

# Hirschsprung hastalığının eşlik ettiği bir sendrom: Mowat-Wilson sendromu

Mehmet MERT, Ali SAYAN, Tunç ÖZDEMİR, Gökhan KÖYLÜOĞLU

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir

## Öz

Mowat-Wilson sendromu, günümüze kadar yaklaşık 250 değişik özelliklerde olgular yayınlanmış çoklu bir doğumsal anomalidir. Yenidoğan döneminden başlayarak izlenen olgumuz sendromun özelliklerini vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

Yenidoğan döneminde Hirschsprung hastalığı (HH) tanısı almış olan olgu, tipik yüz görünümü ve çoklu doğumsal anomalileri olması nedeniyle yapılan ileri incelemeler sonucunda Mowat-Wilson Sendromu (MWS) tanısı almıştır.

Mowat-Wilson sendromunun bir parçası da Hirschsprung hastalığı olması yönünden önemlidir. Tipik yüz görünümü ile dikkat çeken böyle bir hastada Hirschsprung hastalığının bulunacağı düşünülerek acil girişimler planlanmalıdır. Genetik tanı kesinleştiği zaman sendromun diğer özellikleri aranmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Mowat-Wilson Sendromu, Hirschsprung hastalığı, bağırsak motilite bozukluğu

## Abstract

**Mowat-Wilson syndrome associated with Hirschsprung's disease: A case report**

Mowat-Wilson Syndrome is a condition with multiple congenital anomalies which 250 different relevant cases have been published until now. We wanted to present the features of this syndrome in consideration of our patient who was followed from the newborn period.

Our patient, who received the diagnosis of Hirschsprung's disease (HD) in the neonatal period, was diagnosed as Mowat-Wilson syndrome (MWS), as a result of further investigations because of its typical facial appearance and multiple congenital anomalies.

Mowat-Wilson syndrome is an important entity because it also includes Hirschsprung's disease (HD) component. Urgent intervention should be planned for a HD patient with typical facial features. Other features of the syndrome should be sought when the final genetic diagnosis is made.

**Keywords:** Mowat-Wilson syndrome, Hirschsprung's disease, intestinal motility disorders

## Giriş

Hirschsprung hastalığı (HH), klinik olarak ilk defa 1888'de Harald Hirschsprung tarafından tanımlanmıştır. HH, bağırsağın gelişimi sırasında nöral krest hücrelerinin göçünün kesintiye uğraması sonucu oluşan bir motor fonksiyon bozukluğudur. Bunun sonucu olarak kalın bağırsağın aganglionik bölümü gevşeyemez ve buna bağlı olarak da fonksiyonel bir tıkanıklık oluşur. HH'nda yaklaşık %80 oranında rektosigmoid bölge (kısa segment HH), %15-20 oranında ise sigmoid kolonun proksimal kısmı (uzun segment HH) tutulur. Yaklaşık %5'inde ise kolonun tamamı (total kolonik aganglionozis) etkilenbilir. Çok ender olarak da ince bağırsak tutulumu olabilir<sup>(1,2)</sup>.

**Alındığı tarih:** 13.11.2016

**Kabul tarihi:** 28.12.2016

**Yazışma adresi:** Ass. Mehmet Mert, Bahçelievler Mah. 1851/10 Sok. No:15 Daire:18, Karşıyaka 35600 İzmir

**e-mail:** dr.mehmet.mert@outlook.com

MWS ise ilk defa 1998 yılında Mowat ve ark.<sup>(3)</sup> tarafından tanımlanmış çoklu doğumsal anomaliler ile seyreden bir sendromdur. Sendrom, tipik yüz görünümü, ürogenital anomaliler, doğumsal kalp anomalileri, corpus callosum anomalisi, epilepsi, entellektüel bozukluklar, eklem bozukluğu ve Hirschsprung Hastalığı gibi durumlarla karakterizedir. Sendrom, kromozom 2q22 üzerindeki ZFH1B (SIP1) geninin heterozigot silinmeleri veya kesilmeleri sonucu oluşan mutasyonların bir sonucudur.

HH tanısı ile tedavi edilen bazı hastaların tipik yüz görünümüne sahip olması ve ek anomalilerinin olması nedeniyle yapılan ileri incelemeler sonrasında MWS tanısı aldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, kliniğimizde karın distansiyonu nedeniyle yatırılan, sonrasında kısa segment HH tanısı olarak tedavi edilen, tipik yüz görünümü olan ve ek konjenital anomaliler saptanarak MWS saptanan bir olgu, HH ile ilişkili MWS'nun özelliklerinin vurgulanması amacıyla bildirilmiştir.

