

MECKEL-GRUBER SENDROMU: İki Olgunun Sunumu

Gülengül KÖKEN*, Filiz SAYLAN*, Emine COŞAR*, Figen Kır ŞAHİN*,
Dağıstan Tolga ARIÖZ*, Çiğdem TOKYOL**, Hüsnüye DİLEK**

* Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Afyonkarahisar
** Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

ÖZET

Amaç: Meckel-Gruber sendromu(MGS) otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Klasik triadı kistik renal displazi, ensefalosel ve postaksial polidaktilidir. Yaşama bağdaşmayan bu nadir sendromun kliniğimizde iki ayrı vakada görülmesi nedeniyle bu hastaları mevcut literatür bilgileri ışığında sunmayı hedefledik.

Olgular: 1-) 38 yaşında, G6, P3, A2, Y1, 1. derece akrabalık öyküsü olan gebe merkezimize oligohidroamnios nedeniyle gönderildi. Son adet tarihine göre 21 haftalık gebede, ensefalosel, bilateral polikistik böbrek, hiperekojen barsak ve anhidramnios tespit edildi. Gebelik termine edildi ve genetik inceleme yapıldı. Otopsi incelemesinde; oksipital ensefalosel, bilateral el ve ayaklarda polidaktili, bilateral kistik böbrek, karaciğer portal alanlarda fibrozis ve safra yollarında duktal proliferasyon saptanarak MGS tanısı kondu. 2-) 27 yaşında, G5, P4, A1, Y3, 1. derece akrabalığı olan gebe hidrosefali nedeniyle merkezimize gönderildi. Ultrasonografide son adet tarihi ile uyumlu 19 haftalık gebelik, bilateral normalden büyük böbrekler, her dört ekstremitede polidaktili, bilateral intrakranial ventrikülomegali, ensefalosel ve anhidroamnios izlendi. Gebelik termine edildi ve genetik inceleme yapıldı. Otopsi sonucunda oksipital ensefalosel, polidaktili, bilateral kistik böbrek, hidrosefali, servikal myelosele, karaciğerde duktal plate malformasyonu, atrial septal defekt, hipoplazik sürrenal, pes ekinovarus, skolyoz saptandı ve MGS tanısı kondu. **Sonuç:** Sendroma yönelik bulgular aranarak tanı mümkün olduğunca erken konmalıdır. %25 tekrarlama riski nedeniyle bu hastalar sonraki gebeliklerinde yakın takip edilmelidirler.

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, 2007; Cilt: 4 Sayı: 4 Sayfa: 276- 9

Anahtar kelimeler: fetal anomali, Meckel-Gruber sendromu

SUMMARY

Meckel-Gruber Syndrome: Report of Two Cases

Aim: Meckel-Gruber Syndrome(MGS) is a rare, lethal, autosomal recessive disorder. The triad of occipital encephalocele, cystic renal dysplasia and postaxial polydactyly characterizes this syndrome. We aimed to present two cases by reason of lethal, rare condition that were seen in our clinic in the light of the literature.

Cases: 1) 38 years old, multigravid (G6 P3) patient had one living child, a history of first degree of relationship was sent to our clinic due to oligohydramnios at 21st gestational week. Sonographically posterior encephalocele, bilaterally polycystic kidneys, polycystic, hyperechogenic intestines and anhydramnios were observed. After the termination of pregnancy genetic investigation was performed. In autopsy, occipital encephalocele, polydactyly at all four extremities, bilaterally cystic kidneys, fibrosis at portal areas and ductal proliferation of the bile ducts were shown. Based on these findings, the diagnosis of MGS was made.

Yazışma adresi: Gülengül Köken. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ali Çetinkaya Kampüsü, Afyon-İzmir Karayolu 8. km 03200, Afyonkarahisar
Tel.: (0272) 214 01 52 / Cep (0505) 266 45 20
e-posta: gulengulkoken@yahoo.com

Alındığı tarih: 04.05.2007, revizyon sonrası alınma: 24.07.2007, kabul tarihi: 10.08.2007

2) 27 years old, multigravid (G5 P4) patient with a history of first degree of relationship was sent to our clinic for ultrasonographic evaluation. Sonographically 19 weeks gestation compatible with last menstrual period, bilaterally enlarged kydneys, polydactyly at all four extremities, bilaterally intracranial ventriculomegaly, encephalocele and anhydramnios were seen. In autopsy, occipital encephalocele, polydactyly, bilaterally cystic kydneys, hydrocephaly, cervical myelocele, atrial septal defect, ductal plate malformation of the liver, hypoplastic adrenal gland, pes equinovarus and scoliosis were determined and Meckel-Gruber was diagnosed according to these findings.

