

## MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER VE POLİKİSTİK OVER SENDROMU BİRLİKTELİĞİ

### MAYER-ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME ASSOCCIATION

Bumin DÜNDAR<sup>1</sup>, Ayça KUYBULU<sup>1</sup>, Baha ORAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Stüleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Pediatrik  
Endokrinoloji Bilim Dalı  
ISPARTA

<sup>2</sup>Stüleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları  
ve Doğum Anabilim Dalı  
ISPARTA

#### ÖZET

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) Sendromu, müller kanallarının gelişimsel bozukluğu sonrası ortaya çıkan utero-vajinal atrezi ile karakterize bir hastalıktır. Kızlarda görülme sıklığı yaklaşık olarak 1/4500 canlı doğumdur. Sekonder amenorenin en sık rastlanan ikinci nedenidir. Özellikle atipik MRKH sendromunda over anomalileri saptanabilir, fakat polikistik over sendromu ile MRKH sendromu birlikteliği literatürde oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Burada kliniğimize kısa boy, amenore ve hirsutizm yakınmaları ile başvurup MRKH sendromu ve polikistik over sendromu tanısı alan 13 yaşında kız olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Sendromu, Polikistik Over Sendromu

#### ABSTRACT

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) Syndrome is a disorder characterized by utero-vaginal agenesis which result from interrupted embryonic development of the mullerian ducts. The incidence in girls is approximately 1/4500. It is the second most common cause of primary amenorrhea. Ovarian anomalies may be seen especially in atypical form of the disease, but the association of polycystic ovary syndrome and MRKH syndrome has been reported extremely rare in the literature. Here we presented a 13 years old female patient who was admitted to our outpatient clinic because of short stature, amenorrhea and hirsutism and diagnosed as MRKH syndrome and polycystic ovary syndrome.

Key Words: Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome, Polycystic Ovary Syndrome

Yazışma Adresi  
Dr. Bumin DÜNDAR  
Stüleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Pediatrik  
Endokrinoloji Bilim Dalı  
Çünür-32260-Isparta  
e-mail:  
bumindundar@gmail.com

## GİRİŞ

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) sendromu müller kanalının embriyonik dönemde gelişiminde duraklama sonucu gelişen bir malformasyonu sonucu oluşan utero-vajinal atrezi ile karakterizedir. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser'lı olgular fenotipik olarak normal dişi görünümündedirler ve sekonder seks karakterleri yaşlarına uygundur. 46 XX karyotipine sahip olan bu olgular sıklıkla primer amenore yakınması ile başvururlar (1-2). Olgularda rudimenter uterus, serviks ve vajinal aplazi, normal veya hipoplazik adneksiyal yapılar saptanır. Over fonksiyonları genellikle normaldir. Renal ve iskelet anomalileri birliktelikler tanımlanmıştır (1-4). Griffin ve ark.(5) bazı ailelerde bu sendromun daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) sendromu klinik bulgularına göre üç sınıfa ayrılmaktadır (1,2,6). Tip 1 MRKH sendromunda utero-vajinal agenezi dışında ek anomali yoktur. Tip 2 MRKH sendromunda ise işitsel, vertebral, kardiyak ve renal anomaliler ile beraber overlerde de malformasyonlara rastlanmaktadır (7).

Over anomalileri nadirde olsa özellikle atipik MRKH sendrom vakalarında görülmesine rağmen, literatürde MRKH sendromu ile polikistik over sendromu (PKOS) birlikteliği oldukça nadir olarak bildirilmiştir (8-10). Boy kısalığı ile birliktelik ise henüz tanımlanmamıştır.

Burada kliniğimize boy kısalığı, amenore ve hirsutizm şikayetleri ile başvuran ve yapılan tetkikleri sonucunda MRKH sendromu ve PKOS tanısı alan 13 yaşında kız hasta sunulmuştur.

## OLGU

13 yaşında kız hasta hastanemiz pediatrik endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı, adet görmeme ve kılınmada artış şikayetleri ile başvurdu. Boy kısalığının 3 yaşından beri mevcut olduğu, özellikle yüz ve bacaklarda daha belirgin olmak üzere son 1-2 yıldır kılınmada bir artış gözlemlendiği, işitmesinin normal olduğu, özgeçmişinde annenin 3. gebelik ilk canlı doğan ve yaşayan çocuğu olarak miadında NSVY ile 45 cm ve 2200 gram doğduğu, hastanın kronik hastalık öyküsü olmadığı, aile hikayesinde ailede boy kısalığı bulunan birey