## Olgu sunumu

Olgu, 31 yaşında gestasyonel diabetes mellitus tanılı anneden 40. gestasyonel haftada sezeryan ile 4430 g ve haricen erkek olarak doğmuş. Öyküsünde, annenin hamilelik döneminin 5. haftasına kadar X kategorisinde ilaç kullanımı (Medroksiprogesteron asetat 5 mg tablet) olduğu ve gebelik takibinde polihidramniosis saptandığı öğrenilmiştir. Olgu postnatal 2. gün gaita çıkışı olmaması ve karın distansiyonu gelişmesi üzerine kliniğimize sevk edilmiştir.

Hastanın fizik muayenesinde belirgin alın bölgesi, hipertelorizm, basık burun kökü, düşük kulak, düşük ense çizgisi, kalpte 3/6 sistolik üfürüm, karın distansiyonu, subcoronal hipospadias saptandı. Hastaya ayakta direkt karın grafisi çekildi (Resim 1).

Olgu karın distansiyonunun gerilememesi üzerine ameliyat öncesi hazırlıkları yapılarak ameliyat edilmiştir. Olguda HH düşünülerek sigmoid fleksuradan divided kolostomi açıldı. Peritoneal defleksiyonun 2., 5., 10., 15. cm'lerinden ve stoma ağzından biyopsi alındı. Stoma örnekleme ganglionik saptanmış olup, diğer örnekleme aganglionik gelmiştir. Sonrasında olguya Duhamel ameliyatı uygulanarak düzeltici ame-



Resim 2. Olgunun tipik yüz görünümü.



Resim 1. Olgunun postnatal 2.gün çekilen ayakta direkt karın grafisi.



Resim 3. Olgunun genel dış görünüşü.



Resim 4. Olgunun düşük kulak yapısı.



Resim 5. Olgunun düşük ense çizgisi.

liyati yapılmıştır. Olgunun sonraki takiplerinde sol tarafta grade 4 veziköüreteral reflü saptanması üzerine olguya Leadbetter-Politano ameliyatı yapılmıştır. Yaklaşık 6 ay sonra da kolostomi kapatılmıştır.

Tipik yüz görünümü (Resim 2, 3), düşük kulak yapısı (Resim 4), düşük ense çizgisi (Resim 5), prepisyum defekti ve subcoronal hipospadiası (Resim 6, 7) olan olgunun yapılan ileri inceleri sonucunda eklemlerinde hiperlaksite, epilepsi, corpus callosum agenezisi, atrial septal defekt, patent ductus arteosus ve entelektüel gelişiminde geri kaldığının saptanması üzerine MWS düşünülecek genetik tanı için yurt dışına (Universitätsklinikum Erlangen-Humangenetisches Institut) kan tetkiki gönderildi ve MWS tanısı genetik olarak da kesinleşti.

### Tartışma

Kromozom 2q22 üzerindeki ZFH1B (SIP1) geni-



Resim 6. Olgunun dış ürogenital yapısı.



Resim 7. Olgunun coronal hipospadiası.

nin heterozigot silinmeleri veya kesilmeleri nedeniyle meydana gelen mutasyonların bir sonucu olarak oluşan MWS; tipik yüz görünümü, ürogenital anomaliler, doğumsal kalp anomalileri, corpus callosum anomalisi, epilepsi, entelektüel bozukluklar, eklem bozukluğu ve Hirschsprung hastalığı gibi durumlarla karakterize bir sendromdur <sup>(3,4)</sup>.

Mowat ve ark. <sup>(3)</sup> tarafından ilk defa 1998 yılında tanımlanan sendromda; önce tümünde HH olan 6 MWS olgusu tanımlanmış, sonraki serilerde ise HH olan ve olmayan MWS'li hastalar bildirilmiştir. Ishihara ve ark. <sup>(5)</sup> tarafından 2005 yılında yayınlanan 7 olguluk seride ZEB2 genindeki delesyonlar incelenmiştir. ZEB2 genindeki delesyonların ciddi kolonik aganglionozise (3 cm'den uzun) neden olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı gendeki mutasyonların daha hafif patolojilere neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle de ZEB2 geninin embriyonik dönemde vagal nöral krest hücrelerinin göçünde ve bu hücrelerin olgunlaşma sürecinde önemli ve kritik bir yere sahip olduğu vurgulanmıştır.

