

Olgu Sunumu

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Sendromlu Bir Olgu Sunumu

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: A Case Report

Fatih Mehmet KENİ¹, Salih ÇİÇEK¹, Sevim KARAKAŞ ÇELİK¹, Ahmet DURSUN¹

¹Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Zonguldak

Özet

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromu, mülleri-
yen kanalın embriyonik gelişimdeki duraksama
sonucunda ortaya çıkan, uterus ve üst (2/3) vajinanın
konjenital aplazisidir. Büyüme ve gelişme geriliği
göstermeyen bu hastalar normal karyotipe sahip olup
yaklaşık 1/3'ünde üriner sistem anomalileri ve
%10'unda da iskelet anomalileri mevcuttur. Ergenlik
çağında genellikle amenore nedeniyle kliniğe
başvururlar. Primer amenore ile kliniğimize başvuran
14 yaşında, 162 cm boyundaki hastanın meme
gelişiminin tanner evre 3 olup aksiller ve pubik
kılınmasının normal olduğu görüldü. Sekonder seks
karakterleri ve hormon profili normal olup Pelvik
Ultrasonografi'sinde ve Manyetik Rezonans görüntü-
leme sonucunda uterus ve vajen üst 2/3 agenezisi
saptandı. Karyotip analizi sonucu 46, XX olan hastanın,
muhtemel Y kromozom fragmanın varlığı açısından
değerlendirmek için yapılan Y kromozom
mikrodelesyon analizi ve SRY mutasyon analizi, Y
kromozomunun ve SRY geninin bulunmadığını
gösterdi. İskelet sistemi incelemesinde hastada pes
planus deformitesi tespit edildi. Pes planus'un,
mülleriye kanal anomalileri gibi Mayer Rokitansky-
Küster-Hauser sendromu ile birlikteliğine literatürde
rastlanmamıştır. Olgumuzda Mayer-Rokitansky-
Küster-Hauser Sendromu'na eşlik eden pes planus
birlikteliği, olguyu literatürde görülen tipik Mayer-
Rokitansky-Küster-Hauser sendromu olgularından
farklı kılmaktadır. Bu olgu sunumu ile Mayer-
Rokitansky-Küster-Hauser sendromunun, primer
amenore nedenleri arasında düşünülmesi gerektiği ve
bu sendroma %10 oranında eşlik ettiği bilinen iskelet
anomalilerine pes planusun da eklenebileceği
vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Sözcükler: primer amenore; Mayer-
Rokitansky-Küster-Hauser sendromu; mülleriye
kanal anomalileri; pes planus

Abstract

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome is a
congenital aplasia of uterus and 2/3 upper of vagina
which occurs as a result of a failure on the embryonic
development of Mullerian canals. Among the patients
with normal development and caryotype, approxima-
tely 1/3 have urinary system and 10% have skeletal
abnormalities. Generally, adolescent patients admit to
the clinincs for amenorrhea. The 14-year-old female
patient who admitted to our clinic had normal axillar
and pubical hairing. Her hight was 162 cm and
mammarial development was in the tanner stage 3.
Pelvic ultrasonography and Magnetic Resonance
Imaging detected the agenesis of uterus and 2/3 upper
of vagina in this patient whose secondary sex
characteristics and hormone profiles were normal.
Genetic analysis had been carried out to reveal the
possible presence of chromosome Y fragment and
SRY gene mutation of the patient who has 46, XX and
showed the absence of chromosome Y and SRY gene.
In the skeletal system examination, pes planus
deformity was detected in the patient. Such an instant
as occurs in our present case: a pes planus
accompanying mullerian duct anomalies associated
with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser was not
reported in the literature before. Our present case of
Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome differs
from the others with this unique future, the presence of
accompanying pes planus. In the light of this case
report, we suggest that Mayer-Rokitansky-Kuster-
Hauser syndrome might be accounted in the list of
primary causes of amenorrhea. Moreover, pes planus
deformity can be added to the list of skeletal
abnormalities, occurring in the 10% cases of this
syndrome.

