

# AYNI OLGUDA İKİ NADİR HASTALIK: JARCHO-LEVİN SENDROMU VE KOMPLEKS KARDİYAK PATOLOJİ

## *TWO RARE DISEASES IN THE SAME PATIENT: JARCHO-LEVİN SYNDROME AND COMPLEX CARDIAC PATHOLOGY*

Mustafa ALİ AKIN<sup>1</sup>, Tamer GÜNEŞ<sup>1</sup>, Ali BAYKAN<sup>2</sup>,  
Dilek ÇOBAN<sup>1</sup>, Sadettin SEZER<sup>2</sup>, Ferhat VATANKULU<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji BD

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Kardiyoloji BD

<sup>3</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

### ÖZET

Jarcho-Levin sendromu, ilk kez 1938 yılında solunum yetmezliğine neden olan yengeç şeklinde göğüs kafesi deformitesi ve çeşitli vertebral anomaliler olarak tariflendi. Daha sonraları hastalığın diğer organ sistemlerini de etkilediği görüldü. Sendromun spondilotorasik displazi (STD) ve spondilokostal dizostozis (SCD) olmak üzere 2 farklı fenotipi vardır. Sendromun spondilotorasik displazi fenotipi daha mortal seyreder. Toraks deformitelerinin hafif olduğu SCD tipinde ise eşlik eden kompleks kalp anomalileri prognozu bozar. Bu yazıda, Fallot tipinde çift çıkışlı sağ ventrikül defekti ve SCD fenotipinde bir Jarcho-Levin sendromu olgusu sunulmuştur. Literatürde daha önce benzer özellikte olgu bildirilmemiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Jarcho-Levin sendromu, spondilokostal displazi, kompleks kardiyak patoloji

#### Yazışma Adresi:

**Dr. Mustafa Ali AKIN**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Neşide Çetin Yenidoğan Ünitesi  
Kayseri-Türkiye

#### e-posta:

mustafaaliakin@hotmail.com

## ABSTRACT

Jarcho-Levin Syndrome is first described in 1938 as crab-shaped thorax deformity and several vertebral anomalies causing respiratory distress. Later on, it is disclosed that other systems are also involved in the syndrome. There are two phenotypes of the disorder namely spondylothoracic dysplasia (STD) and spondylocostal dysostosis (SCD). The prognosis of STD is more fatal. In SCD type, which thorax deformities are milder, accompanying complex cardiac deformities make the prognosis worse. Here we report a rare case of SCD type Jarcho-Levin syndrome associated with Fallot type double outlet right ventricle defect. This is the first such case in the literature.

**Key words:** Jarcho-Levin syndrome, spondylocostal dysplasia, complex cardiac pathology

## GİRİŞ

Jarcho-Levin sendromu (JLS) 1938 yılında S. Jarcho ve P.M. Levin tarafından tanımlandı (1). Sendrom için bildirilmiş prevalans 0.25/10.000'tir (1,3). Günümüzde bu sendromun 3 farklı klinik tabloya sahip olduğu bilinmektedir. Hastalarda prognozu vertebral defektin lokalizasyonu belirler (2,3).

Nadir bir doğumsal kalp hastalığı olan çift çıkımlı sağ ventrikül [Double outlet right ventricle (DORV)] aort ve ana pulmoner arterin tamamıyla ya da büyük oranda sağ ventrikülden çıktığı anormal ventrikülo-arteriyel bağlantılı bir hastalıktır. Konjenital kalp hastalıklarının % 0.5-1.5'i, genel popülasyonda 1000 canlı doğumda 0.09 oranında görülen DORV büyük damarların transpozisyonu ve Fallot tetralojisi ile ayırıcı tanıya girer (4). Eşlik eden

VSD'nin yerleşimine göre sınıflandırıldığında DORV'un 4 farklı tipi vardır. Subpulmoner (supracristal) VSD'nin görüldüğü DORV tipinde genelde geniş bir pulmoner arter vardır. Çok nadiren hipoplazik-atretik pulmoner arter bu alt tipe eşlik eder (4-6,8).

