

Erken Tanı Almış Meckel-Gruber Sendromu

Hakan Kanıt¹, Onur Umut Yücel¹, Kıvanç Kayhan¹, Çiğdem İspahi¹, Duygu Ayaz², Filiz Bal³

¹TC Sağlık Bakanlığı Ege Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

²TC Sağlık Bakanlığı Ege Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir

³Gentan Genetik Laboratuvarı, İzmir

Özet

Amaç: Meckel Gruber Sendromu otozomal resesif geçiş gösteren, major triadı ensefalosel, polidaktili ve kistik displastik böbrekler olan bir sendromdur. Bu olgu tekrarlayan gebelik kaybı olan vakalarda erken tanının önemini vurgulamak için sunulmuştur.

Olgu: 23 yaşında G6P0A5 olan akraba evliliği mevcut hasta son adet tarihine göre 12. haftasının içinde kliniğimize başvurdu. Daha önceki gebelik kayıplarından ikisinde meningomyelosel ve nöral tüp defekti öyküsü mevcuttu. Yapılan ilk ultrasonografik değerlendirmesinde CRL ölçümü 45mm (11 hafta), NT 4mm olarak ölçüldü. Hastanın yapılan ayrıntılı ultrasonografisinde ensefalosel ve böbreklerde bilateral büyüklük dikkati çekti. Meckel Gruber Sendromu ön tanısı konulan olguda hastanemiz perinatoloji konseyinin kararı ile karyotip analizi sonrası gebelik sonlandırıldı. Yapılan histopatolojik incelemede ensefalosel, polidaktili ve bilateral olarak büyümüş böbreklerle MeckelGruber Sendromu tanısı doğrulandı.

Sonuç: Meckel Gruber Sendromu otozomal resesif geçiş gösteren ve en çok trisomi 13 ile karışan bir sendromdur. Tekrarlayan gebelik kayıpları ve bu kayıplarda nöral tüp defekti öyküsü olan olgularda erken haftalarda tanı önemlidir. Akraba evliliği oranı yüksek olan ülkemizde bu açıdan dikkatli olunmalı ve genetik danışmanlık önerilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Meckel-Gruber Sendromu, ensefalosel, displastik böbrek, polidaktili.

Early diagnosed meckel gruber syndrome

Objective: The Meckel Gruber syndrome is a rare autosomal recessive disorder that is characterised by typical sonographical findings: encephalocele, polydactyly and cystic dysplastic kidneys. Consecutive loss of pregnancies, appearing in the family history, emphasises the importance of early prenatal diagnoses in such cases.

Case: A 23-year-old woman, gravida 6, abortion 5, and having a consanguineous marriage was admitted to our clinic at 12th weeks of gestation according to the date of her last menstrual date. Obstetric history revealed that two of the previous pregnancies were affected with meningomyelocele and neural tube defects. In the sonographic evaluation, CRL was measured as 45 mm and NT 4.5 mm. The detailed sonographical examination of the fetus revealed encephalocele, and bilateral enlargement of the kidneys was noticed. Meckel Gruber Syndrome was suspected. After fetal karyotyping, termination of pregnancy is performed by the decision of perinatology council of our hospital. In the hystopatological examination, encephalocele, polydactyly and bilateral dysplastic kidneys were diagnosed and MeckelGruber syndrome was established.

Conclusion: Meckel Gruber Syndrome is a syndrome which displays an autosomal recessive inheritance and is mostly confused with trisomy 13. In the cases with consecutive losses of pregnancy first trimester diagnosis is important. In countries with high rates of consanguineous marriage, as it is in our country, one should be careful and genetic counselling should be advised.

Keywords: Meckel-Gruber syndrome, encephalocele, dysplastic kidneys, polydactyly.

