

Терминска трудноћа после минимално инвазивног хируршког лечења болеснице са Херлин–Вернер–Вундерлиховим синдромом

Љиљана Мирковић^{1,2}, Александар Љубић^{1,2}, Тијана Јањић¹, Србољуб Милићевић^{1,2}, Радмила Спарих^{1,2}, Катарина Јеремић^{1,2}, Свето Пантовић¹, Вера Миленковић^{1,2}

¹Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод *Uterus didelphys* са опструисаном хемивагином и ипсилатералном агенезијом бубрега је ретка конгенитална аномалија, у литератури позната и као Херлин–Вернер–Вундерлихов (*Herlyn–Werner–Wunderlich – HWW*) синдром.

Приказ болесника Шеснаестогодишња девојка са секундарном аменорејом и израженим симптомима анорексије нервозе примљена је због бола у трбуху девет месеци после експлоративне лапаротомije у регионалном здравственом центру, али без јасне дијагнозе обољења. Бимануелним прегледом откривен је паравагинални тумефакт са десне стране. Магнетном резонанцијом абдомена и мале карлице постављена је дијагноза *HWW* синдрома. Урађена је ексцизија и марсупијализација вагиналног септума. Менструација је успостављена четири године касније, након лечења анорексије нервозе. Дванаест година после операције болесница је остала у другом стању; трудноћа се развијала у левој материци. У 37. недељи гестације елективним царским резом рођено је здраво женско дете.

Закључак *HWW* синдром је један од ретких узрока бола у трбуху и прогресивних дисменороеичних тегоба непосредно после менархе. На ову аномалију се мора мислити како би се одговарајућом и правовременом операцијом спречила појава компликација и једноставним хируршким захватом очувала репродуктивна способност жене.

Кључне речи: Херлин–Вернер–Вундерлихов синдром; хируршко лечење; трудноћа

УВОД

Uterus didelphys са опструисаном хемивагином и ипсилатералном агенезијом бубрега је ретка конгенитална аномалија, која је у литератури позната и као Херлин–Вернер–Вундерлихов (*Herlyn–Werner–Wunderlich – HWW*) синдром. У основи ове аномалије је истовремени поремећај развоја Милерових (*Müller*) или парамезонефросних дуктуса и Волфових (*Wolff*) или мезонефросних дуктуса. Удружена појава *uterus didelphys* и опструисане хемивагине описана је први пут 1922. године [1]. Приказ типичног тројства – *uterus didelphys*, опструисана хемивагина и ипсилатерална агенезија бубрега – први је дао Ембри (*Embrey*) 1950. године [2]. До данас је у англосаксонској литератури описано око 200 случајева.

Дијагноза овог поремећаја се поставља обично у пубертету, након менархе, а најчешћи симптом је прогресивни бол у трбуху који се понавља у сваком циклусу. Продужени вагинални септум онемогућава отицање менструалне крви из једне материце, што доводи до хематоколпоса, који се клинички може открити као палпабилна паравагинална или пелвична маса [3–6]. Будући да се менструација из неопструисане материце успоставља нормално, неретко овај синдром остаје препознат и неколико месеци и го-

дина после менархе. Понављана ретроградна менструација доводи до настанка хематометре, хематосалпинкса и, напоследку, хематоперитонеума и ендометриозе. Уколико на нивоу вагина постоји комуникација, могућ је развој пиоколпоса и даље асцендентно ширење инфекције [5, 6].

