

HOLT-ORAM SENDROMU (OLGU SUNUMU)

M. Salih Deveci*

Bülent Celasun**

Yüksel Pabuşçu***

Üst ekstremitte ve kardiovasküler sistem anomalileri sıklıkla epigenetik nedenlerle ortaya çıkmakta, ancak genetik defektler de bu anomalilerin etyopatogenezinde önemli bir yer tutmaktadır.

Holt-Oram Sendromu otozomal dominant geçişli genetik bir defekte bağlıdır. «Atriödigital sendrom» olarak da bilinen bu sendromda atrial septal defekt (ASD) ve baş parmak yıklığı ana bulgulardır. Üst ekstremitte tutumlu genellikle çift taraflı olmakla birlikte, yalnızca sol tarafın tutulumu da görülmektedir. Radius aplazisi, sindaktili ve hemivertebral gibi anomaliler de bu sendromda sık olarak mevcuttur. Ayrıca ventriküler septal defekt (VSD) ve büyük damarların anomalileri olguların bir kısmında bulunabilmektedir (2,8).

Üst ekstremitte ve kardiovasküler sistem anomalilerinin birlikte görüldüğü Ventrikülo-radial displazi (VDR), VATER (Vertebral anomalî, anal atrezi, trakeoözofageal fistül, özofageal atrezi, renal ve radial aplazi) sendromu ve TAR (Trombositopenia + absent radius) Sendromu da benzer bulgularla ortaya çıkabilmektedir.

OLGU

İkinci çocuğuna gebe 28 yaşındaki bir kadının 34 haftalık vital dışı fetusuna ultrasonografi ile yaygın anomaliler saptanması üzerine tıbbi abortus uygulanmış ve fetusa otopsi yapılmıştır.

Fetusun boyu 45 cm., ağırlığı 2000 gr., baş çevresi 34.5 cm., göğüs çevresi 27 cm., karın çevresi 25.5 cm. ve ayak tabanı uzunluğu 69 mm. olarak bulunmuştur.

* GATA Patoloji Anabilim Dalı Uzm. Öğr.

** GATA Patoloji Anabilim Dalı Doç. Dr.

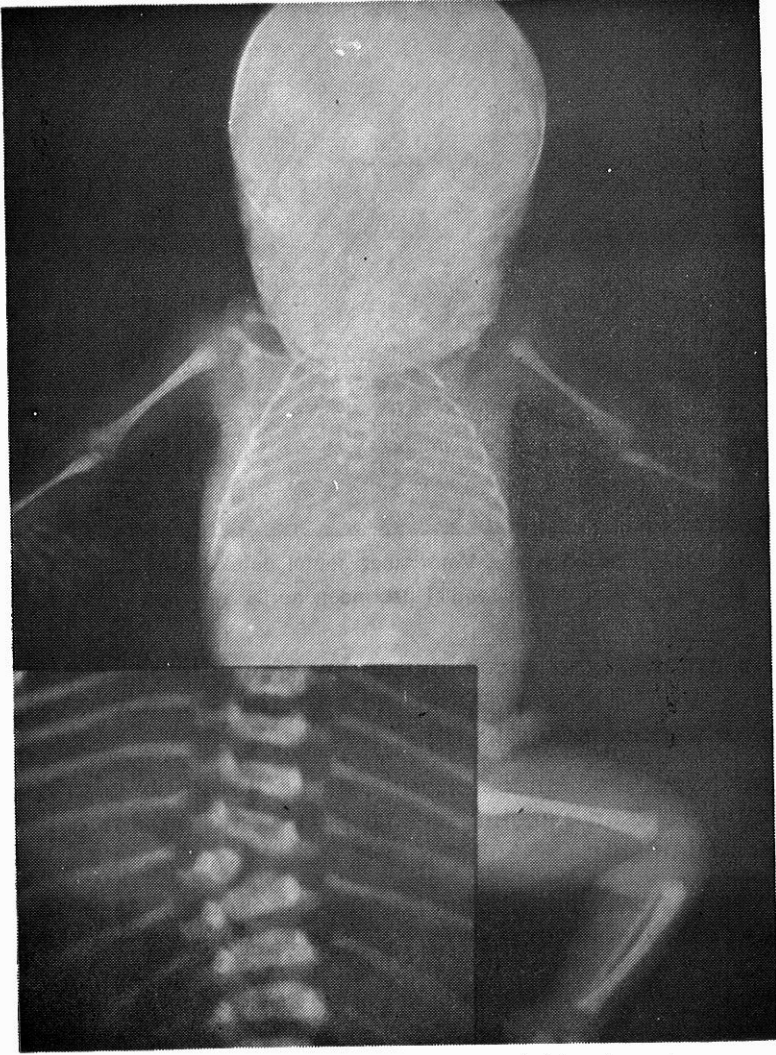
*** GATA Radyodiagnostik Radyoloji Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr.

