

Diyabetik anne bebeğinde Goldenhar sendromu: Bir vaka takdimi

Tuğba Alarcon Martinez^{1,*}, Şahin Takcı², Gülen Eda Utine³, Murat Yurdakök³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Profesörü, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Doçenti

*İletişim: tugba.alarcon@hacettepe.edu.tr

SUMMARY: Alarcon Martinez T, Takcı Ş, Utine GE, Yurdakök M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Goldenhar syndrome in infant of diabetic mother: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59: 177-181.

Goldenhar's syndrome is a rare disease characterized by dermal epibulbar tumors, periauricular appendices, malformation of the ears, and vertebral anomalies. In addition to craniofacial anomalies, patients may present cardiac, genitourinary, skeletal and central nervous system malformations. Multiple genetic and environmental factors play a role in the etiology of the syndrome and maternal diabetes is also thought to be related. Herein, we present an infant of a diabetic mother, getting a diagnosis of Goldenhar syndrome in the newborn period with characteristic clinical and radiological findings.

Key words: Goldenhar syndrome, craniofacial anomaly, diabetic mother, newborn.

ÖZET: Goldenhar sendromu, dermal epibulbar tümör, kulak malformasyonları, preauriküler ekler ve vertebra anomalileri ile karakterize oldukça seyrek görülen bir hastalıktır. Hastalarda kraniyofasiyal anomalilere ek olarak kardiyak, genitoüriner, iskelet ve santral sinir sistem bulguları da görülebilmektedir. Etiyolojisinde birçok çevresel ve genetik faktör tanımlanan sendromun maternal diyabet ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu yazıda, diyabetik anne bebeği olan ve yenidoğan döneminde tipik klinik ve radyolojik bulguları ile Goldenhar sendromu tanısı konulan bir vaka takdim edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Goldenhar sendromu, kraniyofasiyal anomali, diyabetik anne, yenidoğan.

Goldenhar sendromu, ilk olarak 1952'de Fransız oftalmolog Maurice Goldenhar tarafından dermal epibulbar tümör, kulak malformasyonları ve preauriküler ekler gibi klinik bulgular ile tanımlanmıştır.¹ Gorlin ve arkadaşları² 1963 yılında bu hastalarda ek olarak vertebra anomalileri göstermiş ve Goldenhar sendromunu okülo-aurikulo-vertebral sendrom (OAVS) olarak adlandırmışlardır. Literatürde vakalarda bu ana bulgulara eşlik eden kardiyak anomaliler, mandibular-maksiller-zigomatik kemik hipoplazileri, yarık damak ve santral sinir sistemi bulguları bildirilmiştir.

Oldukça seyrek karşılaşılan genetik hastalıklardan biri olan Goldenhar sendromu 3000-45000 canlı doğumda bir izlenmektedir.³ Görülen vakaların büyük bir kısmı sporadik olmakla birlikte otozomal resesif veya otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren ailesel

vakalar da bildirilmiştir. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen sendromun oluşumunda birçok çevresel ve genetik faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Maternal diyabet etiolojide suçlanan faktörlerden biri olmakla birlikte literatürde diyabetik anne bebeği ile Goldenhar sendromu birlikteliği az sayıda vakada bildirilmiştir.^{4,5}

Multisistemik tutulumu olması nedeni ile multidisipliner yaklaşım gerektiren vakaların erken tanı alması son derece önemlidir. Bu makalede diyabetik anne bebeği olan ve yenidoğan döneminde tanı alarak sonrasında birçok bölüm tarafından izlenen bir Goldenhar sendromlu hasta sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Yirmi beş yaşındaki annenin dördüncü

gebeliğinden ikinci yaşayan olarak 3710 gr ağırlığında sezaryen ile zamanında doğan erkek hastanın özgeçmişinden annenin gebeliğinin düzenli izlendiği; prenatal ultrasonografilerinde hidrosefali, bilateral ventrikülomegali, spina bifida ve L5-S1 aks bozukluğunun saptandığı öğrenildi. Guatr, trombofili ve tip 1 diyabetes mellitus nedeni ile annenin gebelik boyunca insulin, levotiroksin ve enoksaparin tedavisi aldığı ve kan şekeri düzeylerinin kontrollu olduğu öğrenildi. Hastanın soygeçmişinden anne baba arasında akrabalık olmadığı, herhangi bir sağlık sorunu olmayan yedi yaşında bir kız kardeşinin bulunduğu, diğer iki gebeliğin nedeni bilinmeyen düşük ile sonuçlandığı ve hastanın ailesinde benzer bulguları olan birey olmadığı öğrenildi.