Bu yazıda, görüldüğünde tanısı fenotipik olarak kolayca konulabilecek nadir bir hastalık olan JLS ve sendroma eşlik eden nadir görülen, ciddi, kompleks doğumsal kalp hastalığı olan bir hastayı sunacağız.

## OLGU SUNUMU

Doğumdan sonra ikinci günde ünitemize solunum sıkıntısı, siyanoz ve toraks deformitesi nedeniyle getirilen kız hasta; miadında ve spontan vajinal yolla doğmuştur. Öyküden solunum sıkıntısı ve siyanozun doğumdan hemen sonra başladığı öğrenildi. Hastamız, 19 yaşındaki

annenin üçüncü gebeliğinden ikinci canlı doğum olarak doğmuştu. Anne gebelikte doktor kontrolüne gitmiş ve sorunsuz bir gebelik yaşamış, gebelik sırasında ilaç, hastalık ve X-ray maruziyeti yoktu. Ebeveynler arasında üçüncü dereceden akrabalık vardı. Hastanın muayenesinde ağırlığı 3750g (50-75p), boyu 47cm (25-50p) ve başçevresi 32cm (25-50p) ölçüldü. İlk bakıda siyanoz ve dismorfik özellikler belirgindi. Dismorfik özellikler; atipik yüz yapısı, kısa boyun, düşük saç çizgisi ve yüksek damak şeklindeydi, yarı damak yoktu. Bebeğin gövde-



**Resim 1a** Kısa boyun, kısa gövde, açıklığı sola bakan kifoz ve siyanoz (Aileden fotoğrafların yayınlanması için izin alınmıştır.)



**Resim 1b** Kısa boyun, düşük saç çizgisi, açıklığı sola bakan kifoz, sakral gamze ve siyanoz (Aileden fotoğrafların yayınlanması için izin alınmıştır.)



**Resim 2** Yengeç şekilli kostalar, torakal vertebra anomalileri ve kifoz

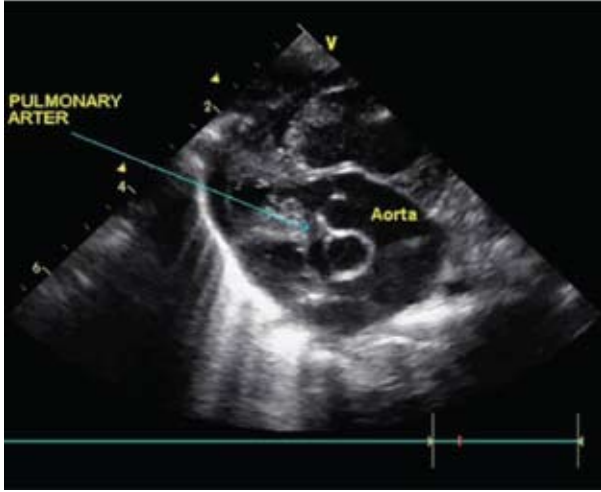
si kısa, toraks hafifçe dar, abdomen kabarık ve skolyozu vardı (Resim 1a). Ayrıca sakral gamzelenme saptandı (Resim 1b). Kardiyolojik muayenede ikinci kalp sesi tek ve sert, sistolik ejeksiyon üfürümü sternumun sol alt kenarında duyuluyordu. AC grafisinde multipl vertebra ve kosta anomalileri, kosta-vertebra eklem anomalileri ile kısa toraks yapısı ve açıklığı sola bakan skolyoz saptandı (Resim 2). Ek olarak kostaların posteromedial kısımlarında anormal birleşmeler görüldü (Resim 2).