Arnaud Bonnard ve ark. <sup>(6)</sup> tarafından bildirilen seride, 1997-2007 yılları arasındaki 110 HH tanısı alan olgular geriye doğru taranmış ve 5 hastada MWS saptanmış. Rektosigmoid bölge tutulumu olan 2 hastaya transanal endorektal pull-through ameliyatı, total kolonik aganglionozis tanılı 3 hastaya ise Duhamel ameliyatı yapılmış. Yalnızca bir hastanın (rektosigmoid HH) tamamen şifaya ulaştığı bildirilmiştir. İki hastaya stoma revizyonu yapılmış. Total kolonik aganglionozis tanılı 3 hasta ile yineleyen tıkanıklıklar nedeniyle total parenteral nutrisyon gereksinimi olmuş. Diğer iki hastanın ise yineleyen enterekolit atakları olmuş.

Çalışmamızda sunulan olguda, rektosigmoid HH saptanarak, olguya sigmoid divided kolostomi açıldı. Düzeltici ameliyat olarak ise Duhamel ameliyatı yapıldı ve 6 ay sonra kolostomi kapatıldı.

David Coyle ve Prem Puri tarafından üç çevrimiçi veritabanı üzerinden "Mowat Wilson" anahtar sözcükleri kullanılarak yapılan sistematik literatür taramasında ZEB2 gen analizi ile doğrulanmış MWS olguları bulunmuş. Elli iki makale incelenmiş ve MWS tanılı 256 hasta saptanmış. Bunlardan 111 hasta (%43.4) HH tanısı almış. HH tanılı erkek hastalarda, HH tanısı olmayan erkek hastalara göre hipospadias gibi genital anomali riski hafifçe artmış (RR 1.79, p=0.05). Has-

talarda en sık görülen HH alt grubu ise rektosigmoid HH olarak saptanmış (%66.7). Olgumuzunda rektosigmoid HH tanılı ve subcoronal hipospadias olması nedeniyle literatür bilgileri ile aynı doğrultudadır <sup>(7)</sup>.

Davis Coyle ve Prem Puri'nin yapmış olduğu çalışmada, MWS tanısı olan hastaların yaklaşık %45'inde HH olduğu saptanmış. Bu yüksek oran da göz önüne alındığında; karın distansiyonu ile gelen ve HH saptanan hastaların yüz görünümleri MWS açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. MWS tipik yüz görünümüne sahip olan hastaların; ürogenital anomaliler, doğumsal kalp anomalileri, corpus callosum anomalisi, epilepsi, entelektüel bozukluklar, eklem bozukluğu vs. olmak üzere sendromun diğer bulguları açısından incelenmesi gerekmektedir. MWS düşünülen hastaların tanısının kesinleşmesi için genetik inceleme yapılmalıdır. Tanısı kesinleşen HH tanılı MWS olgularının klinik takipte kalması ve ileri incelemelerinin yapılması sendromun daha yakından tanınmasına neden olacaktır. Daha fazla vaka bildirimini ile literatür zenginliği sağlandıkça sendromun fizyopatolojisinin netlik kazanmasına da katkı sağlanacaktır.

## Kaynaklar

1. Parisi MA. Hirschsprung Disease Overview. 2002 Jul 12 [Updated 2011 Nov 10]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1439/> (Accessed on March 24, 2015).
2. Badner JA, Sieber WK, Garver KL, Chakravarti A. A genetic study of Hirschsprung disease. *Am J Hum Genet* 1990;46:568-580.
3. Mowat DR, Croaker GDH, Cass DT, Kerr BA, Chaitow J, Adés LC, Chia NL, Wilson MJ. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22-q23. *J Med Genet* 1998;35:617-623. <https://doi.org/10.1136/jmg.35.8.617>
4. Balasubramaniam S, Keng WT, Ngu LH, Goossens MJ, Giurgea I. Mowat-Wilson syndrome: the first two Malaysian cases. *Singapore Med J* 2010;51(3):e54.
5. Ishihara N, Shimada A, Kato J, Nimi N, Tanaka S, Miura K, et al. Variations in aganglionic segment length of the enteric neural plexus in Mowat-Wilson syndrome. *J Pediatr Surg* 2005;40:1411-1419. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.05.040>
6. Bonnard A, Zeidana S, Degasb V, Vialab J, Baumann C, Berrebid D, Perrusson A, El Ghoneimi A. Outcomes of Hirschsprung's disease associated with Mowat-Wilson syndrome. *Journal of Pediatric Surgery* 2009;44:587-591. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.10.066>
7. Coyle D, Puri P. Hirschsprung's disease in children with Mowat-Wilson syndrome. *Pediatric Surgery Int* 2015;31:711-717. <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3732-x>