

■ Olgu Sunumu

Mirror Sendromu: Olgu sunumu ve Her İki Ebeveynde ABHD5 Geninde Mutasyon

Mirror Syndrome: Case Report and Presence of Mutation in ABHD5 Gene in Both Parents

Hatice Kansu Çelik *¹ , Melike Güler ¹ 

¹Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Mirror sendromu, maternal ödemin ayna görüntüsü olarak yansıyan fetal ve/veya plasental hidrops ile komplike nadir görülen olağan dışı bir gebelik patolojisidir. Fetal hidrops, plasental büyüme ve maternal ödemle karakterize, preeklampsiye benzer semptom ve bulgulara yol açabilen ciddi bir hastalıktır. Maternal ve fetal mortalite ve morbidite riski yaratan ciddi bir hastalıktır. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu yazıda bir Mirror sendromu olgusu sunulmakta, ebeveynlerde saptanan genetik mutasyon varlığı ve bu sendromun klinik önemi tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mirror sendromu; maternal ödem; fetal hidrops; plasental ödem; ABHD5

Abstract

Mirror syndrome is a rare and unusual reproductive pathology complicated by fetal and/or placental hydrops reflected as a mirror image of maternal edema. Fetal hydrops is a serious disease characterized by placental enlargement and maternal edema, which can lead to symptoms and signs similar to preeclampsia. It is a serious disease that poses a risk of maternal and fetal mortality and morbidity. Its pathogenesis is not fully understood. In this article, a case of Mirror syndrome is presented, the presence of a genetic mutation detected in the parents and the clinical significance of this syndrome are discussed.

Keywords: Mirror syndrome; maternal edema; fetal hydrops; placental edema; ABHD5 gene mutation

Sorumlu Yazar *: Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

E-posta: h_kansu@yahoo.com

ORCID: 000-0002-8443-7239

DOI: 10.46969/EZH.1444618

Geliş tarihi: 29.02.2024

Kabul tarihi: 04.03.2024

1. Giriş

Mirror sendromu John William Ballantyne tarafından ilk olarak 1892'de tanımlanmıştır (1). Maternal ödem gelişimi fetustaki patolojinin aynası olarak tariflenmiştir. Sonraki yıllarda bu maternal hidrops sendromu ve üçlü ödem (maternal, fetal ve plasental) gibi birçok isim kullanılmıştır. Mirror sendromu tanımı ilk olarak 1956'da O'Driscoll tarafından kullanılmıştır (1). Mirror sendromu ilk tanımlandığında rhesus immunizasyonuna bağlı maternal ve plasental ödem ile fetal hidropik değişikliklerin, preeklampsi benzeri bulgulara eşlik etmesi şeklinde olduğu düşünülmüştür. Ancak sonraki yıllarda ikizden ikize transfüzyon, viral enfeksiyonlar, plasental tümör, metabolik bozukluklar, fetal taşikardi ve fetal tümör gibi masif fetal hidropsa yol açabilen her türlü immünolojik ve non-immünolojik faktörlerin etiyojiden sorumlu olabileceği saptanmıştır. Vakaların %30'unda fetal hidropsa neden olan etiyojisi saptanamamıştır. Patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir.

Mirror sendromu son derece nadir görülen ancak yaşamı tehdit edebilen bir gebelik komplikasyonudur. Klinik seyri ve semptomların preeklampsi ile benzerlik göstermesi tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Son derece nadir görüldüğü ve hatalı teşhis edilebildiğinden dolayı insidansı net olarak bilinmemektedir. Akademik literatürde dünya genelinde 100'den az vaka bildirilmiştir (2). Bu olgu sunumunun amacı, nadir görülen ancak yüksek fetal mortalite ile ilişkili bu klinik durumun daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktır.

2. Olgu

28 yaşında, primigravid 31 hafta gebe, bir haftadır devam eden yaygın bacak ödemi ile kliniğimize başvurdu. Yapılan ultrasonografi incelemesinde, fetal kalp atımı izlenmemiş olup, fetusta ileri derecede yaygın skalp ve cilt ödemi, polihidroamnios saptandı. Hastanın başvuru anında tansiyonu 100/60 mmHg, nabızı 75/dk, Hb: 12,8 g/dL, Hct:36,8 %, trombosit: 259,000/mL karaciğer enzim testleri ve böbrek fonksiyon testleri normal aralıkta, 24 saatlik idrarda protein 3 gr olarak tespit edildi. Hastanın son kontrolünden sonra geçen 20 günlük sürede hızlı kilo artışı olduğu saptandı. Hastanın kan grubu A Rh (+) idi.