Elektrokardiyogramda sağ ventrikül hipertrofi bulguları saptandı. Ekokardiyografide situs solitus, büyük arterlerde D-pozisyonu, sağ aortik ark ve atrio-ventriküler septal defekt saptandı. Ek olarak DORV, subpulmoner VSD, pulmoner arterde atrezinin eşlik ettiği subpulmoner darlık, triküspit kapakta 2.dereceden yetmezlik, sol ventrikülde hipoplazi ve patent duktus arteriyozus tesbit edildi. Angiografide DORV, subpulmoner VSD ve pulmoner atrezi doğrulandı. Ayrıca inen aortadan çıkan çok geniş ve atipik yapıda duktusun varlığı gösterildi.

Hastanın kraniyal ve renal ultrasonografi incelemesi normaldi. Kromozom analizinde 46XX karyotipi gösterildi. Bu bulgular ile hastada SCD fenotipinde JLS ve eşlik eden Fallot tipi DORV (fizyolojik olarak) tanısı konuldu (13).

Şant operasyonu programına alınan hastanın takibinde pnömoni ve solunum yetmezliği nedeniyle mekanik

ventilatöre bağlandı. Postnatal 17.gününde ventilatörle ilişkili pnömotoraks nedeniyle kaybedildi.



**Resim 3** D-Transpozisyon, DORV, pulmoner arter hipoplazisi, pulmoner kapak atrezisini gösteren ekokardiyografi görüntüsü

### TARTIŞMA

Jarcho-Levin sendromu, ilk kez 1938’de tariflendikten sonra günümüzde kosta ve vertebral anomalilerin sebep olduğu kısa gövde yapısı ile giden sendromların genel adı olmuştur (1,5). Bu ilk tarife göre sendrom, solunum yetmezliğine neden olan yengeç şeklinde göğüs kafesi deformitesi ve çeşitli vertebral anomalilerden ibaretti. Hastaların tanı aldıktan sonra tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarından dolayı hayatın ilk yıllarında ölmeleri nedeniyle bu sendromun oldukça ölümcül olduğu düşünülüyordu (3). Daha sonraları yapılan hasta bildirilerinde hastalığın diğer organ sistemlerini de etkilediği görüldü (1-3). Günümüzde hastalığın 3 farklı klinik tablosu, 2 farklı fenotipinin olduğu bilinmektedir. Fenotipler; spondilotorasik displazi (STD) (OMIM 122600) ve spondilokostal disostozistir (SCD) (OMIM 277300) (1,2).

Jarcho-Levin sendromu genelde otozomal resesif geçişli bir hastalık olmakla birlikte SCD fenotipinde bazı vakaların ailesel olduğu, otozomal dominant kalıtıldığı konusunda yayınlar vardır. Bu olgularda DDL3 (delta-like 3) geninin kodlandığı 19q13.1-q13.3 lokusunda defekt olduğu gösterilmiştir (1-3). Spondilotorasik disp-

lazi fenotipinde ise genelde OR kalıtım vardır, ilgili kromozom lokusu 2q32.1’dir ve DDL3 geninde mutasyon saptanmaz (1-3). Spondilotorasik displazi fenotipinde klinik ve radyolojik olarak SCD fenotipine benzemekle birlikte daha ağır seyreder, mortalitesi %45’dir (1,3). Spondilokostal dizostozis tipinde toraks deformitesi toraks fonksiyonlarını kısıtlamakla birlikte ciddi sorun yapmaz. Ancak bu JLS alt fenotipinde toraks deformitesine kompleks doğumsal kalp hastalıkları, ürogenital ve renal anomaliler, ekstremitte anomalileri, inguinal ve diaframatik herniler eşlik eder (1,3,7). Spondilokostal dizostozis izole olduğunda daha iyi prognoza sahip iken eşlik eden kompleks kalp hastalıkları prognozu kötüleştirmektedir. Hem JLS, hem de DORV fetal hayatta eşzamanlı olarak gelişen anomalilerdir (5,7-11). Hastamızda toraks deformitesinin hafif olması nedeniyle SCD alt tpinde JLS tanısı kondu. Ancak ağır siyanozun nedeni pulmoner atrezi ve pulmoner stenozun eşlik ettiği DORV idi.