Keywords: primary amenorrhea; Mayer-Rokitansky-
Küster-Hauser syndrome; mülleriye duct defects; pes
planus

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2013;6(3):29-32

Geliş tarihi : 21.03.2014

Kabul tarihi : 26.05.2014

Yazışma adresi : Yrd. Doç. Dr. Sevim Karakaş Çelik, Bülent Ecevit
Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim
Dalı, Zonguldak

Tel : 0372 2613221

Faks : 0372 2610264

E-posta : sevimkarakas@hotmail.com

Giriş

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) sendromu gebeliğin 4 ile 12. haftalarında mülleriye kanal gelişiminin duraklaması sonucu ortaya çıkan değişik derecelerdeki doğumsal utero-vajinal agenezi ile karakterize bir sendrom olup her 4500 canlı kız doğumda bir görülür (1-3). Ürogenital sinüsten oluşmuş kısa bir vajen vardır, bazı vakalarda ise vajen hiç gelişmemiş olabilir. Büyüme ve gelişmeleri ile over fonksiyonları normal olup karyotipleri 46,XX'dir (2,3). Sekonder seks karakterleri de normal olarak gelişir (1). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde üriner sistem anomalileri ve %10'unda iskelet anomalileri mevcuttur. Primer amenorenin gonadal disgenezisden sonra görülen ikinci en sık nedenidir. Tüm primer amenore nedenlerinin %15-20' sini oluşturur (2). Klinik bulgularına göre iki gruba ayrılmaktadır. 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 (4). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ergenlik çağında genellikle amenore nedeniyle kliniğe başvururlar (5).

Olgu Sunumu

Primer amenore ile kliniğimize başvuran 14 yaşındaki kadın hastanın, normal aksiller ve pubik kıllanması mevcut olup, erkek tipi kıllanmasının olmadığı görüldü. Meme gelişiminin tanner evre 3, boyunun 162 cm, kilosunun 41 kg olduğu ve sekonder seks karakterlerinin normal olduğu tespit edildi. Hormon profiline bakıldığında FSH: 4.39 mIU/mL (normal değerler: 2.8-11.3), LH: 6.02 mIU/mL (normal değerler: 1.1-11.6), estradiol: 55.4 pg/mL (normal değerler: 20-160), total testosteron: 6.1 ng/dL (normal değerler: 5-40), prolaktin: 6.94 ng/mL (normal değerler: 1.9-25), TSH: 1.71 µIU/mL (normal değerler: 0.34-5.6) olup preovulatar dönemle uyumlu olduğu görüldü (Tablo 1). Bilateral işitme testi normal olan hastanın pelvik USG'sinde uterusun ve vajen üst 2/3'ünün agenezisi saptandı. MR görüntüleme sonucuyla da uterusun ve vajen üst 2/3'ünün agenezisi doğrulandı. İskelet sistemi incelenmesinde pes planus tespit edilmiş olup bunun dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Batın ve pelvik ultrasonografik incelemesinde böbrekler ve diğer yapılar normal saptanırken, yapılan kromozom analizinde de hastanın 46,XX karyotipinde olduğu görüldü. Muhtemel Y kromozomuna ait fragmanın varlığını değerlendirmek için yapılan Y kromozom mikrodelyasyon analizi ve SRY analizinde hastada Y kromozomunun ve SRY geninin olmadığı tespit edildi. Hastaya klinik ve laboratuvar incelemeler sonucunda MRKH sendromu Tip 1 tanısı kondu ve vajinoplasti operasyonu yapılması önerildi. Gerekli olan multidisipliner yaklaşımla hasta çocuk cerrahisine ve ilişkili diğer bölümlere yönlendirildi.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar sonuçları

Hemoglobin: 10.9g/dL (12-16)	Trombosit: 169 bin/µL (150-400)
Glukoz: 99 mg/dL (74-106)	Kreatinin: 0.8 mg/dL (0.5-1.1)
AST: 18 U/L (5-37)	ALT: 21 U/L (20-65)
Ürik asit: 2.6 mg/dL (2.6-7.2)	Albumin: 3.9 g/dL (3.4-5.0)
LDH: 109 U/L (100-190)	TSH: 1.71 µIU/mL (0.34-5.6)
Estradiol: 55.4 pg/mL (20-160)	FSH: 4.39 mIU/mL (2.8-11.3)
LH: 6.02 mIU/mL (1.1-11.6)	Prolaktin: 6.94 ng/mL (1.9-25)
DHEA- S: 281 g/dL (65-380)	Total testosteron: 6.1 ng/dL (5-40)
Serbest testosteron: 1.79 pg/mL (0.06-2.57)	17 Hidroksiprogesteron: 0.69 ng/mL
Progesteron: 0.591 pg/mL	Androstenedion: 0.8ng/mL (0.21-3.08)

Tartışma

MRKH sendromu nadir görülen ve primer amenore ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir hastalıktır. MRKH sendromu ilk kez 1829 yılında Mayer tarafından tanımlanmıştır. 1961 yılında ise Hauser diğer ürogenital sendromların ayırıcı tanısını yapmıştır (6).