lerin olduğu öğrenildi. Anne boyu: 146 cm (-3.0 SDS) ve baba boyu: 170 cm (-1.03 SDS) saptanan olgunun, fizik muayenesinde boyu: 133.5 cm (-3.72 SDS), vücut ağırlığı: 37 kg (-1.61 SDS), kemik yaşı 14 yaş ile uyumlu, boya göre ağırlığı: %130, vücut kütle indeksi (kg/m<sup>2</sup>): 20.7, Hedef boyu: 151.5 cm, tahmini erişkin boyu: 142.2 cm olarak bulundu. Olgunun Ferriman Gallway skorlaması 17 olarak belirlendi ve orta dereceli bir hirsutizm olarak kabul edildi. Hastanın puberte evrelemesinde meme gelişimi ve pubik kıllanması Tanner evre 3 olarak tespit edildi. Genital incelemesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvar incelemelerinde; serum total testosteron: 82 ng/dl (10-40), serbest testosteron: 4.22 pg/ml (1-5.2), Estradiol: 41 pg/ml (25-345), LH: 12.08 IU/L (0.1-12), FSH : 4.87 IU/L (1.02-9.24), IGF1:302 ng/ml (-0.68 SDS) (192-640), IGFBP3: 6.24 µg/ml (1.02 SDS) (2.2-5.9) olarak bulundu. İnsülin ve lipid düzeyleri normal sınırlarda olan olgunun serbest T4 ve TSH düzeyi, serum 17OH progesteron ve prolaktin düzeyleri yaşa göre normal sınırlarda saptanan bulundu. Ayrıca boy kısalığı nedeniyle yapılan büyüme hormonu uyarı testlerinde normal büyüme hormonu piki ve kortizol seviyeleri mevcuttu. İskelet grafilerinin incelenmesinde patolojik bulguya saptanmadı. Çölyak hastalığı yönünden bakılan antiendomisyum ve anti gliadin antikorları negatif bulundu. Batın ve Pelvik ultrasonografik incelemesinde böbrekler ve diğer yapılar normal saptanırken, overlerin iki taraflı polikistik olduğu ve uterusun rudimenter olduğu rapor edildi (Resim 1,2). Genetik değerlendirmede karyotip analizi 46XX olarak bulundu. Renal patolojileri değerlendirmek amacıyla yapılan pyelografi (IUP) incelemesinde bilateral normal fonksiyonel ekskresyonu olan renal ve üriner sistem olduğu görüldü. Tanısal laparoskopi incelemesinde sol tüp uzunluğu normal saptanırken; fibröz uterus hornu, sağ tüp uzunluğu kısa ve küçük fibröz rudimenter hornu ile bilateral normal lokalizasyonda polikistik overleri görüldü. Sonuç olarak hastaya klinik ve laboratuvar incelemeler sonucunda MRKH sendromu ve polikistik over sendromu tanısı kondu. PKOS'a yönelik 2 mg siproterone asetat ve 35 µcg etinil estradiol kombine tedavisi oral olarak başlandı. Olguya 20 yaşında vaji-



Resim 1. Olguda overlerin polikistik görünümü



Resim 2. Olguda rudimenter uterus görünümü

noplasti operasyonu yapılması planlandı.

### TARTIŞMA

Gebeliğin 4 ile 12. haftalarında mülleryan kanal gelişiminin duraklaması sonucu ortaya çıkan değişik derecelerdeki doğumsal utero-vajinal agenezi ile karakterize bir sendrom olan MRKH; 1/4500 gibi oranlarda görülmesi nedeniyle özellikle primer amenore olan kız çocuklarında ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gereken bir hastalıktır (1-2).

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) daha çok sporadik olarak görülse de, ailevi olguların saptanmasındaki artış hastalığın genetik özelliklerine ilgiyi artırmıştır (5). Ancak hastalığın moleküler özellikleri henüz tanımlanamamıştır. Moleküler araştırmalarda promotor bölgelerde herhangi bir delesyon veya polimorfizme rastlanmamıştır. Ancak bir olguda 1p35 lokusunda yer alan WNT4 gen mutasyonu saptanması nedeniyle bu genle ilişkisi üzerinde durulmaktadır (11). Mülleryan inhibe edici faktör (MIF) veya antimülleryan hormonun aktive olmasının hastalığın patoge-

nezinde rol alabileceği öne sürülmüş, ancak hastalıktan etkilenmiş kişilerde MIF ölçümlerinde herhangi bir artış saptanmamıştır (12). MIF, MIF reseptörleri (MIFR2) ve WT1 genleri açısından genetik inceleme sonuçları normal bulunmuştur (13-15).

Rotterdam 2004 Konsensus raporunda Polistik Over Sendromu; overlerin fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmış ve tanısı için aşağıdaki kriterlerden en az iki tanesinin olması gerektiği belirtilmiştir (16). Bu kriterler; 6 aydan uzun süredir kronik oligo veya anovulasyon olması, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm bulgularının olması ve ultrasonografik olarak polikistik overlerin saptanması olarak belirlenmiştir. Hirsutizm yakınması bulunan, androjen düzeyleri yüksek saptanan, pelvik ultrasonografik ve laparoskopik görüntülenmesinde polikistik overleri saptanan, prolaktin ve 17OH progesteron seviyeleri normal sınırlarda bulunan olgumuzda MRKH sendromuna ek olarak bu kriterler ışığında PKOS tanısı konuldu. Literatürde MRKH sendromu ile birlikte PKOS birlikteliği sadece birkaç olguda bildirilmiştir (8-10). Bu birliktelik rast-

lantısal olabileceği gibi sendromla ilişkili de olabilir. Çünkü özellikle Tip 2 MRKH sendromlu olgularda over anomalileri ve over tümörleri olabileceği rapor edilmiştir (6,17). Oppelt ve ark. Avustralya, İsviçre ve Almanya'da yaptıkları geniş çaplı bir çalışmada değişik kliniklerde takip edilen 53 MRKH sendromunu taramalarında 5 hastada bant gonad, myoma ve over agenezisine rastlamışlardır (1). PKOS'un MRKH'nin bir komponenti olarak kabul edilebilmesi için daha fazla olgu serilerine ihtiyaç vardır.