Hastalıkta var olan bu defektler mevcut gelişimsel defektlerin intrauterin hayatta 4-8. haftalarda başladığını düşündürmektedir (11,12). Prenatal tanı, fetal ultrasonografi ile şüphe edilen olgularda amniosentez ile kesinleştirilebilir. Hayatla bağdaşmayacak ciddi anomalisi olan fetuslarda terminasyon seçenек olarak sunulabilir (2-6).

Hastamızda var olan solunum sıkıntısının asimetrik toraks yapısı, intrensek kosta ve vertebra anomalileri ile ilişkili olacağı düşünülse de, fizik muayenede sistolik ejeksiyon üfürümünün olması ve hiperoksik teste cevabın olmaması nedeniyle doğumsal kalp hastalığı şüphesi üzerine ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Subpulmoner VSD, pulmoner arter atrezisi ve eşlik eden subpulmoner darlık saptandı. Pulmoner kan akımı inen aortadan çıkan atipik ve geniş yapıdaki duktus arteriozusta sağlanmaktaydı.

Erken embriyonik hayatta 180 derece dönmesi gereken kono-trunkal septumun kısmen yada hiç dönüş yapmaması sonucu oluşan büyük arterlerin transpozisyonuna (TGA) DORV eşlik edebilir (4,6-9,11,12). Ek olarak, kono-trunkal septumun bölerek oluşturduğu büyük arterlerde hipoplazi-atrezi sık görülür (13). Double outlet right ventricle tablosunda sol ventikülün tek çıkışı ventriküler septal defekt (VSD)’tir. Hastaların hayatta kalması için satüre-desatüre kanın karışımı için ek intrensek kalp anomalilerinin olması gerekir; VSD (mutlaka)

ve sık olarak da ASD eşlik eder. Bu durumda oksijenize kan pulmoner artere ve sağ atriumdan gelen desatüre kan da doğrudan aortaya atılır. Sonuçta hastalarda siyanoz ve konjestif kalp yetmezliği gelişir (4,5). Double outlet right ventricle, 22q11.2 delesyonu olan hastalarda sık görülen kalp hastalıklarına eşlik edebilmektedir. Ayrıca, trizomi 13, 18, 8p tetrazomisi, DiGeorge sendromu, ve-lokardiyofasyal anomali ve kono-trunkal-fasyal anomali hastalarında da sıkça kendini göstermektedir (4-9). Yakın zamanda yayınlanmış bir makalede DORV ile ilişkili multikromozomal, monogenik ve teratojenik etkenler dökümanite edilmiştir (5).

Büyük arterlerin D- transpozisyonu ile birlikte olan DORV hastalarında eşlik eden VSD'nin yerleşim yeri ve büyük arterlerle olan ilişkisi, alt tipleri belirlediği kadar prognozu ve yapılacak cerrahi tedavi şeklini de belirler (4). En sık görülen alt tip subaortik VSD iken, hastamızda da saptanan 2. sıklıkta görülen tip olan subpulmoner VSD (Taussig-Bing Anomalisi)'dir (4). Ancak bu anomalide pulmoner arter çok geniştir ve siyanoz ve kalp yetmezliği erken gelişir (4-6). Olgumuzda TGA ve subpulmoner VSD tipinde DORV saptanmasına rağmen bu alt tipte beklenildiği şekliyle pulmoner arterin geniş olması yerine pulmoner arter ileri derecede hipoplazik-atretik idi, ek olarak subpulmoner pulmoner stenoz eşlik ediyordu. Tarif edilen bu özellikler fizyolojik olarak "Fallot tipinde" DORV ile uyumlu idi (13). Bu bulgular ile hastamız JLS ile birlikte görülen kompleks kalp hastalıklarının daha önceden tanımlanmamış şekline sahiptir.

