

# Yakın Akraba Evliliğinden Doğan İki Erkek Kardeşte Multipl İntestinal Atrezi

## Multiple Intestinal Atresia in Two Siblings Born of a Close Consanguineous Marriage: Case Report

Dr. Sema UĞURALP,<sup>a</sup>  
Dr. Abdurrahman KARAMAN,<sup>a</sup>  
Serap SAVACI<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Pediyatrik Cerrahi AD,  
<sup>b</sup>Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,  
İnönü Üniversitesi  
Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Geliş Tarihi/Received: 20.04.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.09.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Sema UĞURALP  
İnönü Üniversitesi  
Turgut Özal Tıp Merkezi,  
Çocuk Cerrahisi AD, Malatya,  
TÜRKİYE/TURKEY  
suguralp@inonu.edu.tr

**ÖZET** Kalıtsal multipl intestinal atreziler otozomal resesif geçtiği tahmin edilen multipl intestinal atrezilerin en nadir formudur. Ardısıra doğan iki erkek kardeş iki günlük iken safrsız kusma nedeniyle başvurdu. Ayakta direkt karın grafisinde her iki kardeşte de karında tek bir gaz görünümü vardı ve mide genişlemiş olarak görünmekteydi. İlk kardeşte baryumlu kolon grafisinde kullanılmamış kolon görünümü mevcuttu. İkinci kardeşte ise baryumlu kolon grafisinde rektal obstrüksiyon bulguları mevcuttu. Laparotomide her iki kardeşte multipl gastrointestinal atreziler bulundu. Sitogenetik çalışmada kromozomal anomaliye rastlanmadı. Anne baba birinci dereceden akraba idi. Olgu sunumunda; yakın akraba evliliğinden doğan kalıtsal multipl intestinal atrezili iki erkek kardeşi sunduk ve olası etiopatolojiyi tartıştık.

**Anahtar Kelimeler:** Bağırsak atrezisi; genetik hastalıklar, doğumsal; kardeşler; evlilik

**ABSTRACT** Hereditary multiple intestinal atresia is the rarest form of multiple intestinal atresia with a presumed autosomal recessive mode of inheritance. Two consecutive male siblings were admitted due to non-bilious vomiting. A plain radiograph of the abdomen revealed a single air bubble and expanded stomach in both siblings. Barium contrast study showed unused colon in the first sibling. In the second sibling, barium contrast study indicated rectal obstruction. On laparotomy, there were multiple gastrointestinal atresia in both of them. No chromosomal abnormality was observed with cytogenetic studies. The parents were first cousins. Here, we present two siblings with hereditary multiple intestinal atresia born of close consanguineous marriage, and discussed possible etiopathogenesis.

**Key Words:** Intestinal atresia; genetic diseases, inborn; siblings; marriage

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(2):482-6

Jejunoileal atreziler yaklaşık olarak 330-1500 canlı doğumda bir oranında görülürler.<sup>1</sup> Bu atreziler %90 oranında tek yerde olmakla birlikte %6-20 oranında multipl olabilmektedirler.<sup>1-3</sup> Kalıtsal olmayan intestinal atrezilerin yanında Kalıtsal multipl intestinal (KMİA) de mevcuttur. Bu nadir ve fatal anomalide mide antrumundan başlayıp, ince ve kalın barsakta ince bir septum veya uzun bir kord şeklinde multipl intestinal atrezi (MİA) ve intraluminal kalsifikasyonlar mevcuttur. Hastalık ilk defa Guttman ve ark.<sup>4</sup> tarafından 1973 yılında tarif edilmiştir. Kardeşlerde ve akrabalarda nadir de olsa birkaç olgu rapor edilmiştir.<sup>5-10</sup> Hastalığın otozomal resesif geçişli olduğu düşünülmektedir.<sup>11</sup> Hastalar genellikle postoperatif dönemde kaybedilmektedirler.<sup>10</sup> Cerrahi tedavinin amacı barsak devamlılığını sağlamak ve maksimum barsak uzunluğunu korumaya çalışmaktır.