Aynı hastanede gebelik takibi yapılan hastanın ilk vizitleri normal olarak saptandı. İlk vizitlerinde yapılan, Toxoplazmozis, Rubella, Sitomegalovirüs (CMV), Hepatit B paneli ve sifiliz testleri negatifti. Hastanın özgeçmişinde hastalığı bulunmamaktaydı. Soygeçmişinde annesinde ve teyzesinde de benzer gebelik öyküsü bulunduğu öğrenildi. Hastanın sigara kullanmadığı ve akraba evliliği olmadığı bilinmektedir. Hastanın öyküsünde, 3 yıllık infertilite şikayeti olması nedeniyle 1 yıl öncesinde T-shape uterus tanısıyla histeroskopik metroplasti bulunmaktaydı. Gebelik

takibi sırasında 12. Gebelik haftasında Nuchal Translucency 5,5 mm olarak ölçülmüş olup, genetik inceleme amaçlı koryon villüs örnekleme önerildi. Hasta ileri inceleme yaptırmak istemedi. Gebeliğin 15. Haftasında alobar holoprozensefali, sebosefali (hypotelorizm, tek burun deliği), yarı damak ve dudak, tüm ekstremitelerde kısalık, el ve ayaklarda polidaktili ve batında assit olduğu izlendi. Hastaya terminasyon önerildi fakat kabul etmedi. Gebeliğin 27. Haftasında yapılan ultrason incelemesinde tüm vücutta yaygın fetal asit (fetal hidrops fetalis) saptandı. Hastanın gebelik takibi sırasında yapılan kontroller süresince tansiyon değerleri ve laboratuvar tetkikleri normal aralıkta izlendi. Soygeçmişinde gebenin annesinde ve teyzesinde de benzer gebelik öyküsü (gebede ödem ve bebekte intrauterin ödemli ölü fetüs) bulunduğu öğrenildi.

31 hafta gebeye intrauterin ex ve makat geliş nedeni ile sezaryen doğum kararı verildi. Hastanın inguinal bölgeye uzanan +4 patolojik ödemi mevcuttu. Sezaryen doğumla, 3360 gram ağırlığında ölü kız bebek doğurtuldu. Sezaryen sırasında batına girişte 500cc serohemorajik sıvı izlendi ve boşaltıldı. Plasenta ödemli görünümde idi. Plasenta patolojiye gönderildi. Fetusta yarı damak-dudak, sebosefali, polidaktili, tüm ekstremitelerde kısalık, hidrops ve hidrosefali tespit edildi (Resim 1, Resim 2).



Resim 1. Fetüsün önden görünüşü



Resim 2. Fetüsün yandan görünüşü

Postoperatif 1.gününde tansiyon 110/70 mm Hg, Hb:9 g/dL, Hct:26,2 %, trombosit:181000 mL, Albumin:1,8 g/dL, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Hastaya 1 adet human albümin, 1 adet furosemid, 2 ünite eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma transfüze edildi. Alt ekstremitte ödemi +2'ye geriledi. Postoperatif 2.gününde hasta iyi durumda taburcu edildi.

Gebenin soygeçmişinde, annesinde ve teyzesinde de benzer gebelik öyküsü (gebede ödem ve bebekte intrauterin ödemli ölü fetüs) bulunduğu öğrenildi. Her iki ebeveynden karyotip analizi istendi ve normal olarak geldi. Trombofili taramasında Faktör V R2 heterozigot muatsyonu ve MTFHR 677 C>T polimorfizm heterozigot mutasyonu saptandı. Genetik inceleme sonucu her iki eşte de ABHD5 geninde heterozigot değişiklik saptandı ve bu genin ilişkili olduğu fenotip otozomal resesif kalıtım göstermekte olup eşler bu varyant açısından taşıyıcı olarak bulundu. Eşlerin homozigot konumunda bulunan çocuk sahibi olma riskleri %25 olarak saptandı ve aileye sonraki gebelikler için preimplantasyon genetik tanı önerildi. Aile doğumdan sonra ölü fetüse otopsi yapılmasını ve genetik tanı için materyal gönderilmesini kabul etmedi.

3. Tartışma

Mirror sendromu oldukça nadir görülmekle birlikte teşhis edilmesi zor bir klinik tablodur ve birçok farklı nedenle ortaya çıkabilmektedir. Hastalık ciddi oranda artmış fetal mortalite ve maternal morbiditeye yol açmaktadır.

