

# Síndrome de Fraser: Frecuencia en nuestro medio y aspectos clínico-epidemiológicos de una serie consecutiva de casos

M.L. Martínez-Frías<sup>1</sup>, E. Bermejo Sánchez<sup>2</sup>, V. Félix<sup>3</sup>, R. Calvo Celada<sup>4</sup>, A. Ayala Garcés<sup>5</sup>, F. Hernández Ramón<sup>6</sup>

**Resumen. Introducción:** Para el diagnóstico del síndrome de Fraser se han definido cuatro características mayores (criptoftalmos, sindactilia, anomalías de genitales y hermanos afectados) y ocho características menores (alteraciones de la nariz, oídos, laringe, fisuras orales, hernia umbilical, agenesia oral, defectos esqueléticos y retraso mental). El criterio generalmente adoptado para el diagnóstico es la existencia de, al menos, dos características mayores y una de las menores, o bien una de las mayores y cuatro de las menores. Se considera que el síndrome es autosómico recesivo, y es frecuente la afectación en hermanos.

**Material y métodos:** Mostramos las características de los siete casos de síndrome de Fraser identificados en la serie consecutiva de 1.405.374 recién nacidos vivos y 9.042 recién nacidos muertos controlados por el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) entre abril de 1976 y marzo de 1997.

**Resultados y conclusiones:** La frecuencia mínima estimada del síndrome de Fraser en nuestro medio es de 0,43 por 100.000 recién nacidos vivos, y de 11,06 por cada 100.000 recién nacidos muertos. Al igual que en otras series de casos, hemos podido comprobar por las manifestaciones clínicas de nuestros casos que la expresividad del síndrome es muy variada. En el momento actual es posible detectar prenatalmente algunas características del síndrome de Fraser mediante el examen ecográfico de los ojos, dedos y riñones. Cuatro de nuestros siete casos eran gitanos, por lo que la frecuencia del síndrome en recién nacidos vivos gitanos es 129,3 veces mayor que en los no gitanos. Por tanto, dado que la frecuencia del gen responsable del síndrome de Fraser es mayor en gitanos que en no gitanos, en este grupo étnico debe hacerse un especial despistaje de éste y otros síndromes autosómicos recesivos.

*An Esp Pediatr* 1998;48:634-638.

**Palabras clave:** Síndrome de Fraser; Criptoftalmos; Frecuencias; Gitanos.

## FRASER SYNDROME: FREQUENCY AND CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF A CONSECUTIVE SERIES OF CASES

**Abstract. Objective:** Four major characteristics (cryptophthalmos, syndactyly, genital anomalies and affected siblings) and eight minor characteristics (alterations of the nose, ears, larynx, oral clefts, umbilical hernia, renal agenesis, skeletal anomalies and mental retardation) have been defined for the diagnosis of Fraser syndrome. The generally accepted criterion for the diagnosis is at least the presence of 2 major and one minor characteristic, or one major and four minor characteristics. The etiology of the syndrome is autosomal recessive and siblings are frequently affected.

**Patients and methods:** We show the characteristics of the 7 cases of Fraser syndrome identified in the consecutive series of 1,405,374 liveborn infants and 9,042 stillborn children surveyed by the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) between April 1976 and March 1997.

**Results and Conclusions:** The minimal estimated frequency of Fraser syndrome is 0.43 per 100,000 liveborn infants and 11.06 per 100,000 stillbirths. As has been shown in other case studies, we have observed a wide clinical expression of this syndrome. At present it is possible to prenatally detect some of the characteristics of Fraser syndrome through ultrasound examination of eyes, digits and kidneys. Four out of the 7 cases we present here were gypsies and the frequency of the syndrome among liveborn gypsy infants is 129.3 times higher than among the non-gypsy population. Therefore, given that the frequency of the gene is higher in the gypsy population than in other ethnic groups, it is recommended that a special search among gypsies for the identification of this and other autosomal recessive syndromes be performed.

