



## OLGU SUNUMU / CASE REPORT

# İzole özofagus atresisi ile VACTERL-Holt Oram sendromu ilişkisi: olgu sunumu

Relationship between isolated esophageal atresia and VACTREL-Holt Oram syndrome: case report

Hikmet Coşkun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye

### Abstract

VACTERL vertebral kusurlar, anal atrezi, kardiyak malformasyonlar, trakea-özofageal fistül (TÖF), renal anomaliler ve ekstremitte anomalilerinden en az 3 tanesinin birlikte olması olarak tanımlanır. Vakalara bu ana bileşenlerin dışında başka bazı konjenital anomaliler eşlik edebilir. İnsidansın 1/10.000 ile 1/40.000 aralığında olduğu tahmin edilmektedir. Ortak klinik bulgulara sahip çok sayıda sendrom tanımlanmıştır; bu nedenle ayırıcı tanı oldukça geniştir. Kliniğimizde takip ettiğimiz hasta takipsiz gebelik ile doğan prematür multiple konjenital anomalileri ile Holt –Oram sendromu (üst ekstremitte kardiyovasküler sendrom) ile VACTERL ilişkisi arasında kalınmış bir vakadır.

**Keywords:** VACTERL, Holt Oram sendromu, Özofagus atrezisi

### Öz

VACTERL is defined as a combination of at least 3 of the following: vertebral defects, anal atresia, cardiac malformations, trachea-esophageal fistula (TOSF), renal anomalies and limb anomalies. Apart from these main components, some other congenital anomalies may accompany the cases. The incidence is estimated to be between 1/10.000 and 1/40.000. Many syndromes with common clinical findings have been described; therefore, the differential diagnosis is quite broad. The patient we followed in our clinic is a case between Holt-Oram syndrome (upper extremity cardiovascular syndrome) and VACTERL with premature multiple congenital anomalies born with an unplanned pregnancy.

**Anahtar kelimeler:** VACTERL, Holt Oram syndrome, Esophageal Atresia

## GİRİŞ

VACTERL asosiyasyonu, bazı malformasyonların rastgele olmayan bir eğilimle, bir sendromun bileşenleri olmaksızın beklenenden daha sık bir arada oluşunu ifade etmek için kullanılan bir terimdir<sup>1</sup>. VACTERL, vertebral (omurga), anal, kardiyak, trakeal, özofageal, renal ve ekstremitte anlamlarına gelir. VACTERL birlikteliği kusurları arasında omurga kusurları, anal atrezi, kardiyak kusurlar, özofageal atrezi ile birlikte trakea-özofageal fistül, renal displazi ve ekstremitte/radyal kusurlar bulunmaktadır<sup>1</sup>. Prenatal büyüme eksikliği ve tek göbek kordonu gibi nadir anomalilere de rastlanmaktadır.

Ortak klinik bulgulara sahip çok sayıda sendrom tanımlanmıştır; bu nedenle ayırıcı tanı oldukça geniştir. CHARGE sendromu, Fanconi Anemisi, Townes-Brocks sendromu, Di George sendromu ayırıcı tanıya giren sendromların bazılarıdır. Etiyoloji ile ilgili bazı ipuçları olmasına rağmen nedeni tam olarak bilinmemektedir. Vakaların yaklaşık %90'ı sporadik olarak görülür. Antenatal USG ile vakaların bazılarında tanıdan şüphelenmek mümkündür ancak genellikle vakaların çoğu doğum sonrası tanı alırlar<sup>2</sup>.

Holt-Oram sendromu, otozomal dominant kalıtımı olan iskelet sistemi displazisi ve konjenital kardiyak anomaliler ile seyreden herediter bir hastalıktır<sup>3</sup>. Literatürde Holt-Oram sendromu (HOS) atriyo-dijital displazi, kalp-el sendromu, üst ekstremitte-kardiyovasküler sendrom, kardiyak ekstremitte

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hikmet Coşkun, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye E-mail: defnehikmet00@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 13.07.2024 Kabul tarihi/Accepted: 04.12.2024

sendromu, kardiyomelik sendrom olarak da adlandırılmaktadır. Kliniğimizde takip ettiğimiz hasta takipsiz gebelik ile doğan prematür multiple konjenital anomalileri ile Holt –Oram sendromu ile VACTERL asosisiyasyonu arasında kalınmış bir vakadır.