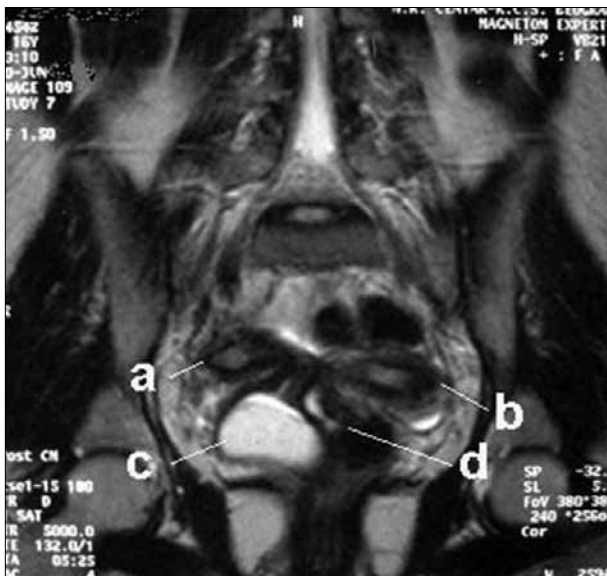
Ексцизија вагиналног септума сматра се методом избора у лечењу *HWW* синдрома [3–8]. Ова интервенција омогућава дренажу садржаја слепо затворене хемивагине, доводи до потпуног повлачења симптома, спречава настанак побројаних компликација и омогућава очување репродуктивног потенцијала обе материце.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница је први пут болнички лечена на Клиници за гинекологију и акушерство у 16. години, девет месеци након експлоративне лапаротомije на одељењу опште хирургије у регионалном здравственом центру. Приликом те операције, која је предузета због бола у трбуху, анурије и сумње на упалу слепог црева, откривене су агенезија десног бубрега и дупликација утеруса, а паравагинално је утврђен тумор пречника 5 cm, чијом пункцијом је добијен хематични садржај. Болесница је пуштена кући без завршне дијагнозе.

Correspondence to:

Ljiljana MIRKOVIĆ
Klinika za ginekologiju i
akušerstvo
Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd
Srbija
drjliljamirkovic@gmail.com



Слика 1. Магнетнорезонантни снимак мале карлице
Figure 1. MR of small pelvis

a – десни хемиутерус; b – леви хемиутерус; c – хемихематоколпос са леве стране; d – лева хемивагина
a – right hemiuterus; b – left hemiuterus; c – hemihematocolpos of the right side; d – left hemivagina

На Клинику за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србија примљена је због секундарне аменореје која је трајала шест месеци и повремених болова у трбуху и са израженим симптомима анорексије нервозе. Менарху је имала у 14. години; менструални циклуси су били неправилни (у интервалима од 45 до 90 дана) и праћени наглашеним дисменоричним тежбама. Бимануелним гинеколошким прегледом откривена је палпабилна паравагинална маса са десне стране, наспрам горње трећине пролазне леве хемивагине. Ултразвучни преглед открио је постојање две материчне шупљине и цистичну масу испуњену хиперехогеним садржајем лоцирану десно паравагинално. Магнетна резонанција (MRI) трбуха и мале карлице потврдила је дијагнозу *uterus didelphys*, опструисане десне хемивагине и агенезије десног бубрега (Слика 1). Након трансвагиналне ексцизије септума евакуисано је око 300 ml хематичне течности; визуелизован је десни цервикс и урађена марсупијализација септума. Постоперациони ток је протекао без компликација. Правилни циклуси су успостављени у 20. години, после лечења анорексије нервозе. На редовним годишњим контролама налаз је био нормалан.

Дванаест година после операције, сада већ 28-годишња болесница јавила се на нашу клинику због изостанка менструалног циклуса. Трансвагиналним ултразвучним прегледом потврђена је трудноћа у левој материци. Ради одржавања трудноће, која је амбулантно контролисана у Перинатолошкој поликлиници Клинике за гинекологију и акушерство КЦС, болесница је до 35. недеље трудноће примала препарате прогестерона. Елективним царским резом (Слика 2) у 37. недељи гестације рођено је живо женско дете телесне масе од 2.600 грама и Апгар скорa 8 у петом минуту. Постпартални период протекао је уредно.



Слика 2. Интраоперациони приказ *uterus didelphys* после царског реза
Figure 2. Intraoperative presentation of uterus didelphys after cesarian section

ДИСКУСИЈА

Ембриолошки развој органа уринарног и гениталног тракта је у тесној временској и просторној повезаности. Волфови мезонефросни канали, из којих се развијају бубрези, у исто су време и индукторни елементи за адекватну фузију Милерових канала, из којих се развијају материца и горње две трећине вагине [7, 8]. Према подацима из литературе, 36% случајева развојних anomalija Милерових канала удружено је с поремећајем развоја других органа, од којих већину чине развојне anomalije бубрега [5]. С друге стране, агенезија бубрега је у више од 50% случајева удружена са ипсилатералном опструктивном anomalijом Милерових канала [9].