Etiyoloji hala belirsizliğini korumaktadır. Literatürde Aralık 2008'e kadar bildirilen 56 vaka ile yapılan bir derleme, çok çeşitli fetal kaynaklı durumun Mirror sendromu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (2). Derleme sonucunda olguların büyük

çoğunluğunun ciddi rhesus immunizasyonuna bağlı olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber, ikiz gebelik, viral enfeksiyonlar (Parvovirüs, CMV), plasental tümör, sakrokoksigeal teratom (3), Galen ven anevrizması (4), Ebstein anomalisi (5) ve fetal aritmi gibi non-immünolojik nedenlere bağlı gelişen olgular yayınlanmıştır.

Mirror sendromunun patofizyolojisi hala net olarak bilinmemektedir. Ancak altta yatan nedenin preeklampsiye benzer özellikte bazı moleküler yollarda meydana gelen değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu durum klinik olarak benzer semptomları açıklamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda Mirror sendromunun gelişiminde vasküler endotelial büyüme faktörü-1, fms benzeri çözünür tirozin kinaz 1, aktivin A, folistatin, endotelin-1 ve plasental büyüme faktörünün rol oynadığına dair bulgular saptanmıştır. Ancak preeklampsi ve Mirror sendromunda düzensizliğe yol açan tetikleyici mekanizmanın farklı nedenlerden kaynaklandığı ve bu nedenle klinik farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Mirror sendromunda birincil patofizyolojik bulgu villus ödeminden kaynaklanmaktadır. Patolojik süreç başladığında preeklampsinin aksine endotelial alan ilk başta sağlam olarak tespit edilmiştir. Villöz ödemden yol açtığı trofoblastik villöz hipoksi sonucunda plasental mediatörlerin akut ve geri dönüşümlü plasental mediatör salınımına yol açtığı saptanmıştır. Mirror sendromunun düzeltildiği zaman hem fetal hem maternal iyileşmeyi sağlayan bir fetal patolojiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Intrauterin kan transfüzyonu ile fetal aneminin düzeltildiği konjenital parvovirüs enfeksiyonları, hidropsun sadece bir dikoryonik ikiz eşinde olduğu ve hidropik fetusun spontan kaybını takiben maternal durumun kısa süre içinde düzeldiği olgular iyileştirilebilen Mirror sendromuna iyi birer örnek olarak gösterilmektedir (6).

Mirror sendromunda fetal, plasental ve maternal ödem üçlü triadı patognomonik bulgu olarak saptanmaktadır. Klinik semptomlar sıklıkla preeklampsi ile karışabilmektedir. Preeklampsi başlangıcı 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkmaktadır, Mirror sendromu 16-34. haftalar arasında ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (7). Maternal yaygın ödem, maternal ani kilo artışı, hipertansiyon, proteinüri, baş ağrısı, oligüri ve pulmoner ödem semptomları görülmektedir. Laboratuvar bulguları arasında artmış veya normal karaciğer enzimleri, normal veya bozulmuş böbrek fonksiyon testleri, artmış ürik asit seviyesi, düşük hematokrit ve genellikle normal aralıkta trombosit sayısı bulunmaktadır. Preeklampsi ile ayırıcı tanıda en önemli klinik bulgu ise hemodilüsyona bağlı gelişen anemi, hemolizi ekarte eden düşük hematokrit seviyesi ve hipoproteinemidir (4). Preeklampside beklenen

oligohidroamnios ve intrauterin gelişme geriliği yerine, Mirror sendromunda genellikle polihidroamnios ve hidropik iri bir fetüs görülmektedir.

Fetal hidrops gelişen hastalarda %5-29'unda altta yatan nedenin Mirror sendromu olabileceği saptanmıştır (8). Mirror sendromunda fetal prognoz oldukça kötü seyretmektedir. Intrauterin ölüm oranı %56 olarak tahmin edilmektedir (4). Maternal semptomlar doğumu takip eden 4,8 ile 13,5 gün arasında iyileşmektedir (4).

Olgumuz Mirror sendromunun tipik özelliklerini taşımaktadır. Etiyolojide kesin bir sebep belirlenememiştir. Fetusun diğer bulguları göz önüne alındığında altta yatan genetik bir durum olabileceği düşünülmektedir. Fetusun intrauterin kaybı sonucunda maternal stabilizasyonu sağlamak ve morbidite riskini azaltmak için hızlıca doğum kararı verilmiştir. Maternal durum doğum sonrası 1 hafta içerisinde normale dönmüştür.

