



# Çoklu Konjenital Anomalilerin Eşlik Ettiği Spondilokostal Dizostozisli Diyabetik Anne Bebeği

## Infant of a Diabetic Mother with Spondylocostal Dysostosis and Multiple Congenital Anomalies

Handan Hakyemez Toptan, Nilgün Karadağ, Abdülhamit Tüten, Tülin Gökmen Yıldırım, Güner Karatekin

### Öz / Abstract

Diyabetik anne bebeklerinde fetal gelişim olumsuz yönde etkilenir. Bu annelerin kötü kontrollü diyabeti konjenital anomalilerin sıklığını artırır. En sık görülen konjenital anomaliler konjenital kalp hastalıkları, kaudal regresyon sendromu ve santral sinir sistemi (SSS) anomalileridir. Kardiyak malformasyonlu diyabetik anne bebeklerinde mortalite oranı daha yüksektir. Jarcho-Levin sendromu, diğer adıyla spondilokostal dizostoz (SKD) solunum yetmezliği, çoklu omurga ve kaburga anormallikleri ve diğer bazı anomaliler ile kendini gösteren az rastlanan nedeni bilinmeyen bir genetik bozukluktur. Burada bir diyabetik anne bebeğinde SKD ve çoklu organ anomalilerin eşlik ettiği bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik anne bebeği, spondilokostal dizostoz, çoklu konjenital anomali

Fetal development is adversely affected in infants of diabetic mothers. Poorly controlled diabetes in these mothers increases the incidence of congenital anomalies. The most common congenital anomalies are congenital heart disease, caudal regression syndrome, and central nervous system anomalies. The mortality rate of infants of diabetic mothers with cardiac malformations is higher. Jarcho-Levin syndrome, also known as spondylocostal dysostosis (SCD), is a rare genetic disorder with an unknown cause that manifests with respiratory failure, multiple spines, ribs, and other abnormalities. Here is a case of SCD with multiple congenital anomalies in the infant of a diabetic mother presented.

**Keywords:** Infant of a diabetic mother, spondylocostal dysostosis, congenital anomalies

### Giriş

Jarcho-Levin sendromu, solunum yetmezliği, çoklu omurga ve kaburga anormallikleri ile kendini gösteren nadir bir genetik bozukluktur. İlk olarak 1938 yılında Jarcho ve Levin tarafından tanımlanmıştır. Spondilokostal dizostoz (SKD) veya spondilotorasik dizostoz (STD) herediter bir tablo olan Jarcho-Levin Sendromu'nun alt tipleridir. Otozomal dominant, otozomal resesif ve sporadik olgular tanımlanmıştır (1, 2). Prevalansı 0.25/10.000 olarak bildirilmiştir. Fetal hayatın 4-8. haftaları arasındaki bir dönemde gelişimsel bir sorunun patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir ancak nedeni tam olarak bilinmemektedir. Çoklu organ anomalileri eşlik edebilmektedir (3).

Diyabet, gebelik süresince fetal gelişimi olumsuz etkileyen, yenidoğanlarda metabolik bozukluklara yol açan önemli bir hastalıktır. Gebelerde spontan abortus, preeklampsi, hipertansiyon, polihidroamniyoz, hipoglisemi ve ketoasidoza; fetüste ise makrozomi, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve preterm doğum olmak üzere çok çeşitli anomali ve komplikasyonlara neden olabilmektedir (4). Günümüzde yapılan gebelik izlemleri ile maternal hiperglisemi azalmış olmasına karşın, diyabetik anne bebeklerinde (DAB) morbidite halen önemini korumaktadır. Araştırmalar GDM oranının %7,5, diyabetik anne bebeği (DAB) görülme sıklığının ise %5 olduğunu göstermiştir. Diyabetik anne bebeklerinin %93'u GDM ve %7'si ise insüline bağımlı diyabet (IDDM) tanılı anne bebekleridir. Diyabetik anne bebeklerinde major anomali sıklığının ve yapısal defektlerin sağlıklı yenidoğan bebeklere göre 3-5 kat fazla olduğu bildirilmektedir (5). Burada bir DAB'de pregestasyonel diyabet zemininde sporadik olarak gelişen çoklu konjenital anomalilerin eşlik ettiği spondilokostal dizostoz (SKD) olgusu sunulmuştur.