Akraba evliliği yapmış ailede arka arkaya doğan iki erkek bebekte multipl barsak atrezisinin görülmesi; kalıtsal barsak atrezileri olasılığını hatırlatmak amacıyla tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMLARI

### OLGU 1

Antenatal takipsiz olarak 35. gebelik haftasında, 22 yaşında anneden normal vajinal yolla doğmuş 2800 g ağırlığında erkek bebek, iki günlük iken tekrarlayan safrasız kusma atakları nedeniyle getirildi. Anne babası amca çocukları idi. Fizik muayenesinde epigastrik distansiyonu olan hastada turgor tonus azalmıştı. Ayakta direkt grafisinde epigastrik bölgede mide çıkış obstrüksiyonunu düşündüren tek bir hava seviyesi mevcut olup sağ akciğer üst lobda konsolidasyon izlenmekteydi. Solunum fizyoterapisi ve antibiyoterapi başlandı (Resim 1). Distal kolon grafisinde kullanılmamış kolon görünümü mevcuttu. Laparotomide mide dilate bulundu, Tip I pylorik atrezi nedeniyle pilorik membran eksize edilip piloroplasti yapıldı. İnce barsaklarda yaklaşık 10 cm aralıklarla 12 adet mul-

tipl atrezi mevcuttu ve mezenter defekti yoktu. Barsak lümeni içindeki yapışık mukus serum fizyolojikle yıkanıp atretik segmentler uç-uca anastomoz edildi. Çıkan kolondaki bir adet Tip I atrezi uç-uca anastomoz edildi. Total parenteral nutrisyon başlanan olgu ameliyat sonrası 13. günde gram negatif sepsis nedeniyle eksitus oldu.

### OLGU 2

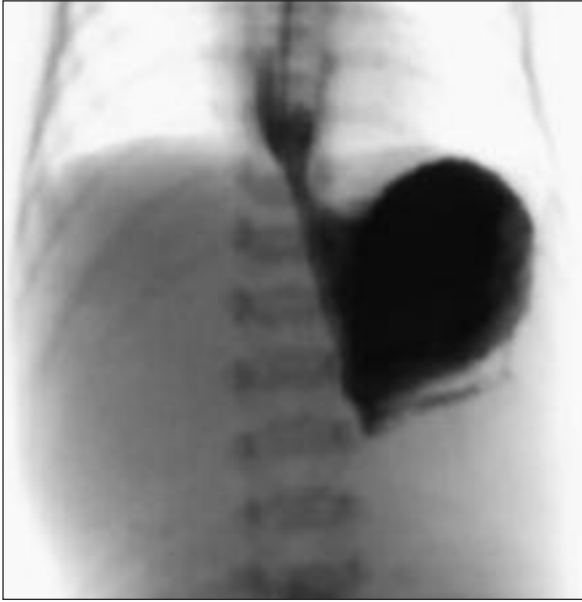
On üç ay sonra, aynı ebeveynlerden 37. gebelik haftasında normal vajinal yolla doğan 2870 g ağırlığında ikinci erkek kardeş, İki günlükken safrasız kusma nedeniyle getirildi. Olgu antenatal dönemde takip edilmemişti. Ayakta direkt grafisinde mide çıkış obstrüksiyonunu düşündüren tek bir hava seviyesi mevcuttu (Resim 2). Nazogastrik sondadan verilen kontrast maddenin mide distaline geçmediği görüldü (Resim 3). Rektumdan verilen kontrast maddenin rektal poşun proksimaline geçmediği görüldü (Resim 4). Laparotomide pilordan itibaren rektum distaline kadar birer santimetre aralıklarla multipl intestinal atreziler olduğu saptandı. Çekumdan itibaren tüm kolon sigmoid kolon distaline kadar lü-