**Key words:** Fraser syndrome. Cryptophthalmos. Frequencies. Gypsy.

## Introducción

En 1962 Fraser<sup>(1)</sup> describió una combinación de defectos en el mismo niño consistentes en criptoftalmos, alteraciones del conducto lacrimal, hipertelorismo, malformaciones de oído y pabellón auricular, sindactilia, separación de la sínfisis del pubis, y anomalías renales y genitales, y se observó su repetición en hermanos. Sin embargo, la primera descripción clínica de este síndrome la había realizado Zehender y cols. en 1872<sup>(2)</sup>. Inicialmente se le denominó como síndrome de criptoftalmos, incluso como criptoftalmos-sindactilia<sup>(3-5)</sup>. Sin embargo, debido a que el criptoftalmos no es un rasgo que esté siempre presente en todos los casos, se prefiere la denominación de síndrome de Fraser<sup>(6,7)</sup>. La expresividad del síndrome es tan variada, que Thomas y cols.<sup>(8)</sup> elaboraron unos criterios para poder llegar a

<sup>1</sup>ECEMC y Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. <sup>2</sup>ECEMC, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Hospital «Virgen de la Salud». Toledo. <sup>4</sup>Servicio de Pediatría, Hospital «Santa María del Rosell». Cartagena. <sup>5</sup>Servicio de Neonatología. Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología. Hospital «Gregorio Marañón». Madrid. <sup>6</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Materno-Infantil «Virgen de la Arrixaca». Murcia.

*Correspondencia:* M.L. Martínez-Frías. ECEMC. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. 28040 Madrid.

*Recibido:* Enero 1998

*Aceptado:* Marzo 1998

Tabla I Manifestaciones clínicas de los casos son síndrome de Fraser

Tipo de defectos	1	2	3	4	5	6	7
Agenesia de hueso del cráneo	-	-	-	+	-	-	
Criptomalcos	+	-	+	-	-	+	+
Anoftalmía	-	-	+	+	-	-	+
Agenesia/hipoplasia de párpados	-	+	-	-	-	-	-
Eversión palpebral	-	-	-	+	-	-	-
Blefarofimosis	-	-	-	-	+	-	-
Hipertelorismo	+	-	-	-	+	-	-
Epicantus	-	+	-	-	-	-	-
Hipoplasia nasal	+	+	-	-	+	-	+
Atresia orificios nasales	-	-	-	-	-	+	-
Micrognatia	-	+	-	-	-	-	-
Labio leporino con paladar hendido	-	-	-	+	-	-	-
Fisura labio-nasal lateral	-	-	-	-	+	-	-
Fisura del paladar	-	-	-	-	+	-	-
Atresia de laringe	-	-	-	-	-	+	-
Hipoplasia de mamilas	-	-	-	-	+	-	-
Hernia umbilical	-	-	-	+	-	-	-
Ombigo de implantación baja	-	-	-	+	+	-	-
Sindactilia	+	+	+	+	+	+	+
Pies zambos	-	+	-	-	-	-	-
Fístulas intestinales	-	-	-	-	+	-	-
Imperforación de ano	+	+	+	-	+	-	-
Desplazamiento del esfínter anal	+	-	-	-	-	-	-
Agenesia renal uni/bilateral	U	U	-	U	U	-	U
Displasia renal	-	+	-	-	-	-	+
Hipoplasia uretral	-	+	-	-	-	-	-
Hipoplasia de vejiga	-	+	-	-	-	-	-
Ausencia de meato uretral	-	+	-	-	-	-	-
Hipertrofia de clítoris	-	-	-	+	-	+	+
Hipertrofia de labios mayores	-	-	-	-	-	+	-
Sinequia labios mayores	-	-	-	-	-	-	+
Genitales ambiguos	+	-	+	+	+	-	+
Agenesia/hipoplasia de ovarios	+	-	-	-	-	-	-
Agenesia/hipoplasia de útero	+	-	-	-	-	-	-
Criptorquidia	-	+	-	-	-	-	-
Cloaca persistente	-	-	-	+	-	-	-

*U = Unilateral.*

diagnosticar el síndrome de Fraser. Los criterios diagnósticos incluyen cuatro rasgos considerados como mayores (criptomalcos, sindactilia, anomalías de genitales y hermano/a con el síndrome) y ocho rasgos considerados menores (anomalías de la nariz, oídos y laringe, fisuras orales, defectos esqueléticos, hernia umbilical, agenesia renal y retraso mental). Según estos autores, se puede diagnosticar el síndrome de Fraser siempre que existan, por lo menos, dos de los defectos considerados como criterios mayores y, al menos, uno de los menores, o bien uno mayor y cuatro menores.