### Olgu Sunumu

Otuz beş yaşındaki annenin G4P4A0 gebeliğinden 38 haftalık olarak sezaryen ile doğan kız bebek spontan solunumunun olmaması üzerine entübe edilerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Öyküsünden anne ile baba arasında akrabalık olmadığı ve annenin 5 yıldır kontrolsüz diyabet hastası olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde; genel durumu kötü, takipneik (80/dk), dispneik, göğüste çekilmesi, artmış göğüs ön-arka çapı, düzensiz görünümlü kostaları ve skolyozu dikkat çekmekte idi. Vücut ağırlığı 4200 gr (75 p), boyu 49 cm (50 p), baş çevresi 33 (50 p), ateş 36,5°C, nabız 124/dk ve nabız oksimetre ile oksijen saturasyonu %90 idi. Hastanın ayrıntılı fizik muayenesinde kısa boyun, ense saç çizgisinde düşüklük, ayrık meme başları, dar göğüs kafesi, sağ elde internal rotasyon anomalisi, sağ alt ekstremitte kısalığı mevcut idi (Şekil 1a, b). Radyolojik

Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Yazışma Adresi

Address for Correspondence:  
Handan Hakyemez Toptan  
E-posta: hhandan98@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received:  
08.12.2015

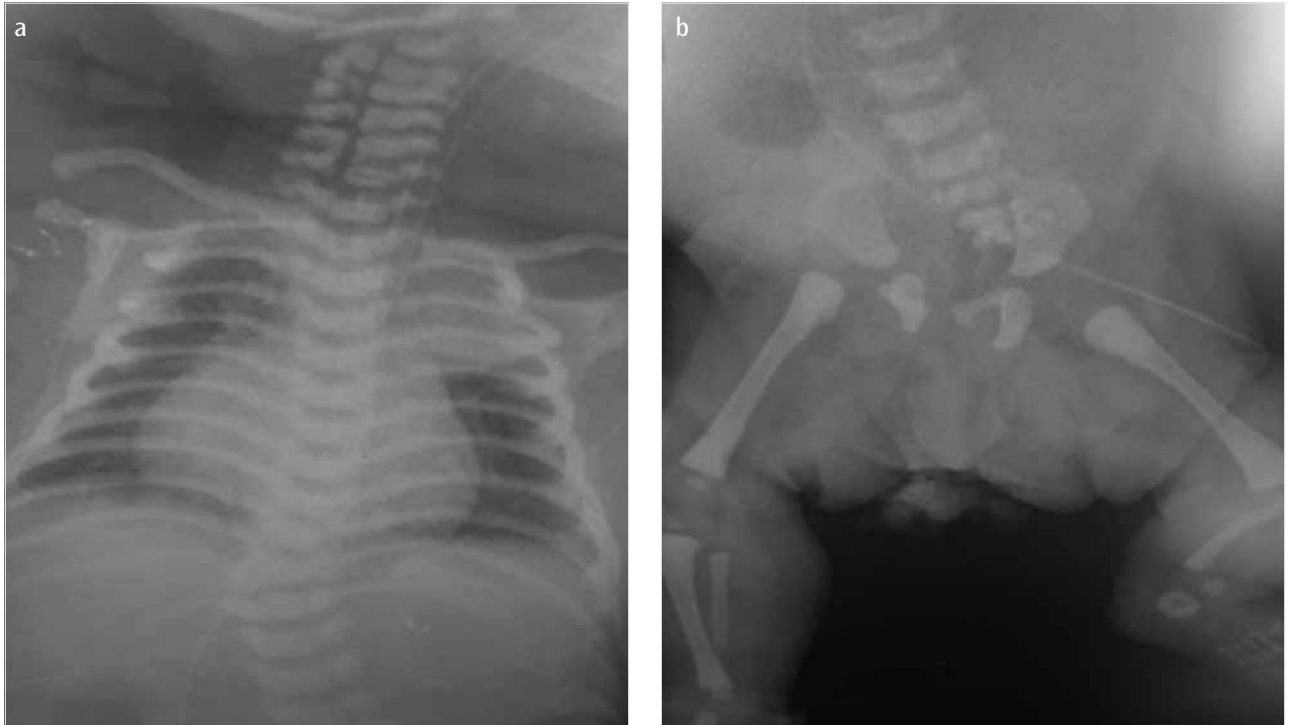
Kabul Tarihi/Accepted:  
12.08.2016

© Telif Hakkı 2017 Makale metnine  
www.istanbultipdergisi.org web sayfasından  
ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Available online at  
www.istanbulmedicaljournal.org