Настанак *HWW* синдрома могао би се објаснити постојањем anomalije у развоју Волфовог канала, што би за последицу имало, поред агенезије бубрега са те стране, и изостанак индукторног стимулуса за фузију Милерових канала и настанак *uterus didelphys*. Опструисана хемивагина је у том случају слепо завршен каудални крај ипсилатералног Милеровог канала. Интроитус вагине и њена доња трећина настају од урогениталног синуса који се спаја са контралатералним Милеровим каналом [4].

Из разлога који још нису потпуно расветљени, постоји изражена асиметрична латерална дистрибуција агенезије бубрега и опструисане хемивагине у *HWW* синдрому – 65% anomalija се јавља са десне стране, што је забележено и код приказане болеснице [3-6]. Једно од могућих објашњења које су дали Верчелини (*Vercellini*) и сарадници [10] јесте да постојеће разлике у генској експресији између леве и десне стране ембриона током појединих стадијума ембриогенезе могу бити узрок различите осетљивости парних структура према дејству тератогена, што би довело до различите латералне дистрибуције одређених конгениталних anomalija. Према другој хипотези, која проистиче из испитивања *in vitro* ембриона пацова, митохондрије сазревају раније на левој страни ембриона, па стога

ова страна има већу енергетску резерву и трпи мање оштећење ткива у хипоксичним условима [10].

HWW синдром се обично дијагностикује у пубертету, убрзо након менархе, која се успоставља несметано из неопструисаног хемиутеруса. Водећи симптоми су прогресивна дисменореја и бол у трбуху. Хематокопос, који настаје као последица немогућности дренажа менструалне крви из опструисане хемивагине, може се клинички открити као палпабилна пелвична маса [4-7]. Бол у трбуху може бити праћен и симптомима гастроинтестиналног и уринарног тракта, што додатно отежава постављање дијагнозе [11]. Пјерони (*Pieroni*) и сарадници [12] описали су случај тринаестогодишње девојчице са *HWW* синдромом која је најпре хоспитализована због бола у доњем делу трбуха и ректуму и опстипације која је трајала две недеље. Наша болесница је девет месеци пре пријема на Клинику за гинекологију и акушерство КЦС болнички лечена и оперисана на одељењу опште хирургије регионалног здравственог центра због анурије, бола у трбуху и сумње на упалу слепог црева.

Природни ток ове конгениталне аномалије, уколико изостану правовремена дијагностика и одговарајуће лечење, укључује развој хематометре, хематосалпинкса и хематоперитонеума; неретко се као последица понављане ретроградне менструације и рефлука крви у трбушну шупљину развија ендометриоза [7, 8]. Клиничка слика може бити додатно компликована уколико постоји комуникација између опструисаног и неопструисаног система у нивоу вагина, грлића материце или истмичном делу две материце, када тегобе због дистензије опструисане хемивагине и њеног притиска на околне структуре не морају бити изражене и када доминантни симптом може бити упорна вагинална секреција делимично згрушане крви непријатног мириса [4]. С друге стране, постојање комуникације омогућава продор патогених микроорганизама из спољашње средине у опструисани систем, што може изазвати развој пиокопоса и даље асцендентно ширење инфекције [6].

На дијагнозу *HWW* синдрома упућују анамнестички подаци о прогресивним дисменоричним тегобама код адолесценткиња убрзо након менархе и клинички налаз палпабилне паравагиналне масе. Ултразвучним прегледом могу се установити агенезија бубрега, аномалија материце и цистично дилатирана хемивагина испуњена хипохогеним садржајем [4]. *MRI* трбуха и мале карлице омогућава јасно сагледавање морфолошког изгледа материце и грлића, те природе и континуитета вагиналног септума. Са сензитивношћу од 100% и специфичношћу 83–100% сматра се златним стандардом у дијагностиковању ове аномалије [3, 4, 5, 13, 14]. Хирушко лечење жена са *uterus didelphys* удруженим са агенезијом бубрега и опструктивним вагиналним септумом подразумева ексцизију и марсупијализацију вагиналног септума, након чега се симп-

томи потпуно повлаче [6, 7, 8]. Хемихистеректомија са оофоректомијом или без ње ретко је индикована.