**RESİM 1:** Birinci olgunun ayakta direkt karın grafisinde mideye ait tek hava seviyesi görülmektedir.



**RESİM 2:** İkinci olgunun ayakta direkt karın grafisinde mideye ait tek hava seviyesi görülmektedir.



**RESİM 3:** İkinci olguda nazogastrik sondadan verilen kontrast maddenin mide distaline geçmediği görülmektedir.

meni olmayan ince bir bant şeklinde idi ve mezenter defekti yoktu. Tip I tarzındaki pilorik membran eksize edilerek piloroplasti ve duodenumdaki atreziler onarılarak barsağın en distalinden proksimal jejunostomi yapıldı. Kısa barsak olarak kabul edilen olguya postoperatif TPN başlandı. Birinci ve ikinci gebelikte multipl intestinal atreziler olması nedeniyle genetik tayin için anne ve ikinci bebekten kan örnekleri alındı. Sitogenetik olarak kromozom yapısında herhangi bir yapısal ve sayısal anomaliye rastlanmadı. Kistik fibrozis için yapılan kromozom analizi tayini normal olarak değerlendirildi. Olgu postoperatif 25. günde mantar sepsisi nedeniyle eksitus oldu. Her iki olgunun ameliyat bulguları Resim 5'te şematik olarak gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

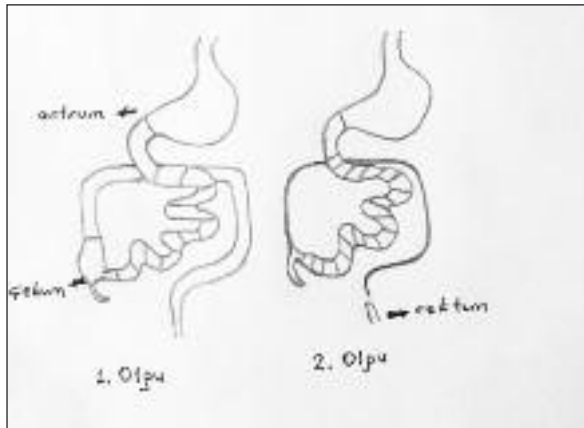
İntestinal atreziler yenidoğanlarda gastrointestinal sistem obstrüksiyon nedenleri içerisinde sık rastlanan patolojiler olup Grosfeld<sup>1</sup> tarafından dört tipte sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırmada tip 4 atreziler sosis şeklinde olan mezenter defektli MİA'dir ve tüm gastrointestinal atreziler içinde azımsanmayacak bir orana sahiptirler.<sup>1,2</sup> MİA sıklıkla ileum ve jejunumda daha sıklıkla da duodenum ve kolonda görülmekte olup olgular genelde sporadiktir. KMİA ise son yıllarda literatüre girmiş olan ve mideden

rektuma kadar lümen içinde septa veya solid kord şeklinde bağırsak duvar bütünlüğünün bozulmadığı atrezilerle seyreden çok nadir bir klinik tablodur. Bu multipl atrezi tipinde klasik tip 4 atreziden farklı olarak mezenter defekti görülmez.<sup>2-10</sup> Literatürde yaklaşık olarak 43 olgu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Ulaşılabilen literatürlerde kalıtsal barsak atrezili bebeklerin aile geçmişinde akraba evliliği olmasına rağmen birinci dereceden akraba evliliğinden doğan kardeşlerde barsak atrezisine bir literatürde rastlanmıştır.<sup>5</sup> Bu yönüyle bizim olgularımız rapor edilen ikinci olgulardır.