**Resim 1. a, b.** Şekilde SKD olguda kısa eğri boyun, düşük ense saç çizgisi, ayrı meme başları, skolyoz ve sağ fibula hipoplazisine bağlı ekstremitte kısalığı görölmektedir  
SKD: spondilokostal dizostoz



**Resim 2. a, b.** Şekil 2a'da cervical ve torakal vertebra segmentasyon defektleri, Şekil 2b'de sakral agenezi sağ fibula agenezis ve tibial hipoplazi görölmektedir

incelemelerde direkt grafilerde C1-C6 ve T1 ve T8'de hemivertebral, omurgada belirgin skolyoz, sağ fibulada agenezi, sağ tibiada hipoplazi ve sakral agenezi saptandı. (Şekil 2a, b). Laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı karaciğer ve böbrek fonksiyonları, serum elektrolitleri, C-reaktif normal sınırlarda bulundu. Hastanın DAB olması nedeniyle bakılan  $HbA_{1c}$  düzeyi %6,8 gelirken, annede bakılan  $HbA_{1c}$  düzeyi %8,4 geldi. Abdominal ultrasonografisinde (US) hepatomegali ve sol renal agenezi izlenirken, transfontanel US ve beyin manyetik rezonans incelemesi (MRI) normal sınırlarda idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde sistolik üfürümü dikkat çeken hastanın ekokardiyografisinde (EKO) trunkus arteriozus, komplet AVSD, hipertrofik kardiyomiyopati (KMP) görüldü. Hastaya kalp yetmezliği için 1mg/kg/günden furosemid ve 5 mcg/kg/dakika'dan dobutamin tedavisi intravenöz olarak başlandı. Kromozom analizi

46, XX olarak rapor edildi. Mutasyon analizi çalıştırılmadı. Kardiyak anomalileri olan hastanın sendromik genetik hastalık bulguları olması nedeniyle cerrahi düşünülmedi. Hastamızda saptanan çoklu vertebra ve kosta anomalileri ve yengeç göğüs kafesi yapısı nedeniyle SKD tanısı konuldu. Olguya göğüs fizyoterapisi uygulandı. İki aylık izlemi entübe olarak sürdürölen hasta postnatal 60. gününde tekrar eden akciğer enfeksiyonu, solunum ve kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Hasta onamı alındıktan sonra bu yazı hazırlanmıştır.

### Tartışma

Jarcho-Levin sendromu vertebra ve kosta oluşumunun nedeni bilinmeyen nadir bir bozukluđudur (1). Spondilokostal dizostoz (SKD)