Mirror sendromu olan gebelerde literatürde genetik inceleme ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bizim ailemizde her iki ebeveynde de ABDH5 geninde heterozigot mutasyon saptandı. Bu genin homozigot mutasyonu literatürde Chanarin-Dorfman sendromu olarak bilinmektedir. Bu sendrom, konjenital iktiyozis ve çeşitli hücrelerde lipit damlacıklarının birikimi ile ilişkili kalıtsal bir metabolik bozukluktur. ABHD5/ CG158 geninin 3. kromozomun kısa kolundaki mutasyon ana metabolik kusurdan sorumludur. Klinik olarak hastalık yaşayan bireylerde iktiyozis, iştme kaybı, hepatomegali, splenomegali, siroz, katarakt, keratopati, miyopati ve zeka geriliği ile kendini gösterir (9). Aile fetüste genetik tarama yapılmasına izin vermediği için fetüste bu genle ilgili herhangi bir yorum yapılamadı.

Mirror sendromu tanısı konulduktan sonra hasta yönetimi; altta yatan etiyoloji, fetal durum, gebelik yaşı ve maternal hastalığın ciddiyeti göz önüne alınarak yapılmalıdır. Maternal veya fetal bir risk mevcudiyetinde veya altta yatan tedavisi mümkün olmayan bir etiyoloji saptanırsa doğum endikasyonu olarak kabul edilmektedir (10).

Mirror sendromu fetal hidropsla komplike olmuş gebeliklerde nadir ancak oldukça riskli bir klinik durumdur. Sıklıkla preeklampsi ile benzer klinik semptomlar gösterebildiği için ayırıcı tanı yaparken preeklampside ayırımını sağlayan hemodilüsyon bulguları açısından dikkatli olunmalıdır. Takip sırasında progresif olarak ilerleyen fetal hidrops veya kötüleşen maternal durum söz konusu ise doğum düşünülmelidir. Yüksek fetal mortalite ve maternal morbidite riskinde dolayı klinisyenler açısından fetal hidropslu hastalarda ayırıcı tanısında Mirror sendromunu akılda

tutmak önemlidir. Fetüs ve anne ile ilgili verilerin ve sonuçların daha kapsamlı bildirilmesi ve belki de farklı genlerin incelenmesi Mirror sendromunun daha iyi anlaşılmasına ve yönetilmesine olanak sağlayacaktır. Mirror sendromu tanısı konulduktan sonra hastanın yönetimi tam donanımlı üçüncü basamak bir merkez tarafından yürütülmelidir.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: HÇK ve MG; veri toplama: HÇK ve MG; sonuçların analizi ve yorumlanması: HÇK ve MG; araştırma metnini hazırlama: HÇK ve MG. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: HÇK and MG; data collection: HÇK and MG; analysis and interpretation of results: HÇK and MG; draft manuscript preparation: HÇK and MG. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. van Selm M, Kanhai HH, Gravenhorst JB. Maternal hydrops syndrome: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991;46(12):785-8. [\[Crossref\]](#)
2. Braun T, Brauer M, Fuchs I, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(4):191-203. [\[Crossref\]](#)
3. Finamore PS, Kontopoulos E, Price M, Giannina G, Smulian JC. Mirror syndrome associated with sacrococcygeal teratoma: a case report. *J Reprod Med.* 2007;52(3):225-7.
4. Ordorica SA, Marks F, Frieden FJ, Hoskins IA, Young BK. Aneurysm of the vein of Galen: a new cause for Ballantyne syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(5):1166-7. [\[Crossref\]](#)
5. Chaoui R, Bollmann R, Hoffmann H, Zienert A, Bartho S. Ebstein anomaly as a rare cause of a non-immunological fetal hydrops: prenatal diagnosis using Doppler echocardiography. *Klin Padiatr.* 1990;202(3):173-5. [\[Crossref\]](#)

6. Teles Abrao Trad A, Czeresnia R, Elrefaei A, Ibirogba ER, Narang K, Ruano R. What do we know about the diagnosis and management of mirror syndrome? J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(20):4022-7. [\[Crossref\]](#)
7. Mohamad Zon E, Nik Lah NAZ, Hoo PS. Late-Onset Mirror Syndrome. Malays Fam Physician. 2021;16(1):129-32. [\[Crossref\]](#)
8. Gedikbasi A, Oztarhan K, Gunenc Z, et al. Preeclampsia due to fetal non-immune hydrops: mirror syndrome and review of literature. Hypertens Pregnancy. 2011;30(3):322-30. [\[Crossref\]](#)
9. Kalyon S, Gökden Y, Demirel N, Erden B, Türkyılmaz A. Chanarin-Dorfman syndrome. Turk J Gastroenterol. 2019;30(1):105-8. [\[Crossref\]](#)
10. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(2):127-39. [\[Crossref\]](#)