Son numerosos los casos que se han publicado de este síndrome, tanto en hermanos como primeros casos de una familia. Mortimer y cols.<sup>(12)</sup> describen la segunda observación de unos

gemelos monocigóticos con agenesia renal bilateral y también concordantes en una serie de defectos compatibles con el diagnóstico de síndrome de Fraser. Se ha observado que la frecuencia de padres consanguíneos es muy alta (hasta del 15% de los casos)<sup>(9-12)</sup>. El síndrome se considera autosómico recesivo.

Presentamos los casos de niños con el síndrome de Fraser identificados sobre un total de 25.607 recién nacidos vivos malformados pertenecientes a la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

## Material y métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC, que es un programa de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen

Tabla II Otras características de los casos con síndrome de Fraser

Características	1	2	3	4	5	6	7
Peso	?	1.810	2.500	2.390	2.600	3.000	2.200
Edad gestacional	37	33	34	?	41	39	?
Edad materna	22	15	33	20	18	19	22
Edad paterna	29	20	35	22	18	20	24
Número de embarazos	2	1	6	2	2	3	2
Hermanos afectados	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No
Padres consanguíneos	No	No*	Sí	Sí*	No*	No*	No
Cariotipo	46,XX	46,XY	No	46,XX	46,XX	No	46,XX
Sexo clínico	G. amb RNV	Masc RNV	G. amb RNV	G. amb RNV	G. amb RNV	Fem RNV	G. amb RNM

\* Son gitanos  
*G. amb = genitales ambiguos; Fem = femenino; Masc = masculino; RNV = recién nacido vivo; RNM = recién nacido muerto*

con defectos congénitos<sup>(13-15)</sup>. El ECEMC está basado en un sistema de registro de niños recién nacidos, de base hospitalaria y recogida de la información en tipo caso-control. Todos los niños nacidos en 76 hospitales distribuidos por todas las Comunidades Autónomas son examinados por pediatras que, interesados por el problema de los defectos congénitos, colaboran con el ECEMC recogiendo la información especificada en unos protocolos especiales (que son comunes para todos) y siguiendo una estricta metodología. Los recién nacidos son examinados por pediatras/neonatólogos durante los tres primeros días de vida, y se seleccionan como casos aquellos que presentan algún defecto mayor o menor detectado durante este período mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración de los recién nacidos. Para cada caso se selecciona su control, para el que se recogen los mismos datos que para los casos. La información se complementa en el cómputo mensual de los nacimientos ocurridos en cada hospital distribuidos por sexo, así como con fotografías, radiología, anatomía patológica y resultados de otros estudios complementarios<sup>(13-15)</sup>.

Los datos sobre los que se realiza este trabajo corresponden a los siguientes períodos y nacimientos. Entre abril de 1976 y marzo de 1997, el ECEMC controló un total de 1.405.374 recién nacidos vivos (RNV) consecutivos, y en el período enero de 1980 a marzo de 1997 se registraron un total de 9.042 recién nacidos muertos (RNM).

## Resultados

Entre el total de niños RNV controlados por el ECEMC en el período de estudio, 25.607 se seleccionaron como casos por presentar defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida, entre 1.405.374 RNV. Entre ellos, 6 niños tenían síndrome de Fraser, lo que nos da una frecuencia de 0,43 por 100.000 RNV (o 1/234.229 RNV). Entre los 9.042 nacidos muertos, 514 fueron malformados, uno de los cuales presentó síndrome de Fraser, lo que da una frecuencia de 11,06 por 100.000 RNM.

En la tabla I mostramos las manifestaciones clínicas de los 7 casos diagnosticados como síndrome de Fraser en el ECEMC.

En la tabla II mostramos otras características de los 7 casos. Es interesante resaltar que cuatro de los siete casos son hijos de padres gitanos. En relación con el sexo, hay sólo un caso de varón de los cinco que tienen cariotipo y, por el aspecto y características clínicas, el caso número 6 es una niña. El caso restante, con genitales ambiguos, no pudo ser estudiado citogenéticamente.

## Discusión

Presentamos el estudio de las características de siete casos de niños con síndrome de Fraser correspondientes a una serie consecutiva de recién nacidos, lo que nos ha permitido estimar la frecuencia mínima en nuestro medio, tanto sobre RNV, como sobre RNM. No obstante, consideramos que las cifras de frecuencia deben ser consideradas como estimaciones mínimas, ya que no podemos descartar que formas menos severas del síndrome (sobre todo sin criptoftalmos) hayan quedado sin diagnosticar.