Студије дуготрајног клиничког праћења жена с поремећајем развоја Милерових канала показале су повећану стопу инциденције спонтаних абортуса, малпрезентације плода, абрупције постељице, застоја у расту плода, прематуритета и феталног морталитета код ових испитаница [3]. Уопште узев, изузев код постојања аномалија које онемогућавају нормално сексуално функционисање, вероватноћа концепције није значајно умањена код жена с аномалијама развоја материце; репродуктивни проблеми код њих преваходно су везани за одржавање трудноће [15]. Према резултатима студије Кандијанија (*Candiani*) и сарадника [8], жељена трудноћа је остварена код 87% жена са *HWW* синдромом, од којих је 13% завршено превременим порођајем. Код више од 80% трудница с овом ретком конгениталном аномалијом трудноћа се развија са супротне, неопструисане стране, што је забележено и код болеснице приказане у овом раду. У литератури је, међутим, описано и десет случајева трудноће завршене живорођењем која се развила у ипсилатералном хемиутерусу у односу на опструисану хемивагину и агенезију бубрега након ресекције вагиналног септума [8, 16-21], што говори у прилог значају одговарајуће и правовремене дијагностике и хирушког лечења болесница са *HWW* синдромом, како би се потпуно очувао репродуктивни капацитет обе материце.

HWW синдром је ретка конгенитална аномалија у којој се удружено јављају *uterus didelphys*, опструисана хемивагина и ипсилатерална агенезија бубрега. Он се најчешће испољава цикличним боловима у малој карлици убрзо након менархе, који могу бити удружени са симптомима уринарног и гастроинтестиналног тракта. *MRI* се сматра методом избора у дијагностиковању овог синдрома. Код адолесценткиња са наглашеним дисменоричним тегобама, палпабилном пелвичном масом и агенезијом бубрега диференцијалнодијагностички треба мислити на ову ретку аномалију. Конзервативни хирушки приступ, који подразумева трансвагиналну ексцизију и марсупијализацију вагиналног септума, омогућава очување репродуктивног потенцијала обе материце и стандард је у лечењу жена са *HWW* синдромом.

ЗАХВАЛНИЦА

Рајд је урађен као део пројекта „Целуларни и молекуларни патогенетски механизми поремећаја репродукције и гениталних органа у превенцији, дијагностици и терапији“, подпројекта „Третмани антенаталних хидронефроза“ (бр. 41021) Министарства просвете, науке и технолошког развоја Владе Републике Србије.