## OLGU

HCV pozitif, madde bağımlı (doğumdan önce metamfetamin ve eroin kullanma öyküsü mevcut), takipsiz son adet tarihi bilinmeyen polihidramniotik 29 yaşındaki annenin 1. Gebeliğinden 1. Yaşayan olarak ultrasonografiye (USG) göre tahmini doğum haftası 30 hafta olarak mokonyumlu, makat geliş ile ve akut fetal distres nedeni ile acil sezeryan ile doğan kız bebek, apgar 6-8 idi, kilo 1250 gr (3p altı), boy 38 cm (3p altı) baş çevresi 29 cm (3 p altı), fizik muayenede, gözlerde hipertelorizm, mikrognati, düşük kulak , her iki ön kolda radius hipoplazisini düşündürülen dirsek ve bilek hizasından gövdeye doğru bükülme (radial clubbing), her iki baş parmak aplazisi ,her iki elde 2 adet sindaktili, hastanın ağzının köpürmesi ve nazogastrik sonda takılamadığı için çekilen kontrastlı özafagogramda özafagus atrezisi tespit edildi.



Şekil 1. Her iki ilde radial clubbing

Çekilen ekokardiyografisinde (EKO) atrioventriküler septal defekt (AVSD) mevcut, sakral sinüsü vardı. Her iki bacakta pes ekinovarus deformitesi mevcuttu. Hastanın anüsü açıktı gayta çıkışı var idi. Çekilen radyografide bilateral radius yokluğu görüldü, çocuk cerrahisi tarafından hastanın özafagus atrezisi operasyonu yapıldı. Genetik tarafından konsülte edildi. Genetik hastada Holt Oram sendromu olabileceğini düşündü, genetik analiz istendi.

Hastanın çekilen transfontanel USG'de hafif ventrikülomegali saptandı. Batın usg'sinde sağ

böbreğin olmadığı tespit edildi. Çekilen radyografilerinde t5 de hemivertebral saptandı. Sonuç olarak vertebra anomalisi, kardiyak anomali, renal anomali, ekstremité anomalileri olan hastada öncelikle VACTERL düşünüldü, VACTERL ayırıcı tanısında radius yokluğu, baş parmağın olmayışı, kardiyak da Holt orama daha spesifik olan artrial septal defekt (ASD) saptanmasından dolayı hastada Holt Oram sendromu olabileceği düşünüldü.



Şekil 2. Radius yokluğu, radial clubbing baş parmak yokluğu.

## TARTIŞMA

VATER asosisiyasyonu ilk olarak 1970'lerin başında istatistiksel olarak sık birliktelik gösteren vertebral defektler, anal atrezi, trakeoözafagial fistül (TEF) ve/veya atrezi ve radial displazilerin bir bütünü olarak tanımlandı. Bu ilk tanımlamadan kısa süre sonra, VACTERL tanısının, vertebral malformasyonlara ek olarak vasküler anomallileri (tek umbilikal arter gibi), kardiyak malformasyonları ve tek başına radyal deformitelere ek olarak ekstremité ve parmak defektlerini de içermesi önerildi. Daha sonra yapılan çalışmalarda kardiyak ve renal anomalilerin göreceli olarak daha seyrek görüldüğü izlenmiş, fakat bu komponentler tanı kriterleri arasından çıkartılmamıştır<sup>5</sup>. Halen hastalığın tanısı ile ilgili bir fikir birliği bulunmamasına karşın VACTERL komponentlerinden en az 3 tanesinin bulunması aranmaktadır.

VACTERL de %70 oranında TEF bulunmaktadır. TEF çeşitli alt tipleri ortaya çıkabilir ve özofagus

atrezi ile birlikte veya özofagus atresisi olmadan ortaya çıkabilir<sup>5</sup>. TEF'in erken belirtileri arasında polihidramniyos veya doğum öncesi fark edilen mide kabarcığı yokluğu, doğumdan hemen sonra nazogastrik tüplerin geçilememesi veya bebeklik döneminde boğulma/yutma yer alır<sup>6</sup>. TEF tipik olarak yaşamın ilk birkaç gününde ameliyat gerektirir ve daha sonra fistül nüksü, reaktif hava yolu hastalığı ve gastro-özofageal reflü gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir<sup>7</sup>. TEF'e ek olarak başka akciğer anomalileri de birlikte görülebilir; bunlar TEF ve/veya kardiyak anomalilerle ortak bir yapısal anatomik nedeni paylaşıyor olabilir. Bizim hastamızda da polihidramnios öyküsü olması, yaşamın ilk günlerinde ağızdan köpük gelmesi, oragastrik sonda ilerletilememesi nedeni ile çekilen özofagramda kontrast madde özofagusu geçemedi. Tanısı kondu. Ancak hastanın özofagus atresisi TEF 'süz idi. Bundan dolayıdır ki birçok bulgusu ile Holt Oram sendromuna yaklaştığımız hastanın eğer genetik tanı ile doğrulasa idik holt oram sendromunun özofagus atresisi ile birlikteliğinden bahsedebilirdik.