Fetusta, sağ ve sol el baş parmağının bulunmadığı ve her iki elin fleksiyon-supinasyon durumunda olduğu görülmüştür. Ayrıca sol elin 2. ve 3. parmaklarının birbirine yapışık oldukları gözlenmiştir (Resim 1).



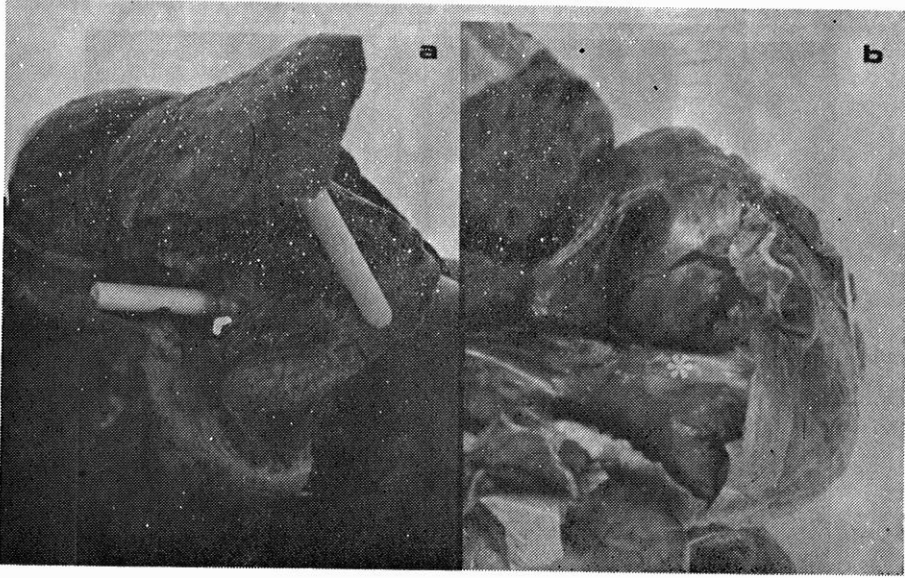
Resim 1 : Heriki ön kol ve eldeki malforme görünüm.

Radyolojik olarak çift taraflı radial aplazi ve torakal 9. vertebrada hemivertebra görünümü tespit edilmiştir. Her iki el baş parmağının yokluğu yanısıra metakarpal assifikasyon merkezlerinin oluşmadığı gözlenmiştir. Sol elin 2. ve 3. parmaklarında, radyolojik olarak falanksların yapışıklığı ile karakterize sindaktili saptanmıştır (Resim 2).



Resim II : Bilateral radial aplazi ve torakal hemivertebr.

Göğüs kafesi incelenmesinde, akciğer sağda iki loblu, solda ise tek loblu olarak bulunmuştur. Kalbin incelenmesi sırasında atriumların arasındaki septumun tamamen ortadan kalktığı; sekundum tipinde atrial septal defekt, müküler tip ventriküler septal defekt ve bu defektin üzerine oturan aorta ile çapraz pulmoner arter saptanmıştır (Resim 3a ve b).



Resim II : a. Ventriküler septal defekt (ok),
b. Atrial septal defekt (yıldız) üzerinden heriki atriumun görünüşü.

Karın organlarının incelenmesinde safra kesesinin bulunmadığı dikkati çekmiştir. Diğer organlar ise yerleşim ve makroskopik görünüm olarak normal bulunmuştur.

Mikroskopik incelemede organlarda herhangi bir patoloji saptanmamış olup, fetusun gelişimi 33 - 34. haftalarda beklenen bulgularla uyumlu görülmüştür.