diğer adıyla Jarcho-Levin sendromu ve spondilotorasik dizostoz (STD) Lavy-Moseley sendromu olmak üzere iki tiptir. Spondilokostal dizostoz, otozomal dominant seyirli multipl vertebral segmentasyon ve formasyon defektleri ve kosta anomalileri ile karakterize daha hafif seyirli bir şeklidir. Bu sendromda göğüs duvarının görünümü adeta "yengeç" e benzemektedir (6). Spondilotorasik dizostoz (STD) ise otozomal resesif ayrılmamış blok vertebra gibi servikal, torakal ve lomber omurganın segmentasyon, formasyon defektleri ve ek anomalileri ile karakterize mortalitesi daha yüksek olan tipidir. Her iki klinik tabloda da nöral tüp defektleri, kardiyovasküler, genitouriner ve parenkimal organ patolojileri eşlik edebilir. Hidrosefali, meningomyelosele, strabismus, spina bifida, bifid uvula, ASD, VSD, renal agenezi, polikistik böbrek, diyafragma hernisi, Sprengel deformitesi ve yumru ayak bildirilen diğer anomalilerdir (1, 7). Patogenezinde fetal hayatın 4. ve 5. haftasında görülen somitlerdeki yetersiz segmentasyonun olduğu düşünülmektedir. Spondilokostal dizostozlu hastaların genetik etiolojisinde DLL3, MESP2, LFNG, HES7 ve TBX6 genlerinde mutasyonlar tanımlanmıştır (8). Olgumuzda da kromozom incelemesi yapılmış olmasına rağmen genetik mutasyonlar çalıştırılmamıştır. Birçok SKD hastasında ise genetik etioloji tanımlanmış değildir. Bu da genetik heterojeniteye yanında başka etmenlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim bizim olgumuzun da antenatal izleminde kontrolsüz bir pregestasyonel diyabetin bulunması genetik heterojenite yanında epigenetik faktörlerin de etkili olabileceğini desteklemektedir. Gebelikte diyabet artmış fetal ve neonatal riskleri nedeniyle günümüzde önemini koruyan bir sağlık sorunudur. Diyabetik anne bebeklerinde konjenital anomalilerin artışı genetik, teratojenik, maternal ve metabolik faktörler suçlanmıştır (4, 5). Erken hamilelik sürecine ait yeterli bilgi olmamakla birlikte diyabetik annelerin embriyolarında meydana gelen asırı proinsülinin teratojen etkiye neden olduğu araştırmalarda gösterilmiştir. Diyabetik anne bebeklerinde hiperinsülinemiye ve hiperglisemiye bağlı etkilenim özellikle 1.trimesterde organogenez sırasında gerçekleşmektedir (9). Konjenital anomalilerin sıklığında, annenin kötü kontrollü diyabetinin olması ve gebeliğin ilk trimesterinde artmış HbA1c düzeylerinin etkili olduğunu ileri süren araştırmalar olduğu gibi 3.trimesterdeki maternal HbA1c, insülin ve C-peptid düzeyleri ile genetik temeli üzerindeki ilişkiyi inceleyen araştırmalar da devam etmektedir (9). Bizim olgumuzda bakılan HbA1c düzeylerinin de artmış olması ve annenin kontrolsüz bir pregestasyonel diyabet öyküsünün olması genetik etmenlerin yanında hiperinsülinizm ve hipergliseminin olgumuzda görülen çoklu sistem anomalilerin gelişimini desteklemektedir. Diyabetik gebelerde yükselen HbA1c'nin oksijen taşıma kapasitesinin az oluşu fetal doku hipoksisi, maternal metabolik asidoz ve hiperglisemiden sorumlu tutulmaktadır (9). Malformasyonların gelişiminden gebeliğin erken dönemindeki serum glikoz düzeyleri, keton cisimcikleri ve somatomedin inhibitörlerindeki değişiklikler de suçlanmaktadır. İnsülin bağımlı diyabetik annelerin bebeklerinde %68 izole, %22 çok sayıda ve %10 sendrom tanılı konjenital anomaliler saptanmaktadır. En sık kardiyovasküler, santral sinir sistemi (SSS), kas iskelet sistemi, genitouriner ve gastrointestinal sistem anomalileri görülür. Kaudal regresyon sendromu 200-400 kat fazla gözlenirken, santral sinir sistemi malformasyonları 20 kat fazla gözlenir (10). Bizim olgumuzda da sakrumun gelişim eksikliğine bağlı kaudal regresyon sendromu ve çoklu iskelet sistemi anomalileri görüldü. Kaudal regresyon sendromu DAB'de görülebildiği gibi olgumuzda da olduğu gibi SKD'un bir parçası olabilir. Olgumuzda saptanan çoklu vertebra ve kosta anomalileri ve yengeç göğüs kafesi yapısı hastada SCD konulmasını sağladı. SKD tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanır. Ayrıcı

tanıda, CHARGE sendromu, VATER/VACTERL sendromu, Klippel-Feil sendromu da akılda tutulmalıdır.