Las manifestaciones clínicas de este síndrome son muy variadas, incluyendo las siguientes anomalías: criptoftalmos, sindactilia, alteraciones genitales, anomalías de la nariz y oídos, incluyendo el pabellón auricular, anomalía de la laringe, fisuras orales, defectos esqueléticos, hernia umbilical, agenesia renal y displasia renal, y retraso mental. En la tabla I queda clara, además, la gran expresividad que tiene el síndrome y, al igual que ha sido observado previamente<sup>(4,7,8,16)</sup>, tres de los siete casos (42,86%) no tenían criptoftalmos. En las figuras 1 y 2 mostramos dos casos, uno con labio leporino y paladar hendido y el otro sin fisuras orales. Por otra parte, y como podemos observar en las tablas I y II, los 7 casos que presentamos cumplen los criterios establecidos por Thomas y cols.<sup>(8)</sup>, ya que todos tienen dos o más características consideradas como criterios mayores y varias de los menores. Esto también nos hace pensar que casos con formas menos severas del síndrome pueden haber quedado sin



**Figura 1.** Aspecto clínico del caso número 4, que presenta labio leporino con paladar hendido y sin criptoftalmos.

diagnosticar, por lo que las cifras de frecuencia corresponden a las manifestaciones más completas del síndrome.

En cuanto a la consanguinidad entre los padres (Tabla II), ésta se observa en dos de las parejas; es decir, en el 28,57% de los casos, lo que encaja con lo descrito en la literatura<sup>(9)</sup>. Sin embargo, podemos considerar que, aparte de los dos casos en los que la



**Figura 2.** Aspecto del caso número 5, con criptoftalmos y sin labio leporino.

consanguinidad es conocida por la madre, hay tres casos más que, aunque la madre negó que tuviera algún parentesco con su marido, son gitanos. Y como pudimos calcular en un trabajo previo<sup>(17)</sup>, al margen de que más del 30% de los matrimonios de gitanos son entre parientes, ésta es una población con una alta endogamia. Esto implica que, aunque un matrimonio no tenga relación de consanguinidad, la probabilidad de tener genes en común es muy alta debido a la endogamia. Por consiguiente, la endogamia puede ser responsable de que la prevalencia del gen que produce el síndrome de Fraser sea mayor entre los gitanos que entre los no gitanos. De hecho, en nuestros datos observamos cuatro casos de gitanos con síndrome de Fraser entre una población estimada de 22.065 recién nacidos vivos gitanos, lo que da una frecuencia del síndrome en este grupo étnico de 1,81 por 10.000 RNV. Por otro lado, observamos que dos de los niños RNV no gitanos tienen síndrome de Fraser entre 1.383.330 RNV no gitanos, lo que da una frecuencia de 0,014 por 10.000 RNV no gitanos. Si dividimos la frecuencia observada entre los gitanos por la de no gitanos ( $1,81/0,014 = 129,3$ ) obtenemos que la frecuencia del síndrome de Fraser es 129,3 veces superior en RNV gitanos que en no gitanos, siendo esta diferencia estadísticamente muy significativa

( $p = 0,0000009$ ).

La disminución de la edad de los padres observada en esta serie es debida a la edad muy joven de las cuatro parejas de gitanos. En un trabajo previo<sup>(18)</sup> observamos que la media de edad materna de las mujeres gitanas era significativamente menor que la de las madres no gitanas de nuestra población.

Al ser éste un síndrome autosómico esperaríamos obtener igual número de niños y niñas afectados. Sin embargo, y aunque nuestra serie es pequeña, la proporción niño/niña es 0,2 (1/5). Esa mayor frecuencia de niñas afectadas no se observa en los 9 casos descritos por Boyd y cols.<sup>(7)</sup>, en cuya serie la proporción niño/niña es de 1,25 (5/4). Sin embargo, sí se observa en los siete casos descritos por Thomas y cols.<sup>(8)</sup> (serie que incluye nuestro caso nº 1), en los que la proporción sexual es de 0,4 (2/5). Una explicación a la mayor proporción de niñas afectadas podría ser que en nuestros datos exista un subregistro de las formas menos severas del síndrome y que éstas afecten más a los niños. Otro aspecto que también podría influir es que el síndrome fuera más letal en varones, produciendo una mortalidad prenatal mayor. Sin embargo, ninguna de las madres de los siete casos que presentamos tuvieron abortos espontáneos. Pero, por otro lado, calculando la proporción sexual de los hermanos anteriores de los siete casos obtenemos que hay también más niñas, siendo 3 niños y 8 niñas (M/F = 0,38). Podríamos especular que la mortalidad diferencial en varones tuviera lugar antes de la fase de reconocimiento del embarazo. Es decir, en estadios muy precoces de la gestación, por lo que la mujer no llega a saber que estaba embarazada. Esto produciría el nacimiento de mayor número de niñas. En este sentido, lo único que podemos apuntar es que hay más de un año de separación entre el nacimiento de todos los hijos de estas siete madres.

