat Genet* 2004;36(2):172–177. doi: [10.1038/ng1292](https://doi.org/10.1038/ng1292)
24. Lloreda-Garcia JM, González-Rodríguez JD, Leante-Castellanos JL. Fraser syndrome caused by a new mutation in the FREM2 gene. *An Pediatr (Barc)* 2015;82(3):207–208. doi: [10.1016/j.anpedi.2014.04.009](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.04.009)
25. Nayak SS, Salian S, Shukla A, Mathew M, Girisha KM. Variable presentation of Fraser syndrome in two fetuses and a novel mutation in FRAS1. *Congenital Anomalies* 2017;57(3):83–85. doi: [10.1111/cga.12188](https://doi.org/10.1111/cga.12188)
26. van Haelst MM, Scambler PJ, Fraser Syndrome Collaboration Group, Hennekam RCM. Fraser syndrome: a clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2007;143A(24):3194–203. doi: [10.1002/ajmg.a.31951](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31951)
27. Ali M, Gupta S, Patel A, Naik M. Lacrimal Drainage Anomalies in Fraser Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018;34(1):92–93. doi: [10.1097/IOP.0000000000001026](https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001026)
28. Falls ME, Rabinowitz MP, Carrasco JR, Rabinowitz MR. Endoscopic Management of Lacrimal System Dysgenesis and Dacryocystoceles in Fraser Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Allergy Rhinol (Providence)* 2018;9. doi: [10.1177/2152656718804905](https://doi.org/10.1177/2152656718804905)
29. Beylerian M, Hugo J, Hadjadj È, Beylerian H, Denis D. Fraser syndrome: Case report. *J Fr Ophthalmol* 2018;41(10):489–490. doi: [10.1016/j.jfo.2018.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.04.006)
30. Brimo Alsaman MZ, Agha S, Sallah H, Badawi R, Kitaz MN, Assani A, Nawfal H. Bilateral anophthalmia and intrahepatic biliary atresia, two unusual components of Fraser syndrome: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(1):358. doi: [10.1186/s12884-020-03048-x](https://doi.org/10.1186/s12884-020-03048-x)
31. Hassona Y, Kharoub H, Scully C. Oral healthcare in Fraser syndrome. *Spec Care in Dentist* 2017;37(5):263–266. doi: [10.1111/scd.12247](https://doi.org/10.1111/scd.12247)
32. Gallottini M, Llanos AH, Romito GA, Romano MM, de Oliveira FB, de Rezende NPM. Oral manifestations and rehabilitation in Fraser syndrome: A case report. *Spec Care Dentist* 2018;38(4):249–254. doi: [10.1111/scd.12297](https://doi.org/10.1111/scd.12297)
33. Keene EJ, Day PF. Case report: hypodontia and short roots in a child with Fraser syndrome. *Eur Arch Paediatr Dent* 2011;12(4):216–218
34. de Oliveira TL, de Sant'Anna GR. Fraser Syndrome-Oral Manifestations and a Dental Care Protocol. *Case Reports in Dentistry* 2014; Article ID 486108, 5 pages. doi: [10.1155/2014/486108](https://doi.org/10.1155/2014/486108)
35. Лысова ЕВ, Савенкова НД. САКУТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология* 2017;21(3):69–74. doi: [10.24884/1561-6274-2017-3-69-74](https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-69-74)