Pek çok çalışmada hastaların yaklaşık %60-80'inde sıklıkla kaburga anomalilerinin eşlik ettiği vertebral anomaliler rapor edilmiştir; ilginç olarak hastalarda vertebral anomaliler olmadan da kaburga anomalileri bulunabilir<sup>8</sup>. Vertebral anomaliler tipik olarak hemivertebra, "kelebek omurları", "kama omurları" (son iki tanım displastik omurların şekline atıfta bulunur) gibi segmentasyon kusurlarını ve vertebral füzyonları, fazla sayıda veya eksik omurları ve diğer vertebral displazi formlarını içerir. Hastamızda t5 de hemivertebra saptandı.

İmperfore anüs/anal atrezi hastaların yaklaşık %55-90'ında görülür<sup>9</sup>. Darlığın diğer formları ilk muayenede anatomik olarak normal görünebilir ve daha sonra klinik olarak tıkanma belirtileriyle ortaya çıkabilir veimperfore anüs veya anal atresisi olmayan hastalarda da genital anomalileri ortaya çıkabilir. Genel olarak, genital anomalileri VACTERL ilişkisi olan hastaların %25'e kadarında ortaya çıkar<sup>10</sup>. Hastamızda anal atrezi yok idi. Anal atrezinin olmaması bizi VACTERL asosiyasyonu tanısından uzaklaştırıp Holt Oram 'a kaydırıldı.

VACTERL ilişkisi olan hastaların yaklaşık %40-80'inde kardiyak malformasyonlar rapor edilmiştir<sup>10</sup>. Malformasyon kayıtlarını kullanan çalışmalar, genetik kliniklerinde görülen çocukları temel alan çalışmalara göre daha yüksek oranda kardiyak malformasyon oranları tanımlama eğilimindedir; çünkü ciddi

kardiyak malformasyonlar yüksek ölüm oranına neden olur. Bazı istatistiksel temelli analizlerin, VACTERL ilişkisi olan hastalarda çoklu malformasyonların olduğu diğer bozukluklara göre daha yaygın olmadığı için kardiyak malformasyonların tanı kriterlerine dahil edilmemesi gerektiğini savunduğunu belirtmek önemlidir<sup>11</sup>. Kardiyak defekt kategorisi, VACTERL ilişkisine daha genel olarak uygulanabilecek başka bir önemli noktayı gündeme getirmektedir: tek başına belirli varyantlar (patent duktus arteriyozus veya patent foramen ovale gibi), bileşen özelliğinden ziyade standart olarak normal, yaşa dayalı bir bulgu olarak kabul edilmelidir. VACTERL birlikteliğinin bir sonucu olarak araştırmacılar ve klinisyenlerin tanı kriterlerini dikkatsizce uygulamamaya dikkat etmeleri gerekmektedir. VACTERL de kardiyak bulgu daha az saptanmasından dolayı hastamızda yaşam prognozunu ciddi etkileyen AVSD saptanmasından dolayı Holt Oram daha çok düşünülmüştür.

VACTERL birlikteliğinde görülen diğer malformasyonlar gibi, tek taraflı böbrek agenezisi (veya ağır vakalarda iki taraflı), at nalı böbrek ve kistik ve/veya displastik böbrekleri içerebilen, bazen eşlik eden böbrek anomalilerinin ciddiyeti ve tipi çok çeşitli olabilir<sup>12</sup>. Renal anomaliler genel olarak %50-80 olarak gözlenmektedir<sup>12</sup>. VACTERL ilişkisinin klinik olarak nispeten belirgin olan diğer birçok özelliğinden farklı olarak, dikkatli görüntüleme yapılmadığı sürece böbrek anomalileri daha az belirgin olabilir. Gizli böbrek anomalilerinin teşhisi özellikle önemlidir, çünkü bu malformasyonlar ciddi morbiditeye neden olabilir<sup>12</sup>. Hastamızda sağ böbrek aplazisi olması VACTERL tanısına yaklaştırmıştır.