MRKH sendromunun etiyopatogenezinde çeşitli genetik ve çevresel etkenler suçlanmış olup mülleriye kanalın gelişmesindeki yetersizliğin bu tabloya neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca maternal gestasyonel diyabet, talidomid benzeri teratojenlere maruziyet sorumlu tutulmaktadır (3). Hastalığın sporadik olgular şeklinde ortaya çıkmasının yanında yakın akrabalarda da görülmesi poligenik/multifaktöriyel geçiş hipotezini güçlendirmiştir. Bizim hastamızın aile öyküsünde benzer bir şikayet bulunmadığından sporadik bir olgu olduğu düşünülmektedir.

Müller kanalının oluşumu ya da birleşmesindeki yetersizlikler uterus ve vajende birçok anomaliye neden olabilir. Bunlar arasında tek, çok sayıda ya da kombine anomalilerle karşılaşabiliriz. Overlerin kökeninin tamamen gonadal çıkıntılardan olması, uterovajinal anomaliler ile over anomalilerinin nadiren birlikte olmasını açıklarken, müller ve wolfian kanallarının yakın gelişimsel ilişkisi de dişi genital sistem anomalileri ile üriner sistem anomalilerinin sıkça birliktelik göstermesini açıklar (7).

Son yıllarda yapılan çalışmalar tekrarlayan submikroskopik değişikliklerin MRKH sendromuna yol açtığını göstermiştir. 22q, 4q34, 8p23.1, 10p14 lokalizasyonlarının bu bağlamda hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca SHOX geninin bulunduğu Xp22.3'de lokalize pseudootozomal bölgenin parsiyel-dublikasyonu ve TCF2 ve LHX1 genlerini içeren 17q12 delesyonu da hastalıkla ilişkili bulunmuştur (8). Moleküler araştırmalarda ise erken embriyonik

gelişimden sorumlu WT1, PAX2, HOXA7-13 gibi aday genler araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (3). Bir olguda mülleriyen kanalın gelişiminde ve nefrogeneziste önemli rol oynayan 1p35 lokusunda yer alan WNT4 geni mutasyonu tespit edilmesi nedeniyle, MRKH sendromunun bu genle ilişkisi üzerinde durulmuştur (9). Ancak normal over gelişiminde önemli rolü olan WNT4 geninde mutasyon olduğunda steroidojenik enzimlerin salgılanma düzeninin de bozulduğu ve MRKH sendromuna ek olarak hiperandrojenik fenotip olacağı belirlenmiştir (10). Ayrıca 19 MRKH hastasında WNT4 geninin dizi analizi yapılmış ve bu hastalarda WNT4 gen mutasyonuna rastlanmamıştır (3).

Primer amenore şikayeti ile gelen kadın hastalarda MRKH sendromunun mutlaka düşünülmesi gerekir. Ayırıcı tanısını yaparken testiküler feminizasyon ve imperfore himen gibi amenore sebeplerinden ayrılması için fizik muayene bulguları, iç genital yapı, sekonder seks karakterleri ve karyotip analizi son derece önemlidir (Tablo 2) (2). Bunun yanı sıra bu hastalarda sistemik muayene ve tarama da oldukça önemli olup %25-40 oranında ürolojik ve renal anomaliler, %10 oranında ise iskelet anomalileri izlenir (11). MRKH sendromuna eşlik eden yeni iskelet anomalileri arasında vertebranın füzyon anomalileri, konjenital skolyoz ve brakimezofalanks, küçük distal falanks, uzun proksimal falanks, radius displazisi gibi ekstremitelerde deformitelerdir (12). Üriner anomaliler olarak unilateral renal agenezi, hidroüreter, bilateral pelvik böbrek, atnalı böbrek, hidroüreter, üreteral duplikasyon görülebilmektedir (13). MRKH sendromu, renal ve iskelet anomalileri ile birlikte olduğunda mülleriyen, renal ve servikal omurga (müllerian, renal and cervical spine; MURCS) birlikteliği olarak adlandırılır. MRKH sendromunun ayırıcı tanısında vertebral defektler tespit edildiği takdirde

Klippel-Feil sendromu; vertebral defekt renal agenezi ve uterovajinal displazi varlığında ise VATER (vertebral defektler, anal atrezi, trakea-özefageal fistül, renal anomali) birlikteliği düşünülmelidir. MURCS birlikteliğinde servikotorasik vertebral defektler beklenirken VATER birlikteliğinde torakalumbur ve sakral vertebralarda defekt gözlenir (4). Bizim olgumuzdaki iskelet sistemi anomalisi pes planus deformitesi olduğundan ve servikotorasik vertebral defektler olmadığından MURCS birlikteliğinden uzaklaşılır. Ayrıca torakalumbur ekstremitenin normal olması ve solunum sisteminde anormalliklerin olmayışı VATER birlikteliği tanısından da uzaklaştırıldı.