Koryonik villus örneğinden yapılan sitogenetik incelemede kar-yotip 46,XX olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Üst ekstremitte ve kardiovasküler sistemin embriyonik gelişimi, fetal yaşamın 5 - 8. haftalarında başlamaktadır. Bu dönemde fetusta anomalilere neden olabilen ilaç kullanımı, radyasyon ve benzeri epigenetik etkenler dışlanabiliyorsa, ayırıcı tanı için fetusun kromozomal defektler yönünden araştırılması yararlıdır.

Holt - Oram Sendromu, otozomal dominant geçişli genetik bir defekte bağlı olup, genellikle ailenin tüm fertlerinde, küçük anomaliler veya büyük organ defektleri biçiminde kendini göstermektedir. An-

cak, sporadik olarak meydana gelen mutasyonlar, Holt-Oram Sendromlu çocukların doğmasına neden olabilmektedir (2). Sunulan olgu önceki çocuğu normal olan bir ailede ortaya çıkmıştır. Anne ve babanın ailelerinde bu tür bir bozukluğu düşündürecek bulgu olmadığı öğrenilmiştir.

Holt-Oram Sendromlu erişkinlerde kromozomal bantlama yöntemi ile değişik sonuçlar alınmış olup, bir kısmında 16. kromozom çiftinde aberasyon saptanmıştır (7,8). Erkeklerde nispeten daha az görüldüğü bildirilen sendromda, olgumuzda karyotip 46,XX olarak tesbit edilmiş, ancak kromozomal bantlama çalışması yapılmamıştır.

Holt-Oram Sendromu; en sık olarak genetik geçişli olmayan Ventriküloradial displazi ile karıştırılmaktadır. Ayrıca VATER ve TAR Sendromları da benzer bulguları gösterebildiğinden ayırıcı tanıda düşünülmalıdır (Tablo 1).

Tablo 1 : Holt-Oram Sendromu'nun ayırıcı tanısında yer alan sendromlarda bildirilmiş bulgular (5,6,8,9).

Bulgular	Ventrikülo -				
	Sunulan Olgu	Holt-Oram Sendromu	Radial Displazi	VATER Sendromu	TAR Sendromu
— Baş parmak yokluğu	+ ^o	+ ^o	+	+ ^o	+
— Radius yokluğu	+ ^o	+ ^o	+	+ ^o	+ ^o
— Sindaktili	+	+	+	+	—
— Hemivertebral	+	+	—	+	—
— ASD	+	+	+	—	+
— VSD	+	+	+	+	+
— Büyük damar anomalisi	+	+	—	—	—
— Akciğer anomalisi	+	+	—	—	—
— Safra kesesi agenezisi	+	—	+	—	—

+ : Görülür

— : Görülmez veya bildirilmemiş

o : Çift taraflı

El baş parmağı ve radius anomalisi Ventrikülo-radial displazi'de genellikle tek taraflıdır. TAR Sendromu'nda radial aplazi çift taraflıdır, ancak baş parmak her zaman bulunur (1,4). Sunulan olguda baş parmak ve radius anomalisinin çift taraflı ve sol elde sindaktili ile birlikte bulunması, anomalilerin solda daha şiddetli olduğu bildirilen önceki olgularla benzerlik göstermektedir (2,8).

Ventrikülo-radial displazi'li olgularda bazen VSD ile birlikte bulunabilen ASD, genellikle foramen ovale biçimindedir. Holt-Oram Sendromu'nda ise sekundum tipte ASD görülmektedir (2,8). Olgumuzda atriumların arasındaki septumun tamamen ortadan kalktığı, sekundum tipte ASD mevcuttur (Resim 3b).

Büyük damar anomalileri Ventrikülo-radial displazi'de görülmektedir. Ancak ilaç kullanımı ve TAR Sendromu'nda da bu tür damar anomalilerine rastlanır. Olgumuzun karaciğerinde bol miktarda megakaryositin bulunuşu TAR Sendromu olasılığını dışlamaktadır.

Hemivertebral, Ventrikülo-radial displazi'de ve VATER Sendromu'nda da bulunabilmektedir (3,4). Olgumuzda anal atrezi, trakeoözofageal fistül, ösofageal atrezi ve renal displazi gibi VATER Sendromu'na ait diğer bulgular mevcut değildir.