- Lysova EV, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Nefrologiya* 2017;21(3):69–74 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74
34. Smith JM, Stablein DM, Munoz R et al. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 2007;11(4):366–373
35. Hutson JM, Grover SR, O'Connell M, Pennell SD. Malformation syndromes associated with disorders of sex development. *Nature Reviews Endocrinology* 2014;10(8):476–487. doi: 10.1038/nrendo.2014.83
36. Mizuno K, Nakane A, Nishio H, Moritoki Y, Kamisawa H, Kurakawa S, Kato T, Ando R, Maruyama T, Yasui T, Hayashi Y. Involvement of the bone morphogenetic protein/SMAD signaling pathway in the etiology of congenital anomalies of the kidney and urinary tract accompanied by cryptorchidism. *BMC Urol* 2017;17(1):112. doi: 10.1186/s12894-017-0300-9.PMID: 29197384
37. Izadi F, Ahmadi A, Zobairy H, Bakhti S, Hirbod H, Safdarian M. Fraser syndrome with laryngeal webs: Report of two cases and a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(11):1959–1962. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.08.043
38. Francom CR, Best CA, Eaton RG, Pepper V, Onwuka AJ, Breuer CK et al. Clinical validation and reproducibility of endoscopic airway measurement in pediatric aerodigestive evaluation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;116:65–69. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.10.004
39. Narang M, Kumar M, Shah D. Fraser-cryptophthalmos syndrome with colonic atresia. *Indian J Pediatr* 2008;75(2):189. doi: 10.1007/s12098-008-0030-9
40. Наследственные болезни почек у детей. Ред. НД. Савенкова. Левша. СПб., СПб., 2020; 440
- Hereditary kidney disease in children. Edited by ND. Savenkova. Levsha SPb, SPb., 2020; 440 (In Russ.)
41. Boyd PA, Keeling JW, Lindenbaum RH. Fraser syndrome (cryptophthalmos-syndactyly syndrome): a review of eleven cases with postmortem findings. *Am J Med Genet* 1988;31(1):159–168. doi: 10.1002/ajmg.1320310119
42. Tuuli MG, Odibo AO. 128 – Fraser Syndrome. In: Copel JA, D'Alton ME, Feltovich H, Gratacós E, Krakow D, Odibo AO et al., editors. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care* (Second Edition). Elsevier; 2018. 547–549.e1
43. Tessier A, Sarreau M, Pelluard F, André G, Blesson S, Bucourt M et al. Fraser syndrome: features suggestive of prenatal diagnosis in a review of 38 cases. *Prenat Diagn* 2016;36(13):1270–1275. doi: 10.1002/pd.4971
44. De Bernardo G, Giordano M, Di Toro A, Sordino D, De Brasi D. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome: a matter of life or death? *Ital J Pediatr* 2015;41:86. doi: 10.1186/s13052-015-0195-6
45. Kornacki J, Sowińska-Seidler A, Socha M, Ropacka M, Jamsheer A. Prenatal diagnosis of Fraser syndrome using routine ultrasound examination, confirmed by exome sequencing: Report of a novel homozygous missense FRAS1 mutation. *Congenital Anomalies* 2017;57(1):37–38. doi: 10.1111/cga.12177
46. Chen H. Fraser Syndrome. In: Chen H, editor. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. Springer New York, New York, NY; 2017. p. 1143–1151
47. Lessa S, Nanci M, Sebastián R, Flores E. Two-stage reconstruction for eyelid deformities in partial cryptophthalmos. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2011;27(4):282–286. doi: 10.1097/IOP.0b013e318201d627
48. Tran AQ, Lee BW, Alameddine RM, Korn BS, Kikkawa DO. Reconstruction of Unilateral Incomplete Cryptophthalmos in Fraser Syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017;33(3S Suppl 1):73–75. doi: 10.1097/IOP.0000000000000450.PMID: 25811163
49. Mathers JD, Breen TM, Smith JH. Delivery of anaesthesia and complications for children with Fraser syndrome: a review of 125 anaesthetics. *Paediatr Anaesth* 2014; 24:1288–1294
50. Crowe S, Westbrook A, Bourke M, Lyons B, Russell J. Impossible laryngeal intubation in an infant with Fraser syndrome. *Paediatr Anaesth* 2004;14(3):276–278
51. Alvaréz-Neri H, Morán VF, De La Torre C, Villamor P, Penchyna Grub J. Airway features in Fraser syndrome: Case report and literature review. *International J of Pediatr Otorhinolaryngology Extra* 2017;18:16–18. doi: 10.1016/j.pedex.2017.09.004

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Левиашвили Жанна Гавриловна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, зав. кафедрой факультетской педиатрии. Тел.: (812) 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID 0000-0002-9415-4785

About the authors:

Prof., Zhanna. G. Leviashvili MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatrics, professor. Phone: (812) 416-52-86; E-mail: Jannalevi@gmail.com. ORCID ID 0000-0002-5881-0124

Prof., Nadezhda D. Savenkova MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 194100, Russia, St-Petersburg, litovskaya str., 2. St-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of faculty pediatrics of the St-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation. Phone: (812) 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID 0000-0002-9415-4785

Поступила в редакцию: 15.01.2021

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 15.01.2021

Accepted for publication: 26.03.2021