Doğum sonrası yapılan ilk fizik muayenesinde vücut ağırlığı 3710 gr, baş çevresi 37 cm olan hastada fasiyal asimetri (ağlarken ağızda sola çekilme), düşük yerleşimli kulaklar, bilateral hipoplazik ve deforme görünümlü heliks, sol preauriküler deri çıkıntısı (tag) ve el turnaklarında hipoplazi gibi dismorfik bulgular izlendi (Şekil 1). Doğum sonrasında diyabetik anne bebeği olmasına bağlanan ağır hipoglisemilerine yönelik uzun dönem sıvı desteği alan hasta, genel durumu stabilize edildikten sonra eşlik edebilecek ek anomaliler açısından araştırıldı. Kardiyak muayenesinde sternum sol kenarında II/VI dereceden sistolik ejeksiyon üfürümü vardı. Ekokardiyografisinde subaortik ventriküler septal defekt (VSD), geniş sekundum atriyal septal defekt (ASD), patent duktus arteriyozus (PDA) saptandı. Transfontanel ultrasonografisinde bilateral ventrikülomegali görüldü. Karın ultrasonografisinde hepatomegali ve pelvik yerleşimli sol böbrek izlendi. Takipne nedeniyle yapılan laringoskopik muayenede laringeal malazi ve darlık düşündürcek bulgu saptanmadı. Toraks grafisinde sağda 1-4. kostalarda agenezi ve füzyon, T2-4 ve L5 vertebralarda hemivertebral ve kelebek vertebra şeklinde konjenital anomaliler vardı (Şekil 2). Göz muayenesi normaldi, ancak otoakustik emisyon yöntemi ile yapılan işitme testine sağda yanıt alınmadı.

Doğumundan sonra bir hafta hipoglisemi yönünden izlenen hasta sağlıklı olarak taburcu edildi. Multisistemik tutulumu bulunan hastanın poliklinik izleminde yapılan bilgisayarlı beyin tomografisinde triventriküler hidrosefali

saptandı (Şekil 3), ancak hidrosefalisi ilerleyici olmayan hastaya ventriküloperitoneal şant takma endikasyonu konulmadı. Hidrosefaliye yol açabilecek intraspinal patolojilerin araştırılması amacı ile yapılan spinal manyetik rezonans görüntülemesinde de servikal ve üst torakal yaygın segmentasyon anomalileri, L5 düzeyinde sol hemivertebral tesbit edildi, ancak spinal kordda gelişimsel anomali izlenmedi. Sağ dış kulak yolu atrezisi nedeniyle yapılan temporal bilgisayarlı tomografi incelemesinde sağ dış kulak yolu medial kesiminde stenoz, oval pencere atrezisi ve kohlear apertür stenozu görüldü. İşitsel fonksiyonlarının ayrıntılı değerlendirmesi amacı ile beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeli (BAEP) testi yapılarak sağ kulakda BAEP latanslarının alınamadığı tespit edildi. İleri sensörinöral işitme kaybı olan ve kohlear implant adayı hastanın kulak manyetik rezonans incelemesinde ağır vestibülokokohlear hipogenezi-agenezi ve sağ fasiyal sinir hipoplazisi bildirildi. Geniş PDA'sının kapanmaması ve kalp yetmezliği bulgularının gelişmesi üzerine PDA kapatılması planlandı.

İki yaşında yapılan muayenesinde düşük yerleşimli kulaklar, bilateral deforme görünümlü heliks yapısı, ağlarken fasiyal asimetri ve makrosefali gibi dismorfik yüz özellikleri izlendi (Şekil 4). Gelişim basamakları sorgulandığında başını sekiz aylıkken dik tutabildiği, dokuz aylıkken desteksiz oturabildiği ve son bir aydır sıralama hareketinin olduğu, iki kelimelik cümleler ile konuşabildiği öğrenildi. Denver testi sonucunda kaba ve ince motor alanlarında gerilik belirlendi.