Hastalığın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. İntestinal atrezilerin etiolojisinde embriyonik evrede meydana gelen vasküler yaralanmalar sorumlu tutulmaktadır. Vasküler kazalar daha çok mezenter defektli atreziye neden olurlar. Ancak kalıtsal olanları açıklamakta bu etioloji geçerli değildir. KMİA'li hastaların atrezik segmentlerinin histopatolojik incelenmesinde mezenterde arteriyel oklüzyon bulgusunun olmaması, atrezik



**RESİM 4:** İkinci olguda rektumdan verilen kontrast maddenin rektumun proksimaline geçmediği görülmektedir.



**RESİM 5:** Her iki olgunun ameliyat bulguları. Lümen içindeki çizgiler Tip 1 atrezileri göstermektedir.

segmentin distalinde lanugo, safra pigmentleri ve skuamoz hücrelerin olmaması bu atrezilerin iskemik olaydan daha çok malformasyona neden olan bir olay sonucunda oluştuğunu göstermektedir.<sup>3</sup> Literatürde sunulan olguların hemen hepsinde atrezik barsak lümeninde inflamatuvar hücreler, fibrotik alanlar ve kalsifikasyon dikkati çekmekte ve devam eden bir fetal inflamatuvar sürecin atreziye yol açabileceği görüşü ileri sürülmektedir. Bu inflamatuvar sürecin nedeni bilinmemekte olup, kendi olgumuzda yaptığımız kistik fibrozise yönelik kromozom analizi tayininde pozitif bir sonuç elde edilememiştir.<sup>2,10</sup> Rekanalizasyon defekti ve epitelyumun aşırı proliferasyonu etyopatogeneze ileri sürülen diğer faktörlerdir.<sup>2,5,10</sup> MIA olan üç kardeşte otozomal resesif veya X'e bağlı konjenital immün yetmezlik sendromunun olabileceği, bu olguların ışığında da intestinal atrezi ile immün yetmezliğin bir arada olabileceği görüşü öne sürülmüştür.<sup>9</sup> Bugün çoğunlukla kabul edilen görüş hastalığın otozomal resesif geçişli olduğu yönündedir. Ancak hastalığın kalıtım şekli ile ilgili görüş birliğine varılamamış ve henüz hastalığa ait spesifik gen mutasyonu bulunamamıştır.<sup>4</sup> Bizim olgularımızda ebeveynin amca çocukları olması ve barsak atrezilerinin ardı sıra doğan iki erkek kardeşte ortaya çıkması, hastalığın otozomal resesif olma olasılığını güçlendirmektedir. Literatürde bizim olgularımıza benzer şekilde kuzen çocukları olan ebeveynin ardı sıra doğmuş iki kız olguda kalıtsal intestinal atrezi olduğu rapor edilmiştir.<sup>5</sup>

Kromozomlardaki sayı ve yapı düzensizlikleri birçok genetik sendrom ile ilişkilendirilmektedir. Daha önce de söz edildiği şekilde anomalinin etyopatogenezinin tam olarak anlaşılabilmesi için spesifik gen mutasyonunun ortaya çıkarılması gerekmektedir. Akraba evliliği yaygın olan bölgemizde "founder effect" nedeniyle kalıtsal multipl barsak atrezisinin tek kuşakta görülmesinin otozomal resesif kalıtımla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca otozomal resesif kalıtıldığı düşünülen bu hastalıkta spesifik gen mutasyonu bilinmediğinden hastalığın kromozom anomalisine de bağlı olabileceğini varsayarak sitogenetik çalışma yapılmıştır. Ancak ikinci olgumuzun ve annenin kromozom yapısında ya da sayısında herhangi bir anormallik saptanmamıştır.

İntestinal atrezili bebeklerde karşılaşılan problemler barsak dismotilitesi, parenteral beslenme ve kısa barsak sendromu ile ilgili sorunlardır. Bunlara ek olarak multipl barsak atrezili yenidoğanlar postoperatif dönemde intestinal fonksiyonlarını kazanamamakta ve enteral beslenmeyi tolere edememektedirler. Çünkü bu bebeklerin intestinal motiliteleri bozuktur. Myenterik plexüs intestinal motilitenin düzenlenmesinde büyük rol oynar. Multipl atrezilerde atretik segmentin histopatolojik incelenmesinde nöronal hücrelerin yokluğu ve poligonal yapının kaybı görülmüştür. Asetilkolinesteraz boyama yoğunluğunun atretik barsakta normal barsağa göre azalmış olduğu saptanmıştır.<sup>12</sup> İntestinal peristaltizm bozukluğu yanında immünolojik bozukluklar nedeni ile de hastalık ölümcül olabilmektedir. Bu nedenle bu olguların tedavisinde son yıllarda palyatif bakım ön plana çıkmıştır.