Giriş

Meckel-Gruber Sendromunun bazı bulguları ilk olarak 1898'de Meckel tarafından tanımlanmıştır. Gruber ise posterior ensefalosel, postaksiyel polidaktili ve kistik displastik böbreklerin de bir arada bulunmasıyla bir sendrom olarak tariflemiştir. Birlikte olabilecek diğer anomaliler: kalp, genital, yüz ve ekstremiteler defektleridir.¹ Otozomal resesif geçiş gösterir. Ailede etkilenmiş çocuk olması durumunda tekrarlama riski %25'tir. Daha önce etkilenmiş ailelerde erken prenatal tanı açısından dikkatli olunmalıdır. Bu olgu sunumunda Meckel-Gruber sendromuna transvaginal ultrason ile erken dönemde tanı konulabileceğinin önemini vurgulamak ve bu konuda literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.

Olgu

Olgu 23 yaşında olup, G6P0A5 6.5 yıllık evli olduğu öğrenilmiş; eşi ile arasında 2. dereceden akrabalığın (teyze çocukları) mevcut olduğu bildirilmiştir. Daha önceki gebeliklerinden 1. gebeliği ensefalosel, 2. gebeliği missed abortus, 3. gebeliği meningocele, 4. gebeliği missed abortus, 5. gebeliği missed abortus olarak sonlanmış olduğu öğrenilmiştir. Hastanın 3. gebeliğinde yapılan amniyosentez sonucu normal karyotip ola-

rak bulunmuş. Hastanın özgeçmişinde ve soy geçişinde herhangi bir özellik görülmemiştir. Hasta son adet tarihine göre 12 haftalıkken kliniğimize başvurduğunda yapılan ultrasonografisinde CRL: 45 mm (11 hafta 3 günlük) NT: 4.5mm olarak tespit edildi. Hastada ayrıca ensefalosel ve böbrekler bilateral belirgin olarak büyük görüldü (Resim 1, 2, 3, 4). Hasta SB Ege Doğumevi Perinatoloji Departmanı Haftalık Konseyinde görüldü. Karar gebeliğin sonlandırılması ve aileye genetik danışmanlık verilmesi yönünde oldu. Bulguların netleşmesi amacıyla 14. Haftaya kadar izlenen olguda fetal karyotip belirlenerek gebelik sonlandırıldı. Fetal karyotip 46 XY olarak bulundu. Fetüsün makroskopik görünümünde ensefalosel ve polidaktili tespit edildi. Patolojik inceleme; fetusta el ve ayaklarda altı parmak izlendi. Yüz kurbağa görünümünde, oksipital bölgede ensefalosel deriyle örtülü kistik bir yapı olarak görüldü. Batın açıldığında her iki böbrek normalin 2-3 katı büyüklükte ve tüm batinı doldurmaktaydı. Kesitlerinde korteks ve medullada çok sayıda kistik yapı dikkati çekti. Diğer organlar makroskopik olarak olağan görünümdeydi (Resim 5, 6). Tanı; ensefalosel, polidaktili ve polikistik böbrekler içeren 14 hafta ile uyumlu erkek fetus, Meckel-Gruber Sendromu ile uyumlu histopatolojik bulgular olarak belirtildi.



Resim 1. Ensefalosel.



Resim 2. Böbrek görüntüsü.



Resim 3. Fetüsün USG görüntüsü.

Tartışma

Meckel Gruber sendromu nöral tüp defektleri (NTD), ensefalosel (% 80), polidaktili (%75), kistik ve displastik böbrek (%95) ile birlikte olabilir.^{1,2} USG'de tespit edilen birliktelik gösteren diğer anomaliler: mikrognati, kardiyak anomaliler, sindaktili, klinodaktili, pes ekinovarus olarak bildirilmektedir.¹ Hastalığın kesin tanısı için tipik triadını oluşturan kistik böbrek displazisi, oksipital ensefalosel, postaksiyal polidaktili bulgularından en az ikisinin tespit edilmesi gerekmektedir.³ Sunulan olguda ilk trimesterde yapılan ultrasonografide ensefalosel ve bilateral böbreklerde kistik büyüme saptanmıştır. Meckel-Gruber sendromu, renal displazinin eşlik ettiği, otozomal resesif geçişli santral sinir sistem sendromlarının en iyi bilinenlerinden biridir.⁴ Meckel-Gruber sendromunun genel popülasyonda 12.000-140.000'de 1 oranında görüldüğü

bildirilmiştir.⁵ NTD tekrarlaması riski %1-3 iken Meckel-Gruber Sendromunda tekrarlaması riski otozomal resesif geçiş göstermesinden dolayı %25'tir ve bu nedenle sonraki gebeliklerde perinatal takipleri ve erken tanı önemlidir.⁶ Tüm NTD'lerin ancak %5'inde Meckel-Gruber sen-