Pes planus ayağın medial arkusunun azalması ya da tümüyle kaybolmasıdır (14). Ayak bilekten dışa doğru eğik durur. Esnek düz tabana sahip çocuklarda taban arkının gelişimi 5-7 yaşlarına kadar devam eder. Bağ laksitesi genellikle aileseldir ancak bu durum Marfan, Ehler-Danlos veya Down sendromları ile birlikte de görülebilir (15). Pes planusun ergenlik dönemine kadar devam etmesi durumunda deformiteden bahsedilir. Aktivite düzeyi, obezite gibi biyomekanik etkenlerin pes planus etiyojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir (16). Ancak çocuklarda görülen formunun genelde genetik geçişli olduğu düşünülmektedir. Pes planusun posterior tibial tendon disfonksiyonu gibi bazı anomalilere eşlik ettiği gösterilmekle beraber MRKH sendromu gibi müllerian kanal anomalileri ile birlikteliğine rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak; olgumuzda MRKH sendromuna eşlik eden pes planus birlikteliği olguyu literatürde görülen tipik MRKH sendromu olgularından farklı kılmaktadır. Bu sendroma %10 oranında eşlik etmesi beklenen iskelet anomalilerine pes planusun da eklenebileceği vurgulanmak istenmiştir.

Tablo 2: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromunun ayırıcı tanısı (2).

	Üst vagina	Uterus	Gonadlar	Meme gelişimi	Pubik kılınma	Hiperandrojenizm	Karyotip
MRKH	Yok	Yok	Over	Normal	Normal	Yok	46,XX
Transvers vajinal septum	Var	Var	Over	Normal	Normal	Yok	46,XX
İmperfore hymen	Var	Var	Over	Normal	Normal	Yok	46,XX
İzole vajinal atrezi	Değişken	Var	Over	Normal	Normal	Yok	46,XX
WNT4 sendromu	Yok	Yok	Maskulinizan Over	Normal	Normal	Evet	46,XX
Testiküler feminizasyon	Yok	Yok	Testis	Normal	Seyrek	Yok	46,XY

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-Kuester-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Human Reproduction* 2006;21:792-7.
2. Üstüner I, Keskin L, Öztürk Ö, Özyiğit E, Aşar AF. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) Sendromu. *Yeni Tıp Dergisi* 2008;25:241-4.
3. Morcel K, Camborieux L, Programme de Recherches sur les Aplasies Müllériennes, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007;2:13.
4. 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(3):399-402.
5. Folch M, Pigem I, Konje JC. Müllerian agenesis: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55(10):644-9.
6. Hauser GA, Schreiner WE. Mayer-Rokitansky-Kuester syndrome. Rudimentary solid bipartite uterus with solid vagina. *Schweiz Med Wochenschr* 1961;91:381-4.
7. Li S, Qayyum A, Coakley FV, Hricak H. Association of renal agenesis and mullerian duct anomalies. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24(6):829-34.
8. Ravel C, Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Siffroi JP, McElreavey K, Darai E. Polymorphisms in DLGH1 and LAMC1 in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Reprod Biomed Online* 2012;24(4):462-5.
9. Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, Schoenle EJ. A WNT4 mutation associated with Mullerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. *New Eng J Med* 2004;351(8):792-8.
10. Resendes BL, Sohn SH, Stelling JR, Tineo R, Davis AJ, Gray MR, Reindollar RH. Role for anti-Mullerian hormone in congenital absence of the uterus and vagina. *Am J Med Genet* 2001;98(2):129-36.
11. Sadler TW. Ürogenital Sistem. Başaklar AC Ed., Langman's Medikal Embriyoloji, 6. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 1990:264-7.
12. Jabeen Mahe. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *World Journal of Laparoscopic Surgery* 2011;4(2): 123.
13. Breech LL, Laufer MR. Developmental abnormalities of the female reproductive tract. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999;11(5):441-50.
14. Manusov EG, Lillegard WA, Raspa RF, Epperly TD. Evaluation of pediatric foot problems: Part II. The hindfoot and the ankle. *Am Fam Physician* 1996;54(3):1012-26.
15. Wenger DR, Leach J. Foot deformities in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1986;33(6):1411-27.
16. Bordin D, De Giorgi G, Mazzocco G, Rigon F. Flat and cavus foot, indexes of obesity and overweight in a population of primary-school children. *Minerva Pediatr* 2001;53(1):7-1.