Result: Early diagnose should be made by examining the fetus ultrasonographically for the signs of syndrome. Because of 25% chance of recurrence, these patients should be closely followed up in future pregnancies.

Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, 2007; Vol: 4 Issue: 4 Pages: 276- 9

Key words: fetal anomaly, Meckel-Gruber syndrome

GİRİŞ

Meckel-Gruber sendromu (MGS), 1822'de Johann Friedrich Meckel tarafından tanımlanmış otozomal resesif geçişli, letal bir hastalıktır⁽¹⁾. Klasik triadı kistik renal displazi (%100), ensefalosel (%90) ve postaksial polidaktili (%83)'dir⁽²⁾. Kesin tanı için bu bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır. Olguların yaklaşık %57'sinde bu 3 bulgu da görülmektedir⁽³⁾. Bu triad dışında olgularda Dandy-Walker ve Arnold Chiari malformasyonları, mikrosefali, hidrosefali, polimikrogyria gibi santral sinir sistemi bulguları, karaciğerde portal alanlarda safra duktuslarında proliferasyon ve fibrozis ile karakterize duktal plate malformasyonu, göz anomalileri, yarık damak, konjenital kalp anomalileri, sürrenal hipoplazisi, erkek psodohermafroditizm, kriptorşidizm, erkek genital organ hipoplazisi, pankreas kistleri ve fibrozis, üreterde agenezi, hipoplazi veya duplikasyon, mesane yokluğu ve hipoplazisi gibi çok çeşitli anomaliler görülmektedir (4,5).

Bu yazıda MGS tanısı almış 2 olgu prenatal tanı alması, gebeliğin sonlandırılması ve sonraki gebelik için bilgi vermesi açısından sunulmuştur.

Olgu 1

38 yaşında, G6, P3, A2, Y1, 1. derece akrabalık öyküsü olan gebe 21. gebelik haftasında merkezimize oligohidroamnios nedeniyle gönderildi. Son adet tarihine göre 21 haftalık gebede, ensefalosel, bilateral polikistik böbrek (Resim 1), hiperekojen barsak ve anhidramnios tespit edildi. Hikayesinden daha önceki 2 çocuğunun doğumdan 15 gün sonra kaybedildiği ve 2 tane ilk trimester abortusu olduğu öğrenildi. Kaybedilen çocukların ölüm sebebi bilinmiyordu. Mevcut bulgular nedeniyle gebelik termine edildi ve genetik inceleme yapıldı. 1000gr, cinsiyet ayrımı net yapılamayan fetus, plasentası ile birlikte total olarak

doğurtuldu. Doğumdan 5 dakika sonra fetus eks oldu. Makroskopik gözlemede 4 ekstremitede 6 parmak, ayaklarda pes ekinovarus deformitesi, 3-4 cm'lik ensefalosel izlendi ve genital yapıların gelişmemiş olduğu gözlemlendi. Plasenta 540 gr'dı ve normal görünümündeydi. Genetik incelemede sayısal ve yapısal anomaliye rastlanmadı ve kromozom sayısı 46 XY olarak saptandı. Otopsi incelemesinde ise oksipital ensefalosel, , bilateral el ve ayaklarda polidaktili, bilateral kistik böbrek, portal alanlarda fibrozis ve safra yollarında duktal proliferasyon saptandı ve bu bulgular ile MGS tanısı konuldu.



Resim 1: İnrauterin böbreklerinin ultrasonografik görüntüsü

Olgu 2

27 yaşında, G5, P4, A1, Y3, 1. derece akrabalığı olan hasta, 19 hafta gebelikte hidrosefali nedeniyle merkezimize gönderildi. Ultrasonografide (US) son adet tarihi ile uyumlu 19 haftalık gebelik, bilateral normalden büyük böbrekler, her dört ekstremitede polidaktili, bilateral intrakranial ventrikülomegali, ensefalosel (Resim 2) ve anhidroamnios izlendi. Hikayesinden daha önceki çocuklarının sağ ve sağlıklı olduğu öğrenildi. Gebelik termine edildi ve genetik inceleme yapıldı. 930gr, kız cinsiyette fetus, plasentası

ile birlikte total olarak doğurtuldu. Makroskopik gözlemede 4 ekstremitede 6 parmak, ayaklarda pes ekinovarus deformitesi, 3-4 cm'lik ensefalosel, ensede ayrıca 2-3 cm'lik kistik higroma olabilecek yapı olduğu gözlemlendi (Resim 3). Plasenta 310 gr'dı ve normal görünümdeydi. Genetik incelemede sayısal ve yapısal anomaliye rastlanmadı ve 46 XX olarak saptandı. Otopsi sonucunda oksipital ensefosel, polidaktili, bilateral kistik böbrek, hidrosefali, servikal myelosel, karaciğerde duktal plate malformasyonu, atrial septal defekt, hipoplazik sürrenal, pes ekinovarus ve skolyoz saptandı ve mevcut bulgular ile MGS tanısı kondu.