Olgumuzun diğer bir bulgusu ise boy kısalığı olmasıydı ki; MRKH sendromunu ile boy kısalığı veya büyüme geriliği birlikteliği literatürde bildirilmemiştir.

Olgumuzun annesinin de kısa boylu olması, kemik yaşı geriliğinin bulunmaması, iskelet grafilerinin ve büyüme hormonu uyarı testlerinin normal bulunması olgumuzdaki boy kısalığının daha çok ailesel olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak; olgumuzda MRKH sendromuna eşlik eden, patolojik boy kısalığı ve PKOS birlikteliği olguyu literatürde görülen tipik MRKH sendromu olgularından farklı kılmaktadır. Bu olgu nedeniyle primer amenero nedenleri arasında MRKH Sendromunun düşünlmesi gerektiği, sendrom varlığında; PKOS'nun eşlik edebileceği vurgulanmak istenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Oppelt P, Renner SP, Kellermann A, Brucker S, Hauser GA, Ludwig KS, Strissel PL, Strick R, Wallwiener D, Beckmann MW. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hausers syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Human Reproduction* 2006; 21: 792-797.
2. Guerrier D, Mouchel T, Pasquier L, Pellerin I. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hausers syndrome (congenital absence of uterus and vagina) - phenotypic manifestations and genetic approaches. *J Negat Results Biomed* 2006; 27: 5-11.
3. Plevraki E, Kita M, Goulis DG, Hatnisevastou-Loukidou H, Lambropoulos AF, Avramides A. Bilateral ovarian agenesis and the presence of the testis-specific protein 1-Y-linked gene: two new features of Mayer-Rokitansky-Küster-Hausers syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 689-692.
4. Takeuchi K, Oomori S, Oda N, Maeda K, Kaji Y, Maro T. Coexistence of Mayer-Rokitansky-Küster-Hausers syndrome and yolk sac tumor of the ovary in a prepubertal girl. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 245-247.
5. Griffin JE, Edwards C, Madden JD, Harrod MJ and Wilson JD. Congenital absence of the vagina. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hausers syndrome. *Ann Intern Med* 1976; 85: 224-236.
6. Schmid-Tannwald I and Hauser GA. [Atypical forms of the Mayer-Rokitansky-Küstersyndrome (author's transl)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1977; 37: 386-392.
7. Duncan PA, Shapiro LR, Stangel JJ, Klein RM, Addonizio JC. The MURCS association: Müllerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. *J Pediatr* 1979; 95: 399-402.
8. Pellicano M, Penner I, Connola D, Cascone D, Sorrentino V, Gargano V, Masucci A, Stella N, Nappi C. Voluminous ectopic polycystic ovaries in Mayer-Rokitansky-Küster-Hausers syndrome. *Minerva Ginecol.* 2005; 57: 655-658.
9. Ugur M, Karakaya S, Zorlu G, Arslan S, Gülerman C, Kükner S, Gökmen O. Polycystic ovaries in association with müllerian anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 57-59.
10. Appelman Z, Hazan Y, Hagay Z. High prevalence of müllerian anomalies diagnosed by ultrasound in women with polycystic ovaries. *J Reprod Med* 2003; 48: 362-364.
11. Bignon-Laubert A, Konrad D, Navratil F, Schoenle EJ. A WNT4 mutation associated with Müllerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. *New Eng J Med* 2004; 351: 792-798.
12. Resendes BL, Sohn SH, Stelling JR, Tineo R, Davis AJ, Gray MR, Reindollar RH. Role for anti-Müllerian hormone in congenital absence of the uterus and vagina. *Am J Med Genet* 2001; 98: 129-136.
13. Oppelt P, Strissel PL, Kellermann A, Seiber S, Humeny A, Beckmann MW, Strick R. DNA sequence variations of the entire anti-Müllerian hormone (AMH) gene promoter and AMH protein expression in patients with the Mayer-Rokitansky-Küster-Hausers syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 149-157.
14. Van Lingen BL, Reindollar RH, Davis AJ, Gray MR. Further evidence that the WT1 gene does not have a role in the development of the derivatives of the müllerian duct. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 597-603.

15. Zenteno JC, Carranza-Lira S, Kofman-Alfaro S. Molecular analysis of the anti-Mullerian hormone, the anti-Mullerian hormone receptor, and galactose-1-phosphate uridylyl transferase genes in patients with the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:270-273.
16. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 2004; 19: 41-47.
17. Takeuchi K, Oomori S, Oda N, Maeda K, Kaji Y, Maruo T. Co-existence of Mayer-Rokitansky-Kustner-Hauser syndrome and yolk sac tumor of the ovary in a prepubertal girl. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:245-247.