Pulmoner arterin geniş olduğu subpulmoner VSD'li DORV olan TGA hastalarında pulmoner bandlama ve arteriel kaydırma operasyonu önerilirken hastamızda olduğu gibi tabloyu ağırlaştırıcı ciddi pulmoner atrezi ve pulmoner stenoz durumlarında palyatif olarak şant operasyonları önerilmektedir (5,6). Bu hastalarda tedaviye cevabı ve prognozu belirleyen ana faktör pulmoner arter yatağının genişliğidir.

Sonuç olarak, hastamızda görülen JLS'da toraks deformitesinin ağır olmaması ve kompleks doğumsal kalp hastalığı ile birlikte olması nedeniyle SCD fenotipinde olduğu düşünüldü. SCD fenotipi gösteren JLS hastalarında prognoz toraks deformitesinin ciddi olmadığı izole vakalarda oldukça iyidir. Hastamızda olduğu gibi, eşlik eden kompleks kalp hastalıkları hayatı tehdit edebilir.

Günümüzdeki bilgilere göre DORV ve SCD arasında ilişkili bir gen tanımlanmamış olmakla birlikte, ileri genetik çalışmalara ihtiyaç vardır. Otozomal resesif kalıtılan hastalıklar, akraba evliliklerinin sık görüldüğü ve yeterli antenatal izlemin yapılmadığı toplumlarda ciddi sağlık sorunları olmaya devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Chen H. Atlas of genetic diagnosis and counseling, 1. edition. New Jersey. Humana Press Inc, 2006:553-557.
2. Dane B, Dane C, Aksoy F, Çetin A, Yayla M. Jarcho-Levin syndrome presenting as neural tube defect: report of four cases and pitfalls of diagnosis. *Fetal Diagn Ther* 2007;22:416-419.
3. Şen TA, Öztekin O, Bükülmez A, Köken R, Demir T, Narıcı A. Yarık damaklı yenidoğan olgumuzda Jarcho-Levin sendromu. *Güncel Pediatri* 2007;5:125-128.
4. Hagler D. J. Double-Outlet Right Ventricle and Double-Outlet Left Ventricle. in Allen H.D, Driscoll J.D, Shaddy E.R, Feltes F.T (eds) *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents : Including the Fetus and Young Adult*. 7th edition, Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2007;1100-1120.
5. Obler D, Juraszek A L, Smoot L B, Natowicz M R. Double outlet right ventricle: aetiologies and associations. *J. Med. Genet* 2008;45:481-497.
6. Horenstein MS, Epstein LM. Double Outlet Right Ventricle, With Transposition. Oct2,2008. <http://emedicine.medscape.com/article/896082-overview>.
7. Kulkarni ML, Navaz SR, Vani HN, Manjunath KS, Matani D. Jarcho-Levin syndrome. *Indian J Pediatr* 2006; 73:245-247.
8. Hatakeyama K, Fuse S, Tomita H, Chiba S. Jarcho-Levin syndrome associated with a complex congenital heart anomaly. *Pediatr Cardiol* 2003;24:86-88.
9. Robert B, Hinton Jr, Katherine EY, Woodrow B D. Congenital heart disease: Genetic causes and developmental insights. *Pediatric Cardiology* 2005;20: 101-111.
10. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr, Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, McGee G, Sable CA, Srivastava D, Webb CL; American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, council on cardiovascular disease in the young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007;115:3015-3038.
11. Vázquez-López ME, López-Conde MI, Somoza-Rubio C, Pérez-Pacín R, Morales-Redondo R, González-Gay MA. Anomalies of vertebra and ribs: Jarcho Levin syndrome. Description of a case and literature review. *Joint Bone Spine*. 2005;72: 275-277.
12. Angelini P. Embryology and Congenital Heart Disease. *Texas Heart Institute Journal* 1995;22:1-12
13. Seo JW, Chi JG, Park IA, Lee SK, Yoon YS, Yang SW. Double outlet right Ventricle, Taussig-Bing Type, an autopsy case. *K J Path* 1983;17:165-170.