Resim 2: İnteruterin ultrasonografik ensefalosel görüntüsü



Resim 3: İkinci bebeğin doğum sonrası görüntüsü

TARTIŞMA

MGS'nun insidansı 1/13250- 140000 canlı doğumdur ve hastalığın tekrarlama olasılığı %25 olması nedeniyle prenatal tanı ve takip açısından önemlidir. US'da karakteristik görüntüler gestasyonel yaşa bağlıdır. Klasik triad gebeliğin 14. haftasından önce US olarak daha iyi izlenebilirken sonraki haftalarda ciddi

oligohidroamnios nedeniyle ile tanı koymak zorlaşır (6). MGS'nin prenatal tanısının konulabilmesi için 11-14 haftalar arası rutin US taraması yapılmalıdır. MGS'na en erken 10. gebelik haftasında fetoskopi ile prenatal tanı koyulabildiği gösterilmiştir(7). Hastalarımız kliniğimizde takip edilmeyip bize refere edilmeleri nedeniyle 11-14. haftalar arasında US incelemesi yapılamadı.

Oksipital ensefalosel ve mikrosefali MGS'da en sık rastlanan santral sinir sistemi anomalileridir. Hidrosefali, korpus kallozum agenezisi, serebellar hipoplazi, Dandy-Walker malformasyonu, Arnold Chiari malformasyonu, hipotalamik defektler, optik sinir yokluğu ve anensefali daha az sıklıkta görülen diğer santral sinir sistemi anomalileridir(8). Sendromda renal kistik displazi hemen hemen tüm vakalarda mevcuttur(2). Ayrıca renal agenezis, renal hipoplazi ve üreteral duplikasyon gibi diğer renal anomaliler de bu sendroma eşlik edebilir (9). Bu sendromda iskelet anomalilerinden en sık görüleni ise polidaktildir. Kısa ekstremiteler, sindaktili, klinodaktili ve simian çizgisi daha az bulunan anomalilerdir(10).

MGS'da klasik triaddan ayrı birçok major malformasyon görülür. Bu olgularda mesane agenezisi ve hipoplazisi, üreterde agenezi ve hipoplazi, erkek psödohermafroditizmi, kriptorşidizm, erkek genital organ hipoplazisi, yarık damak, yarık dudak, mikrofthalmi, ambigus genitalya, karaciğer ve pankreasta fibrotik değişiklikler, adrenal hipoplazi, konjenital kalp defektleri sıklıkla eşlik edebilen diğer anomalilerdir(4,5). Karaciğerin duktal sistem malformasyonları da renal lezyonlar kadar sık görülür. Bizim olgularımızda da klasik triad bulgularının yanında karaciğer portal alanlarda fibrozis ve safra duktuslarında proliferasyon, atrial septal defekt, hipoplazik sürrenal izlenmiştir. Genetik olarak erkek olan fetüste dış genital organların gelişmemesi nedeniyle makroskopik olarak cinsiyet tayini yapılamamış, genetik ile cinsiyet tayini yapılabilmıştır.

MGS'nun genetik tanısı için özel biyokimyasal ve kromozomal belirteç bulunmamaktadır. Kromozom 17q22 de lokalize olduğu saptanan otozomal resesif geçişli genetik defekte daha sonraki bebeklerde de benzer malformasyonların görülme olasılığı mevcuttur. 17q22 ile bağlantısı saptanan bu tip ailelerde DNA analizi ile prenatal tanı mümkün olabilir(11). MGS geninin görülme oranı 1/400'dür. Özellikle trizomi 13 ve 18'den ayırıcı tanısının yapılabilmesi için karyotip belirlenmelidir. MGS olgularda karyotip normal olarak

bildirilmiştir⁽¹²⁾. Bu vakalarda kesin tanıyı koymak için otopsi yapılması gereklidir. Bizim her iki hastamızın genetik inceleme sonucu karyotip normal bulundu, DNA düzeyinde inceleme yapılmadı, otopsi incelemesi ile kesin tanı koyuldu.