Hastanın ayırıcı tanıya yönelik yapılan kromozom analizi normaldi ve 22q11.2 delesyonuna yönelik flöresan *in situ* hibridizasyon (FISH) incelemesinde de delesyon saptanmadı.

Tartışma

Goldenhar sendromu semptom ve bulguları yönünden büyük değişkenlik gösteren multifaktöriyel bir hastalıktır. Sendromun tanısal kriterleri için görüş birliği olmamakla birlikte, hastalarda en sık hemifasiyal mikrozomi, göz ve kulak anomalileri ve vertebral anomaliler tanımlanmıştır.⁶ Sunulan hastada da hastalığın klasik bulguları izlenerek Goldenhar sendromu tanısı konuldu.

Goldenhar sendromu aksiyel mezodermal displazi kompleksi adıyla anılan bir yelpazede



Şekil 1. Yenidoğan döneminde düşük yerleşimli kulaklar, hipoplazik ve deforme görünümlü heliks, preauriküler deri çıkıntısı, ağlarken oluşan fasyal asimetri gibi dismorfik yüz özellikleri.



Şekil 3. Beş aylıkken çekilen beyin bilgisayarlı tomografisinde lateral ventiküllerde belirgin hidrosefalik dilatasyon.



Şekil 2. Yenidoğan döneminde çekilen toraks grafisinde sağda 1-4. kostalarda agenezi ve T2-4 ve L5 vertebralarda hemivertebra görünümü.



Şekil 4. İki yaşında düşük yerleşimli ve deforme görünümlü heliks, ağlarken fasyal asimetri ve makrosefali gibi dismorfik yüz özellikleri.

yer alır. Brankiyal, pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, renal, ürogenital ve iskelet malformasyonların birlikteliği şeklinde izlenen bu hastalık grubu, embriyo gelişiminin ilk dört haftasındaki erken blastogenezis döneminde mezodermal hücre göçündeki sorunlara bağlı olarak ortaya çıkan bir primer gelişimsel alan defektidir. Değişik kranioyokaudal düzeylere uzanabilen bu defekt, örneğin vertebral, anal, kardiyak, renal ve trakeoösefageal anomaliler oluşturuyorsa VACTERL [vertebral anomaliler (V), anal atrezi (A), kardiyovasküler defekt (C), trakeo-ösefageal fistül/ösefagus atrezisi (TE), renal anomaliler (R), kol veya bacak başparmak anormal formasyonu (L)] assosiasyonu; fasiyal, vertebral ve kulak anomalilerine yol açıyorsa OAVS (okülo-aurikulo-vertebral sendrom); vertebral, genitoüriner, renal anomalilere yol açıyorsa MURCS [Müllerian kanal aplazisi (MU), renal aplazi (R), servikotorasik somit displazisi (CS)] assosiasyonu olarak adlandırılır.⁷

Goldenhar sendromunda en sık görülen kulak anomalileri heliks deformiteleri, preauriküler deri çıkıntısı (tag) ve/veya küçük delikler (pit), dış kulak yolu atrezisi, mikrotia ve iletim tipi işitme kaybıdır.⁸ Hastamızda izlenen düşük yerleşimli, bilateral hipoplazik ve deforme görümlü heliksler, sol preauriküler deri çıkıntısı ve iletim tipi işitme kaybı sendromun klasik bulgularıdır.

Hastamızda izlenmemekle birlikte, en sık görülen göz bulguları arasında göz içi drenaj bozuklukları, lipodermoid, ptozis, kolobom, katarakt, hipertelorizm, epibulbar dermoidler ve mikrooftalmi bulunur. Hastaların sadece %50'sinde göz bulguları saptanmaktadır.⁹

