

3. Todani T, Urushihara N, Morotomi Y, Watanabe Y, Uemura S, Noda T, et al. Characteristics of choledochal cyst in neonates and early infants. *Eur J Pediatric Surg.* 1995;5:143-5.
 4. Suita S, Shono K, Kinugasa Y, Kubota M, Matsuo S. Influence of age on the presentation and outcome of choledochal cyst. *J Pediatr Surg.* 1999;34:1765-8.
 5. Shimotakahara A, Yamataka A, Kobayashi H, Okada Y, Yanai T, Lane GJ, et al. Forme fruste choledochal cyst: Long-term follow-up with special reference to surgical technique. *J Pediatr Surg.* 2003;38:1833-6.
 6. Miyano G, Yamataka A, Shimotakahara A, Kobayashi H, Lane GJ, Miyano T. Cholecystectomy alone is inadequate for treating forme fruste choledochal cyst: Evidence from a rare but important case report. *Pediatr Surg Int.* 2005;21:61-3.
 7. Okada A, Higaki J, Nakamura T, Fukui Y, Kamata S. Pancreatitis associated with choledochal cyst and other anomalies in childhood. *Br J Surg.* 1995;82:829-32.
 8. Park DH, Kim MH, Lee SK, Lee SS, Choi JS, Lee YS, et al. Can MRCP replace the diagnostic role of ERCP for patients with choledochal cysts? *Gastrointest Endosc.* 2005;62:360-6.
 9. Singham J, Yoshida EM, Scudamore CH. Choledochal cysts: Part 3 of 3: Management. *Can J Surg.* 2010;53:51-6.
- J. Martínez Sáenz de Jubera^a, C. Iglesias Blázquez^{b,*}, L. Regueras Santos^b, D. Mata Zubillaga^c y E. Ardelá Díaz^d
- ^a *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Donostia, Donostia, Guipúzcoa, España*
^b *Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de León, León, España*
^c *Servicio de Pediatría, Gerencia de Atención Primaria del Bierzo, Centro de Salud Ponferrada IV, Ponferrada, España*
^d *Servicio de Cirugía Infantil, Complejo Asistencial de Burgos, Burgos, España*
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: cristina.iglesias.3@gmail.com
 (C. Iglesias Blázquez).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.04.010>

Síndrome de Fraser: nueva mutación en el gen *FREM2*



Fraser syndrome caused by a new mutation in the *FREM2* gene

Sr. Editor:

El síndrome de Fraser (SF; OMIM 219000) es una enfermedad poco frecuente, de herencia autosómica recesiva, caracterizada por una expresión variable de múltiples malformaciones congénitas, como criptoftalmos (párpados fusionados o ausentes), sindactilia cutánea, genitales ambiguos, labio leporino, fisura palatina, agenesia renal, hernias umbilicales y malformaciones anorrectales, cardíacas o esqueléticas.

Presentamos a un neonato, fruto de una séptima gestación, de una madre de 26 años y un padre de 40 años, ambos de origen marroquí, primos hermanos. Los 6 embarazos anteriores en Marruecos terminaron con 3 abortos espontáneos, 2 mortinatos malformados y una niña normal, sin que fuera posible disponer de más datos. Las ecografías desde la semana 20 de gestación mostraron oligoamnios, pulmones ecogénicos, hernia umbilical y genitales ambiguos. Las ecografías cardíaca y renal fueron normales. Nació una niña prematura tardía con cariotipo 46XX, de 34 semanas, 1.930g, con múltiples malformaciones, como criptoftalmos bilateral, labio leporino, fisura palatina (fig. 1), sindactilias en manos y pies, genitales ambiguos (fig. 2) e imperforación anal, que falleció a los 10 min de vida. Los padres no permitieron la autopsia pero sí la toma de muestras. Ante la sospecha de SF, se realizó estudio genético completo del gen *FRAS1*, siendo normal, y de los exones e intrones 1,3-4, 9,12 y 16-24 del gen *FREM2* (GenBank número de acceso: NM_207361.4) usando el analizador Applied Biosystems 3500 OX (Foster City, California, EE. UU.), encontrándose una deleción en homocigosis c.4733de1A (p.H1578LfsX20) en el exón 1 del gen *FREM2*, apareciendo un codón de terminación prematuro formándose una proteína truncada con



Figura 1 Criptoftalmos, fisura palatina y labio leporino.



Figura 2 Genitales ambiguos e imperforación anal.

1.596 aminoácidos frente a los 3.169 de la proteína normal. Esta alteración no ha sido descrita según nuestro conocimiento como causante de SF.