Diyabetik anne bebeklerinde sağlıklı yenidoğan popülasyonuna göre kardiyak anomaliler de daha sık görülmektedir; reversibl septal hipertrofi, büyük arterlerin transpozisyonu, çift çıkışlı sağ ventrikül, ventriküler septal defekt, trunkus arteriozus, triküspit atrezisi ve duktus arteriozus en sık saptanan anomalilerdir (4, 10). Olgumuzda da trunkus arteriozus tip 1, komplet AVSD, hipertrofik kardiyomyopati saptanmış olup eşlik eden ek anomalilerinin ağır olması ve hastamızın genetik sendrom bulguları taşınması nedeniyle operasyon düşünülmemiştir. Gestasyonel ve pregestasyonel diyabet gebelikte anne ve bebek izlemi açısından artmış riskleri nedeniyle yakın takip gerektirir. Diyabetik anne bebeklerinde konjenital anomaliler ağır morbiditelere yol açmaktadır. Bu nedenle prekonsepsiyon öncesi kan şekeri regülasyonu diyabetik hastalarda çok önemlidir. Bizim olgumuzda anneye 5 yıl önce diyabet tanısı konulmuş olup ilaçlarını düzenli olarak kullanmadığı öğrenilmiştir.

Literatürde DAB zemininde sporadik gelişen SKD vakası bildirilmemiştir. Bu yazı SKD ve STD gelişiminde genetik heterojenite haricinde kontrolsüz gestasyonel diyabetin de bir etmen olabileceğini tartışmak amacıyla sunuldu.

**Hasta Onamı:** Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - H.H.T., N.K.; Tasarım - H.H.T., N.K.; Denetleme - T.G.Y., G.K.; Kaynaklar - H.H.T., N.K.; Malzemeler - H.H.T., A.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.H.T.; Analiz ve/veya Yorum - H.H.T.; Literatür Tarafı - H.H.T., N.K.; Yazıyı Yazan - H.H.T., N.K.; Eleştirel İnceleme - T.G.Y., G.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - H.H.T., N.K.; Design - H.H.T., N.K.; Supervision - T.G.Y., G.K.; Funding - H.H.T., N.K.; Materials - H.H.T., A.T.; Data Collection and/or Processing - H.H.T.; Analysis and/or Interpretation - H.H.T.; Literature Review - H.H.T., N.K.; Writing - H.H.T., N.K.; Critical Review - T.G.Y., G.K.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Anjankar SD, Subodh R. Spondylocostal dysostosis with lipomyelomeningocele: Case report and review of the literature. J Pediatr Neurosci 2014; 9: 249-52. [CrossRef]
2. Demir N, Peker E, Gülşen İ, Ağengin K, Kaba S, Tuncer O. A Single-Center Experience of CNS Anomalies or Neural Tube Defects in Patients With Jarcho-Levin Syndrome. J Child Neurol 2016; 31: 415-20. [CrossRef]

3. Teli M, Hosalkar H, Gill I, Noordeen H. Spondylocostal dysostosis: thirteen new cases treated by conservative and surgical means. *Spine* 2004; 29: 1447-51. [\[CrossRef\]](#)
4. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 619-37. [\[CrossRef\]](#)
5. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 111-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Berdon WE, Lampl BS, Cornier AS, Ramirez N, Turnpenny PD, Vitale MG, Seimon LP, Cowles RA. Clinical and radiological distinction between spondylothoracic dysostosis (Lavy-Moseley syndrome) and spondylocostal dysostosis (Jarcho-Levin syndrome). *Pediatr Radiol* 2011; 41: 384-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Kansal R, Mahore A, Kukreja S. Jarcho-Levin syndrome with diastematomyelia: A case report and review of literature. *J Pediatr Neurosci* 2011; 6: 141-3.
8. Sparrow DB, McInerney-Leo A, Gucev ZS, Gardiner B, Marshall M, Leo PJ, et al. Autosomal dominant spondylocostal dysostosis is caused by mutation in TBX6. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 1625-31. [\[CrossRef\]](#)
9. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012; 35: 780-6. [\[CrossRef\]](#)
10. Eriksson UJ: Congenital anomalies in diabetic pregnancy, *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 85-93. [\[CrossRef\]](#)