Existen, al menos, dos trabajos<sup>(19,20)</sup> en los que se ha efectuado el diagnóstico prenatal del síndrome de Fraser. El examen ecográfico de los ojos, dedos y riñones, puede dar pautas para la identificación del síndrome. Esta será más fácil si los defectos son severos y si ya existe un hermano afectado.

El pronóstico de los niños afectados dependerá de la severidad de los defectos presentes, sobre todo de la afectación renal. Algunos autores<sup>(7)</sup> consideran que las formas letales del síndrome son las que incluyen agenesia renal o displasia renal severa.

## Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado en parte con una ayuda de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, y en parte con una ayuda de la Fundación ONCE.

## Bibliografía

1 Fraser GR. Our genetic «load». A review of some aspects of genetic variation. *Ann Hum Genet* 1962; **25**:387-415.

- 2 Zehender W, Ackerman E, Manz E. Eine Mißbildung mit hautüberwachsenen Augen oder Kryptophthalmos. *Klin Mbl Augenheilk* 1872; **10**:225-249.
- 3 Lurie IW, Cherstvoy ED. Renal agenesis as a diagnostic feature of the cryptophthalmos-syndactyly syndrome. *Clin Genet* 1984; **25**:528-532.
- 4 Koenig R, Spranger J. Cryptophthalmos-syndactyly syndrome without cryptophthalmos. *Clin Genet* 1984; **29**:413-416.
- 5 Gupta SP, Saxena RC. Cryptophthalmos. *Brit J Ophthal* 1986; **46**:629-632.
- 6 Burn J, Marwood RP. Fraser syndrome presenting as bilateral renal agenesis in three sibs. *J Med Genet* 1982; **19**:360-361.
- 7 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**:159-168.
- 8 Thomas IT, Frías JL, Félix V, Sánchez de León L, Hernández RA, Jones MC. Isolated and syndromic cryptophthalmos. *Am J Med Genet* 1986; **25**:85-98.
- 9 Francois J. Syndrome malformatif avec cryptophthalmie. *Acta Genet Med Gemellol* 1969; **18**:18-50.
- 10 Ide CH, Wollschlaeger PB. Multiple congenital abnormalities associated with cryptophthalmos. *Arch Ophthal* 1969; **81**:638-644.
- 11 Azevedo ES, Biondi J, Ramalho M. Cryptophthalmos in two families from Bahia, Brazil. *J Med Genet* 1973; **10**:389-392.
- 12 Mortimer G, McEwan HP, Yates JRW. Fraser syndrome presenting as monozygotic twins with bilateral renal agenesis. *J Med Genet* 1985; **22**:76-78.
- 13 Martínez-Frías ML. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995; **56**:374-381.
- 14 Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F. Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish registry experience. *Am J Med Genet* 1991; **41**:192-195.
- 15 Martínez-Frías ML, Félix Rodríguez V, Hernández Ramón F, Martín Bermejo M, López Soler JA, Ayala Garcés A, Bermejo Sánchez E, Rodríguez Pinilla E. Síndrome con defectos del tubo neural: Análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:276-280.
- 16 Meinecke P. Cryptophthalmos-syndactyly syndrome without cryptophthalmos. (Letter). *Clin Genet* 1986; **30**:527-528.
- 17 Martínez-Frías ML, Bermejo E. Prevalance of congenital anomaly syndromes in a Spanish gypsy population. *J Med Genet* 1992; **29**:483-486.
- 18 Martínez-Frías ML. Malformaciones congénitas en la población gitana. Documentos 38/93. Ed. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía. Madrid, 1993.
- 19 Schauer GM, Dunn LK, Godmilow L, 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.
- 20 Feldman E, Shale E, Weiner E, Cohen H, Zuckerman H. Microphthalmia prenatal ultrasonic diagnosis: A case report. *Prenat Diagn* 1985; **5**:205-207.