Son olarak hastaların yaklaşık %40-50'sinde uzun malformasyonları rapor edilmiştir<sup>10</sup>. Başparmak aplazisi/hipoplazisi de dahil olmak üzere klasik olarak radyal anomaliler olarak tanımlanırken, polidaktili ve alt ekstremitte anomalileri de dahil olmak üzere diğer birçok ekstremitte anomalisi (belki de hatalı bir şekilde) VACTERL birlikteliğine atfedilmiştir. Diğer malformasyonlarda olduğu gibi, etkilenen hastalarda uzun anomalilerinin ciddiyet derecesi geniş bir aralıktadır. Ayırıcı tanıda söz konusu ekstremitte anomalisinin VACTERL birlikteliğinin bir parçası olarak mı yoksa benzer bozukluğun belirtisi olarak mı kabul edileceğine dikkat edilmelidir. Hastamızda bilateral Radius yokluğu , bilateral radial clubbing, bilateral baş parmak yokluğu , bilateral sindaktili, alt ekstremitelerde pes ekinovarus deformitesi club foot

deformitesi olması ,VACTERL e çok uygun ancak Holt Oram'da da gözlenmektedir.

Holt-Oram sendromu, otozomal dominant kalıtımı olan iskelet sistemi displazisi ve konjenital kardiyak anomaliler ile seyreden herediter bir hastalıktır<sup>11,12</sup>. Literatürde Holt-Oram sendromu (HOS) atriyo-digital displazi, kalp-el sendromu, üst ekstremiter-kardiyovasküler sendrom, kardiyak ekstremiter sendromu, kardiyomelik sendrom olarak da adlandırılmaktadır<sup>12</sup>. ASD ve baş parmak yokluğu ana bulguları olmasından dolayı Holt Oram a daha çok yaklaşıldı. Ancak hastanın ailesini ulaşamadığı için genetik test gönderilemedi. Ancak vakayı bu nadir rastlanan kombinasyonları izole özofagus atrezisi olan Holt Oram sendromu diye sunmak istedik. Vactrel asosiyasyonuna uyan ve çoğu zaman mortal olan bu bebeklerin direkt vactrel asosiyasyon denilerek tanısı geçirilmemeli, genetik danışmanlık ile hastaların tanısı daha iyi adlandırılmalıdır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: HC; Veri toplama: HC; Veri analizi ve yorumlama: HC; Yazı taslağı: HC; İçerinin eleştirel incelenmesi: HC; Son onay ve sorumluluk: HC; Teknik ve malzeme desteği: HC; Süpervizyon: HC; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik onay:** Bu çalışma için hasta yakınından sözel onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Källén K, Mastroiacovo P, Castilla EE, Robert E, Källén B. VATER non-random association of congenital malformations: study based on data from four malformation registers. *Am J Med Genet.* 2001;101:26-32.
2. Rittler M, Paz JE, Castilla EE. VACTERL association, epidemiologic definition and delineation. *Am J Med Genet.* 1996;63:529-36.
3. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:24.
4. Raam MS, Pineda-Alvarez DE, Hadley DW, Solomon BD. Long-term outcomes of adults with features of VACTERL association. *Eur J Med Genet.* 2011;54:34-41.
5. Weaver DD, Mapstone CL, Yu PL. The VATER association. Analysis of 46 patients. *Am J Dis Child.* 1986;140:225-9.
6. Ladd WE, Gross RE. Congenital malformations of anus and rectum. Report of 162 cases. *Am J Surg.* 1934;23:1671-83
7. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:56.
8. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Raam MS, Bous SM, Keaton AA, Vélez JI et al. Analysis of component findings in 79 patients diagnosed with VACTERL association. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:2236-44.
9. Botto LD, Khoury MJ, Mastroiacovo P, Castilla EE, Moore CA, Skjaerven R et al. The spectrum of congenital anomalies of the VATER association: an international study. *Am J Med Genet.* 1997;71:8-15.
10. Quan L, Smith DW. The VATER association. Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: a spectrum of associated defects. *J Pediatr.* 1973;82:104-7.
11. Brockhoff CJ, Kober H, Tsilimingas N, Dapper F, Münzel T, Meinertz T. Holt-Oram syndrome. *Circulation.* 1999;99:1395-6.
12. Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J.* 1960;22:236-42.