Hemivertebral, vertebral hipoplazisi, kifoskolyoz, kelebek vertebral hastalarda göz ve kulak anomalilerine en sık eşlik eden vertebral anomalileridir.³ Hastamızda hemivertebral, kelebek vertebral görünümü ve yaygın segmentasyon anomalileri izlendi. Literatürde mandibüler hipoplazi, yüz kaslarının hipoplazisi, fasiyal paralizi, yarı damak ve dudak, yüksek damak, geniş burun kökü, mikrognati, koanal atrezi gibi farklı kraniofasiyal bulgular tanımlanmıştır.³⁻⁵ Sunulan hastadaki fasiyal asimetri, mandibular hipoplaziden çok fasiyal sinir hipoplazisine bağlıydı. Bilateral heliks deformitesine karşın sadece sağ iç ve orta kulak yapıları etkilenmişti ve sol kulak işitmesi normaldi. Hastalarda hemifasiyal mikrozomi

genellikle kulak deformitesinin izlendiği tarafta görülmektedir. Bununla uyumlu olarak hastamızda da hemifasiyal mikrozomi, daha ağır etkilenmiş olan sağ tarafında bulunuyordu.

Literatürde Goldenhar sendromlu hastalarda konjenital kalp defektleri sıklığı %5-58 arasında bildirilmiştir. En sık görülen kardiyak anomali Fallot tetralojisi olmakla birlikte, ikinci sıklıkta septal defektler izlenmektedir.¹⁰ Hastamızdaki subaortik VSD, geniş sekundum ASD ve PDA da literatür bilgisiyle uyumludur.

Goldenhar sendromunda %12-47 oranında santral sinir sistemi anomalileri bildirilmiştir. Santral sinir sisteminde lipom, hidrosefali, meningomiyelose, teratom, lizensefali, holoprozensefali, Arnold-Chiari malformasyonu, korpus kallozum agenezisi, diffüz serebral hipoplazi tanımlanmıştır.¹¹ Hastamızda triventriküler hidrosefali saptanmıştır. Ayrıca nörolojik gelişim basamakları yaşlarına kıyasla geri olarak izlenmektedir.

Genitoüriner sistemle ilişkili olarak vezikoüreteral reflü, hidronefroz, üreteropelvik darlık bildirilmiştir.¹² Hastamızda da pelvik yerleşimli ektopik böbrek saptanmıştır. Hastalarda ayrıca kosta anomalileri, pes ekinovarus, ekstremitelerde ve tırnaklarda hipoplazi, klinodaktili, ulnar deviasyon gibi ekstremitelerde görülebilir.³ Hastamızın tırnaklarında hipoplazi bulunmaktaydı.

Goldenhar sendromu birçok çevresel ve genetik faktörün etiyolojide rol oynadığı düşünülen multifaktöriyel kalıtmı bir sendromdur. Hastaların yalnızca %2'sinde aile öyküsü vardır. Maternal diyabet ve gebelikte adriamisin, retinoik asit, tamoksifen, kokain ve talidomid kullanımı etiyolojide suçlanan faktörlerdendir.¹³ Bizim hastamızda annenin teratojen ilaçlarla karşılaşma öyküsü yoktu. Maternal diyabet öyküsü bulunmakla birlikte düzenli izlenen kan şekerelelerinin normal olması nedeniyle bu hastalığa bağlı bir teratojenite olasılığı da tartışmalıdır. Bununla birlikte genetik yatkınlığı olan embriyonun, erken dönemde bu çevresel etkenin tetiklemeyle etkilenmesinin en akla yatkın açıklama olduğu düşünülebilir.

Multifaktöriyel olan ve bir gelişimsel alan defekti sayılan bu sendromda, temel patoloji ve bozukluğun blastogenezis döneminde birinci ve ikinci brankiyal arkların gelişim bölgesindeki azalmış kan akımına bağlı olabileceğini öne

süren çalışmalar vardır. Ayrıca bir diğer hipotez gelişen bölgede nöral krest hücrelerinin etkilenmiş olmasına ve mezodermal göçü etkilemesine yöneliktir.¹³