ЛИТЕРАТУРА

- Purslow CE. A case of unilateral haematocolpos, haematometra and haematosalpinx. *J Obstet Br Emp.* 1922; 29:643.
- Embrey MP. A case of uterus didelphys with unilateral gynatresia. *Br Med J.* 1950; 1:820-1.
- Vallerie AM, Breech LL. Update in Mullerian anomalies: diagnosis, management, and outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010; 22:381-7.
- Orazi C, Lucchetti C, Schingo PMS, Marchetti P, Ferro F. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: uterus didelphys, blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis. Sonographic and MR findings in 11 cases. *Pediatr Radiol.* 2007; 37:657-65.
- Kimble RMN, Khoo SK, Baartz D, Kimble RM. The obstructed hemivagina, ipsilateral renal anomaly, uterus didelphys triad. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49:554-7.
- Zurawin ZK, Dietrich JE, Heard MJ, Edwards CL. Didelphic uterus and obstructed hemivagina with renal agenesis: case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2004; 17:137-41.
- Gholum S, Puligandla PS, Hui T, Su W, Quiros E, Laberge JM. Management and outcome of patients with combined vaginal septum, bifid uterus, and ipsilateral renal agenesis (Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome). *J Pediatr Surg.* 2006; 41:987-92.
- Candiani GB, Fedele L, Candiani M. Double uterus, blind hemivagina, and ipsilateral renal agenesis: 36 cases and long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 1997; 90:26-30.
- Hollander MH, Verdonk PV, Trap K. Unilateral renal agenesis and associated Müllerian anomalies: a case report and recommendations for pre-adolescent screening. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008; 21:151-3.
- Vercellini P, Daguati R, Somigliana E, Viganò P, Lanzani A, Fedele L. Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus didelphys: institutional case series and a systematic literature review. *Fertil Steril.* 2007; 87:719-24.
- Takagi H, Matsunami K, Imai A. Uterovaginal duplication with blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis: review of unusual presentation. *J Obstet Gynecol.* 2010; 30:350-3.
- Pieroni C, Rosenfeld DL, Mokrzycki ML. Uterus didelphys with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis. A case report. *J Reprod Med.* 2001; 46:133-6.
- Takagi H, Matsunami K, Noda K, Futui T, Imai A. Magnetic resonance imaging in the evaluating of double uterus and associated urinary tract anomalies: a report of five cases. *J Obstet Gynecol.* 2003; 23:525-7.
- Mirkovic L, Ljubic A, Mirkovic D. Magnetic resonance imaging in the evaluation of uterus didelphys with obstructed hemivagina and renal agenesis: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2006; 274:246-7.
- Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2010; 24:193-208.
- Monks P. Uterus didelphys associated with unilateral cervical atresia and renal agenesis. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 1979; 19:245-6.
- Stassart JP, Nagel TC, Prem KA, Phipps WR. Uterus didelphys, obstructed hemivagina, and ipsilateral renal agenesis: the University of Minnesota experience. *Fertil Steril.* 1992; 57:756-61.
- Haddad B, Barranger E, Paniel BJ. Blind hemivagina: long-term follow-up and reproductive performance in 42 cases. *Hum Reprod.* 1999; 14:1962-4.
- Heinonen PK. Clinical implications of the didelphic uterus: long-term follow-up of 49 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 91:183-90.
- Chen FP, Ng KK. Term pregnancy at the site of atresia following vaginal canalization in a case of uterus didelphys with hemivaginal atresia and ipsilateral renal agenesis. *Taiwanese J Obstet Gynecol.* 2006; 45:366-8.
- Altchek A, Paciuk J. Successful pregnancy following surgery in the obstructed uterus in a uterus didelphys with unilateral distal vaginal agenesis and ipsilateral renal agenesis: case report and literature review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009; 22:159-62.

Term Pregnancy after Minimally Invasive Surgical Treatment of Herlyn–Werner–Wunderlich Syndrome

Ljiljana Mirković^{1,2}, Aleksandar Ljubić^{1,2}, Tijana Janjić¹, Srboľjub Milićević¹, Radmila Sparić^{1,2}, Katarina Jeremić^{1,2}, Sveto Pantović¹, Vera Milenković^{1,2}

¹Clinic of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Uterus didelphys with obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis represents a complex congenital anomaly, also known in the literature as Herlyn–Werner–Wunderlich (HWW) syndrome.

Case Outline A 16-year-old patient presented with secondary amenorrhoea and abdominal pain. Her history revealed anorexia nervosa; she had menarche at the age of 14; her menstrual cycles were regular, with progressive dysmenorrhoea. Nine months after the explorative laparotomy performed at the regional healthcare center there was no a definitive diagnosis. Pelvic examination showed a paravaginal pelvic mass located on the right side. Magnetic resonance imaging of the abdomen and pelvis confirmed the diagnosis of HWW syndrome. Transvaginal excision and marsupialisation of the vaginal septum

were performed. Regular menstrual cycles were resumed after four years following the treatment of anorexia nervosa. Twelve years after the operation, the patient conceived spontaneously; pregnancy developed in the left non-obstructed uterus. She underwent Cesarean section at the 37th gestational week and gave birth to a healthy female infant.

Conclusion HWW syndrome is an uncommon cause of abdominal pain and progressive menstrual discomfort shortly after menarche. It is therefore essential to maintain a high index of suspicion of the existence of this syndrome in such cases, since prompt and adequate treatment prevents the development of complications and allows for preservation of the reproductive potential of both hemi-uteri.

Keywords: Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome; surgical treatment; pregnancy