Özellikle multipl intestinal atrezi ile doğan yenidoğanların aileleri, daha sonra doğacak kardeşlerinde de aynı patolojinin ortaya çıkabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Hamileliklerinde yakın takip önerilmelidir. Güvenilir prenatal tanı yöntemi olmamakla beraber polihidramnioslu annelerde hiperekojen barsak içeriği veya dilate barsak ansları barsak atrezilerinin prenatal tanınması açısından uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda kistik fibrozis olasılığı da akılda tutulmalıdır. Multipl barsak atrezisinin kesin tanısı, doğum sonrası klinik ve radyolojik bulgular varsa, laparotomi ile yapılmaktadır.

Multipl barsak atrezili yenidoğanlarda intestinal transplantasyon henüz uygulanmamıştır.<sup>10</sup>

Sonuç olarak; multipl barsak atrezili iki olgumuzda olduğu gibi yakın akraba evliliğinden doğan kardeşlerde hastalığın görülmesi, otozomal resesif

geçişli olma ihtimalini güçlendirmektedir. Bu olgularda kromozom anomalisi görülmeyebilir. Anomalinin etiopatogenezinin tam olarak anlaşılabilmesi için spesifik gen mutasyonunun ortaya çıkarılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- Grosfeld JL. Jejunoileal atresia and stenosis. In: Grosfeld JL, O' Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran AG, eds. *Pediatric Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 1269-88.
- Lambrecht W, Kluth D. Hereditary multiple atresias of the gastrointestinal tract: report of a case and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1998;33(5):794-7.
- Puri P, Fujimoto T. New observations on the pathogenesis of multiple intestinal atresias. *J Pediatr Surg* 1988;23(3):221-5.
- Guttman FM, Braun P, Garance PH, Blanchard H, Collin PP, Dallaire L, et al. Multiple atresias and a new syndrome of hereditary multiple atresias involving the gastrointestinal tract from stomach to rectum. *J Pediatr Surg* 1973;8(5):633-40.
- Gahukamble DB, Gahukamble LD. Multiple gastrointestinal atresias in two consecutive siblings. *Pediatr Surg Int* 2002;18(2-3):175-7.
- Gibson MF. Familial multipl jejunal atresia with malrotation. *J Pediatr Surg* 1987;22(11): 1013-4.
- Daneman A, Martin DJ. A syndrome of multiple intestinal atresias and atresias with intraluminal calcifications. *Pediatr Radiol* 1979; 8(4):227-31.
- Solsona-Narbón B, Elías Pollina JB, Esteban Ibarz JA, Alba Losada J. [Multiple intestinal atresia with involvement of the entire gastrointestinal tract]. *Cir Pediatr* 1991;4(1): 45-8.
- Moreno LA, Gottrand F, Turck D, Manouvrier-Hanu S, Mazingue F, Morisot C, et al. Severe combined immunodeficiency syndrome associated with autosomal recessive familial multiple gastrointestinal atresias: study of a family. *Am J Med Genet* 1990;37(1):143-6.
- Bilodeau A, Prasil P, Cloutier R, Laframboise R, Meguerditchian AN, Roy G, et al. Hereditary multiple intestinal atresia: thirty years later. *J Pediatr Surg* 2004;39(5):726-30.
- Dallaire L, Perreault G. Hereditary multiple intestinal atresia. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1974;10(4):259-64.
- Ramachandran P, Vincent P, Ganesh S, Sridharan S. Morphological abnormalities in the innervation of the atretic segment of bowel in neonates with intestinal atresia. *Pediatr Surg Int* 2007;23(12):1183-6.