Goldenhar sendromu tanısı hastaların klinik karakteristikleri temel olmak üzere, ek radyolojik bulguların ışığında konulur. Goldenhar sendromunun ayırıcı tanısında özellikle, birinci ve ikinci brankiyal arkların gelişimsel bozukluğu sonucu ortaya çıkan Treacher Collins sendromu dikkate alınmalıdır. Treacher-Collins sendromunda klinik bulgular tipik olarak zigomatik kemik ve mandibulada hipoplazi, dış kulak ve iç kulak kemiklerinin anomalileri, yarık damak, koanal atrezi ve göz kapağı anomalileridir. Treacher-Collins sendromu ile Goldenhar sendromunu en belirgin ayıran özellik zigomatik ve mandibula hipoplazisinin Goldenhar sendromunda daha hafif düzeyde olmasıdır. Fasiyal asimetri ve hemifasiyal mikrozomi ise Goldenhar sendromunun bir bulgusudur. Treacher-Collins sendromu otozomal dominant kalıtılır ve ailede daha hafif veya ağır olsa da, benzer özellikleri olan ve otozomal dominant kalıtımı düşündüren kişiler mevcuttur. Ayırıcı tanıda ayrıca brankiyo-oto-renal sendrom, Townes-Brocks sendromu, CHARGE [kolobom (C), kalp defektleri (H), koanal atrezi (A), büyüme geriliği (R), genital hipoplazi (G), kulak anomalileri (E)] asosiyasyonu, VACTERL assosiyasyonu, Klippel-Feil anomalisi, DiGeorge sendromu gibi sendromlar düşünülmelidir. Ayrıca farklı kromozomların sayısal ve yapısal anomalilerinin Goldenhar sendromuna eşlik edebildiği literatürde bildirilmiştir.⁶

Toplumda seyrek görülmesine karşın Goldenhar sendromu multisistemik anomaliler nedeniyle akılda bulundurulması tanı konması gereken bir hastalıktır. Hastalığın çocuk hekimleri tarafından klinikte tanınması, multidisipliner yaklaşım gerektiren diğer anomalilerin de araştırılmasını olanaklı kılar. Hastaların erken tanı alması, uygun tedavi planının uygulanması ve özellikle zihinsel alanda olmak üzere geri dönüşsüz komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Multifaktöriyel etiyolojisi nedeniyle ailede tekrarlama riski düşük olan bu hastalık için, çeşitli anomalilerin ultrasonografik izlemiyle sonraki gebeliklerde prenatal tanı da verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Goldenhar M. Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille, en particulier le syndrome dermoide epidualbaue-ependices auriculaires – fistula auris congenital et ses relations avec la dysostose mandibulofaciale. *J Genet Hum* 1952; 1: 243-282.
2. Gorlin RJ, Jue KL, Jacobsen U, Goldschmidt E. Oculoauriculovertebral Dysplasia. *J Pediatr* 1963; 63: 991-999.
3. Kokavec R. Goldenhar syndrome with various clinical manifestations. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43: 628-634.
4. Wang R, Martinez-frais ML, Grabam JM. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculoauriculo-vertebral sequence: A case-based and case-control approach. *J Pediatr* 2002; 141: 611-617.
5. Mehta B, Nayak C, Savant S, Amladi S. Goldenhar syndrome with unusual features. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2008; 74: 254-256.
6. Rollnick BR, Kaye CI, Nagatoshi K, Hauck W, Martin AO. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristics of 294 patients. *Am J Med Genet* 1987; 26: 361-375.
7. Martelli H Jr, Miranda RT, Fernandes CM, et al. Goldenhar syndrome: clinical features with orofacial emphasis. *J Appl Oral Sci* 2010; 18: 646-649.
8. Rosa RF, Silva AP, Goetze TB, et al. Ear abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Braz J Otorhinolaryngol* 2011; 77: 455-460.
9. Bhallil S, Benatiya I, El Abdouni O, Mahjoubi B, Hicham T. Goldenhar syndrome: ocular features. *Bull Soc belge Ophtalmol* 2010; 316: 17-20.
10. Morrison PJ, Mulholland HC, Craig BG, Nevin NC. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Am J Med Genet* 1992; 44: 425-428.
11. Rosa RF, Graziadio C, Lenhardt R, Alves RP, Paskulin GA, Zen PR. Central nervous system abnormalities in patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68: 98-102.
12. Ritchey ML, Norbeck J, Huang C, Keating MA, Bloom DA. Urologic manifestations of Goldenhar syndrome. *Urology* 1994; 43: 88-91.
13. Lam CH. A theory on the embryogenesis of oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) syndrome. *J Craniofac Surg* 2000; 11: 547-552.