10:46:32		21-01-2006	
Institution		Diag. Physician	
Ref. Physician		Sonographer	
ID		Heart Rate	
Name		bpm	
Gender		Birthdate	
Height		Age	
BSA		Weight	
Description		Indication	
Custom Field2		Custom Field1	
LMP	23-10-2005	Estab. Due Date	
GA(LMP)	12w6d	Average US GA	11w3d
EDD(LMP)	30-07-2006	EDD(Average US GA)	09-08-2006
EFW Hadlock3		GA(EFW)	
Percentile(EFW)		SD(EFW)	
Fetal Biometry			
	1	2	3
CRL	Hadlock	4.65	4.65 cm
			11w3d
Fetal Cranium			
	1	2	3
NT		0.45	0.45 cm

Resim 4. Fetüsün USG ölçümleri.



Resim 5. Fetüs.



Resim 6. fetüs böbrekleri.

dromu saptanır.¹⁷ Erken tanı sendromun yüksek tekrarlama riski (%25) ve Meckel-Gruber Sendromlu doğanların doğumda veya hemen sonrasında kaybedilmeleri nedeniyle önemlidir. Sonografik inceleme gebelikte ilk trimester sonlarına doğru yapılabilir. İngiltere’de yapılmış bir çalışmada, rutin ultrasonografik inceleme ile, Meckel-Gruber Sendromu 11-14 gebelik haftalarında yüksek ve düşük risk gruplarında gösterilebilmiştir.^{8,9} Bulgaristan’da bir önceki gebeliği Meckel-Gruber Sendromu nedeniyle ikinci trimesterde sonlandırılmış annede, 13. gestasyon haftasında transvaginal ultrasonografi ile Meckel-Gruber Sendromu varlığı saptanabilmıştır.¹⁰ Meckel-Gruber Sendromunun, trizomi 13 ve Smith-Lemli-Opitz sendromu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bazen trizomi 13 ile ben-

zer patolojiler gösterdiğinden ayırıcı tanısı zor olabilmektedir. Çünkü, trizomi 13’e %15-30 oranında kistik böbrekler eşlik etmektedir. Orta hat santral sinir sistemi anomalileri veya holoprozensefali, trizomi 13 için tanı koydurucu iken, büyük böbrekler, oligohidramnios ve oksipital ensefalosel varlığı Meckel-Gruber Sendromu için tanı koydurucudur.¹¹ Bu bulgular saptandığında karyotipleme yapılması gerekir.¹² Sunulan olguda da karyotipleme yapılmıştır. Karyotipleme sonucunda 46 xy normal karyotip olarak saptanmıştır. Ayrıca trizomi 13’te holoprozensefali, mikrosefali, korpus kallozum agenezisi, kalp defektleri, renal anomaliler, meningomyelosel, polidaktili, kistik higroma sık görülür ve sporadiktir. Meckel-Gruber sendromu ise otozomal resesif geçişlidir. Bu açıdan tekrarlama

Tablo 1. ilk trimesterde tanı alan Meckel-Gruber sendromlarının karşılaştırılması.