Comentario: en una serie europea reciente¹, la prevalencia estimada de SF era de 0,2 casos por 100.000 o 1/495.633 partos, aunque algunos podrían no estar diagnosticados, especialmente en mortinatos. El 82% de los casos con diagnóstico prenatal condujo a una terminación voluntaria del embarazo. Hay más de 250 casos publicados de pacientes con SF. Los criterios diagnósticos más recientes^{2,3} incluyen criterios mayores (sindactilia cutánea, criptoftalmos, genitales ambiguos, alteraciones urinarias y respiratorias, historia familiar) y criterios menores (malformaciones nasales, del canal auditivo, anorrectales, hernia umbilical, defectos de la osificación craneal). El diagnóstico clínico puede hacerse por la presencia de 3 criterios mayores, 2 mayores y uno menor, o un criterio mayor y 3 menores. En los casos familiares, el diagnóstico prenatal puede hacerse por ultrasonografía, siendo el oligoamnios, la no visualización de los riñones y la hiperecogenicidad pulmonar los hallazgos más frecuentes, indicando su existencia la recurrencia del SF⁴.

El SF es una condición genéticamente heterogénea. Se han identificado mutaciones en el gen *FRAS1* (cromosoma 4q21) y *FREM2* (cromosoma 13q13). Ambos genes codifican proteínas de la matriz extracelular esenciales para la adhesión entre la membrana basal epidérmica y el tejido conectivo durante el periodo de la embriogénesis. Recientemente^{5,6}, se han descrito mutaciones en el gen *GRIP1* (cromosoma 12q14) que codifica una proteína que interactúa con las proteínas anteriores, como causantes del SF. Mientras que se han descrito varias mutaciones en el gen *FRAS1*⁷, solamente se han comunicado 2 mutaciones en el gen *FREM2* hasta la fecha⁸⁻¹⁰. Actualmente, se está estudiando el estado de portadores de la mutación en los padres.

Presentamos los hallazgos moleculares de un recién nacido con SF, en el que el estudio reveló una mutación no descrita en el gen *FREM2*. Este hallazgo expande el espectro de las mutaciones causantes del SF y la posibilidad de ampliar el diagnóstico para los pacientes y sus familias.

Bibliografía

1. 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;161A:1012-8.
2. Slavotinek AM, Tifft CJ. Fraser syndrome and cryptophthalmos: Review of the diagnostic criteria and evidence for phenotypic modules in complex malformation syndromes. *J Med Genet*. 2002;39:623-33.
3. Van Haelst MM, Scambler PJ, Hennekam RCM. Fraser syndrome: A clinical study of 59 cases and evaluation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet Part A*. 2007;143A:3194-203.
4. Ogur G, Zenker M, Tosun M, Ekici F, Schanze D, Ozyilmaz B, et al. Clinical and molecular studies in two families with Fraser syndrome: A new *FRAS1* gene mutation, prenatal ultrasound findings and implications for genetic counselling. *Genet Couns*. 2011;22:233-44.
5. Vogel MJ, van Zon P, Brueton L, Gijzen M, van Tuil MC, Cox P, et al. Mutations in *GRIP1* cause Fraser syndrome. *J Med Genet*. 2012;49:303-6.
6. Schanze D, Kayserili H, Satkin BN, Altunoglu U, Zenker M. Fraser syndrome due to mutations in *GRIP1*-Clinical phenotype in two families and expansion of the mutation spectrum. *Am J Med Genet A*. 2014;164:837-40.
7. Hoefele J, Wilhelm C, Schiesser M, Mack R, Heinrich U, Weber LT, et al. Expanding the mutation spectrum for Fraser syndrome: Identification of a novel heterozygous deletion in *FRAS1*. *Gene*. 2013;520:194-7.
8. Jadeja S, Smyth I, Pitera JE, Taylor MS, van Haelst M, Bentley E, et al. Identification of a new gene mutated in Fraser syndrome and mouse myelencephalic blebs. *Nat Genet*. 2005;37:520-5.
9. Shafeghati Y, Kniepert A, Vakili G, Zenker M. Fraser syndrome due to homozygosity for a splice site mutation of *FREM2*. *Am J Med Genet Part A*. 2008;146A:529-31.
10. 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 Part A*. 2008;146A:2252-7.

J.M. Lloreda-García*, J.D. González-Rodríguez
y J.L. Leante-Castellanos

Unidad de Neonatología, Hospital Universitario Santa Lucía, Complejo Hospitalario de Cartagena, Cartagena, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jmlloreda@gmail.com,
jmlloreda@yahoo.es (J.M. Lloreda-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.04.009>