Üst ekstremité anomalileri ile birlikte önemli organların yokluğu Holt-Oram Sendromu'nda sık rastlanılan bir bulgu değildir. Ancak, akciğer agenezisi gibi anomaliler de görülebilmektedir (1,2). Sunulan olguda safra kesesi agenezisi ve çift taraflı hipoplastik akciğer tespit edilmiştir.

Etyopatogenezi kesin olarak bilinmeyen Ventrikülo-radial displazi'yi, bir atriodigital sendrom olan Holt-Oram Sendromu'ndan ayırmak her zaman mümkün olmadığı için, bu ikisinin özel bir grup üst-ekstremité-kardiovasküler sistem anomalisi olan kabul edilmesi gerektiğini ileri sürenler de vardır (2,7,9). Ancak bu iki sendromun ayırımı, sunulan olguda olduğu gibi, Holt-Oram Sendromu'na ait belirgin anomaliler bulunduğu anda, ailenin bir sonraki gebelik konusunda yönlendirilmesi için gereklidir.

Olgumuzun anne ve babası sonraki gebeliklerde de düşük bir olasılıkla aynı durumun ortaya çıkabileceği konusunda uyarılmış ve gebeliğin ilk aylarından başlayarak tıbbi kontrol önerilmiştir.

ÖZET

Holt-Oram Sendromu (Olgu sunumu)

Holt-Oram Sendromu, özellikle atrial septal defekt ve baş parmak anomalileri ile karakterize otozomal dominant bir sendromdur. Bunlara ek olarak, üst ekstremité ve kardiovasküler sistemin diğer anomalileri de görülebilmektedir.

Bu makalede üst ekstremitte ve kardiovasküler sistem anomalilerinin yanısıra, vertebra ve iç organ anomalileri de gösteren bir Holt-Oram Sendromu olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler : Otozomal dominant sendromlar, Holt-Oram Sendromu, VATER Sendromu, TAR Sendromu, Kalp anomalileri, İskelet sistemi anomalileri.

SUMMARY

Holt - Oram Syndrome (Case report)

Holt-Oram Syndrome, characterized especially with atrial septal defect and anomalies of thumb, is an otosomal dominant syndrome. Additionally other anomalies of the upper extremities and cardiovascular system can also be seen.

In this article, a case of Holt-Oram Syndrome, which shows anomalies of vertebrae and internal organs in addition to upper extremities and cardiovascular system anomalies is presented.

Key Words : Otosomal dominant syndromes, Holt-Oram Syndrome, VATER Syndrome, TAR Syndrome, Cardiac anomalies, Skeletal System anomalies

KAYNAKLAR

1. Adeyokunnu Adetunji A . Radial aplasia and Amegakaryocytic Thrombocytopenia (TAR Syndrome) among Nigerian Children. AJDC. 138 : 343-348, 1984.
2. Angel E Lin Perloff Joseph K : Upper Limb Malformation Associated with Congenital Heart Disease. Am. J Cardiol. 55 : 1576-1583, 1985.
3. Fernbach SK Glass RBJ : The expanded spectrum of limb anomalies in the VATER association. Pediatric Radiol. 18 : 215-220, 1988.
4. Harris Leonard C Osborne William P : Congenital absence or hypoplasia of the radius with ventricular septal defect : Ventriculo-radial dysplasia. J Pediatr : 68 (2) : 265-272, 1966.
5. Jaiyesimi F Antia AU : Extracardiac defects in children with congenital heart disease. British Hearth Journal. 42 : 475-479, 1979.
6. Lenz W : Genetics and Limb Deficiencies. Clin. Orthop. Related Research. 148 : 9-17, 1980.

7. Massumi RA Nutter DO : The Syndrome of Familial Defects of Heart and Upper Extremities (Holt-Oram Syndrome). *Circulation*. 34 : 65-76, 1966.
8. Smith Ann T Sack George H Taylor George J : Holt-Oram Syndrome. *Pediatr*. 95 (4) : 538-543, 1979.
9. Tamari Israel Goodman Richard M : Upper Limb-Cardiovascular Syndromes : A Description of Two New Disorders with a Classification. *Chest*. 65 : 632-639, 1974.