MGS'nun trizomi 13 ve Smith-Lemli-Opitz sendromu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bazen trizomi 13 ile benzer patolojiler gösterdiğinden ayırıcı tanısı zor olabilmektedir. Trizomi 13'e %15-30 oranında kistik böbrekler eşlik etmektedir. Orta hat santral sinir sistemi anomalileri veya holoprozensefali trizomi 13 için tanı koydurucudur⁽¹³⁾. Smit- Lemli- Opitz sendromu otozomal resesif bir sendrom olup santral sinir sisteminin multipl malformasyonu ve genitoüriner sistem malformasyonu, polidaktili, karaciğer duktal sisteminin anormal şekillenmesi ile karakterize bir sendromdur⁽¹⁴⁾.

Sonuç olarak, MGS letal bir bozukluktur ve mortalitesi %100'dür⁽¹⁵⁾. MGS' da aileye bu sendromun tekrarlama riskinin %25 olduğu konusunda bilgi verilmeli ve sonraki gebeliklerinde mutlaka erken haftalarda (11-14. gebelik haftalarında) US yapılması önerilmelidir. Daha önceki gebeliklerinde malformasyonlu bebek öyküsü olan ve risk altında olduğu bilinen ailelerde bu inceleme özellikle önemlidir. Günümüzde kesin tanı için postnatal-postabortal patolojik inceleme tek yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. J. Thomas Stocker. Pediatric Pathology Washington, J.B. Lippincott Company 1992; p:97.
2. Sergi C, Adam S, Kahl P, Otto HF. Study of the malformation of ductal plate of the liver in Meckel syndrome and review of other syndromes presenting with this anomaly. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3: 568- 83.
3. Balci S, Onol B, Ercal MD, Beksac S, Erzen C, Akhan O. Meckel Gruber syndrome: a case diagnosed in utero. *Turk J Pediatr* 1992; 34: 179.
4. Gilbert-Barnes EF, Opitz JM. Congenital Anomalies: Malformation syndromes. In SS Wigglesworth, DB Singer (eds) *Textbook of fetal and perinatal pathology*. 2nd Ed. Blackwell Science, England, 1998; 323- 57.
5. Sayhan S, Dicle N, Öner RS. Meckel-Gruber Sendromu. *Perinatoloji Dergisi* 2004; 12(2): 99- 101.).
6. Mittermayer C, Lee A, Brugger PC. Prenatal diagnosis of the Meckel-Gruber syndrome from 11th to 20th gestational week. *Ultraschall Med* 2004; 25: 275- 9.
7. Dumez Y, Dommergues M, Gubler MC, Bunduki V, Nancy F, LeMerrer M, Mandelbrot L, Berkowitz R. Meckel Gruber syndrome: prenatal diagnosis at 10 menstrual weeks using embryoscopy. *Prenat Diagn* 1994; 14: 141- 4.
8. Tanrıverdi HA, Hendrik HJ, Ertan K, Schidt W. Meckel Gruber syndrome: a first trimester diagnosis of a recurrent case. *Eur J Ultrasound* 2002; 15: 69- 72.
9. Guven MA, Ceylaner S, Ceylaner G, Gul D, Ertas IE. Prenatal diagnosis of Meckel Gruber syndrome presenting with renal agenesis: report of a case 2006; 17(1): 65- 8.
10. Gümürdülü D, Ergin M, Uğuz A, Bolat F, Tunali N. Meckel-Gruber Sendromu: Dört otopsi olgusunun incelenmesi. *Türk Patoloji Dergisi* 2001; 17(3-4): 75- 7.
11. Salonen R, Paavola P. Meckel syndrome. *J Med Genet* 1998; 35: 497- 501.
12. Özuysal S, Kimya Y. Meckel Sendromu: Bir olgu sunumu. *Türk Patoloji Dergisi* 2001; 17(3-4): 78- 80.
13. Gazioğlu N, Vural M, Seçkin MS, et al. Meckel-Gruber syndrome. *Childs Nerv Syst* 1998; 143: 142- 5.
14. Moerman P, Fryns JP, van der Steen K, Kleczkowska A, Lauweryns J. The pathology of trisomy 13: a study of 12 cases. *Hum Genet*. 1988; 80: 349- 56.
15. Borislav A. Xiaoqing L, Chen-Chih S, David S. Meckel-Gruber syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1236- 8.