Olgu Sunumu	Tanı Aracı	GY	Fetal Anomali	Ailesel	Sporadik
Pachi et al. 1989 ¹⁴	USG	13	OE, PB, HD	1	-
Quintero et al. 1993 ¹⁵	EF	11	OE, PB*, HD, BD	1	-
Dumez et al. 1994 ¹⁶	E	E 10+4	OE, HD, AN	1	-
Braithwaite et al. 1995 ¹⁷	USG	12+2	OE, PB, HD*	-	1
Sepulveda et al. 1997 ¹⁸	USG	11-14	OE, PB, HD	4	1
Den Hollander et al. 2002 ¹⁹	USG	13+4	OE, PB	1	-
Liu et al. 2006 ²⁰	USG	13	OE, PB	-	1
Bizim olgumuz	USG	11+3	OE, PB, HD	1	-

GA: Gestasyonel yaş hafta/gün; USG: Ultrasonografi; E: Embriyoskopi; EF: Embryofetoskopi; OE: Oksipital ensefalosel; PB: Polikistik böbrek; HD: Hexadaktili; BD: Biliary disgenesis (patolojik çalışmada tespit edilen); AN: Anormal nefrogenesis (patolojik çalışmada tespit edilen); HD*: Hexadaktili (doğum sırasında tespit edilen); PB*: Polikistik böbrek (patolojik çalışmada tespit edilen)

oranları farklıdır. Aileye sonraki gebelikler açısından genetik danışmanlık verilmesi gerekir.^{1,2} Meckel-Gruber Sendromunda renal kistik displazi hemen hemen tüm vakalarda mevcuttur.¹² Böbrekler bazen normal boyutundan 10-20 kat büyük olabilir. Otopsi incelenmesinde makroskopik olarak kistler görülür. Renal agenezis, renal hipoplazi ve üreteral duplikasyon gibi diğer renal anomaliler de bu sendroma eşlik edebilir.¹³ Gebenin prenatal takibinde ensefalosel tespit edildiğinde mutlaka ekstremiteler ve böbrekleri de içeren geniş bir inceleme yapılması gereklidir. Ense saydamlığı artışının incelenmesi ile tanı konulan bu olgudan da görülebileceği gibi ense saydamlığı artışı bize sadece trizomiler konusunda bilgi vermemekte ve başka sendromların tanınmasına da olanak sağlayabilmektedir. 11-14 hafta taraması sırasında sadece ense saydamlığı artışı değil tüm fetus incelenmelidir (Tablo 1).

Sonuç

Sonuç olarak, ultrasonografi ve bazı invazif yöntemlerle fetal anomaliler prenatal dönemde tanı alabilmekte ve etkilenmiş fetuslar elimine edilebilmektedir. Otozomal resesif geçişli ve ölümcül bir hastalık olan Meckel-Gruber Sendromu ultrasonografik taramalar ile 20. gebelik haftasından önce de tanınabilmektedir. Bu sendrom riskini taşıyan aileler bilgilendirme yapıldıktan sonra perinatoloji kliniklerinde takibe alınarak 11-14. haftalarda erken prenatal tanı alarak gebelikleri sonlandırılabilir.

Kaynaklar

- Nyberg DA, Hallesy D, Mahony BS, Hirsch JH, Luthy DA, Hickok D. Meckel Gruber syndrome: importance of prenatal diagnosis. *J Ultrasound Med* 1990; 9-12: 691-6.
- Karjalainen O, Aula P, Seppälä M, Hartikainen-Sorri AL, Rynnänen M. Prenatal diagnosis of the Meckel syndrome. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 5-13.
- 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.
- Ahdap-barmada M, Claassen D. A distinctive triad of malformations of the central nervous system in the Meckel-Gruber syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 49(6): 610-20.
- Ramadani HM, Nasrat HA. Prenatal diagnosis of recurrent Meckel syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39: 327-32.
- 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.
- Pardes JG, Engel IA, Blomquist K, Magid MS, Kazam E. Ultrasonography of intrauterine Meckel's syndrome. *J Ultrasound Med* 1984; 3(1): 33-5.
- Mozneukova V, Komenov E, Dimitrova L. Ultrasound diagnosis of Meckel Gruber Syndrome at 13 weeks of gestation in families at risk – a case report and literature review. *Akush Ginkol (Sofia)* 2002; 41(5): 42-5.
- Morgan NV, Glissen P, Sharit SM, Baumber L. A novel locus for Meckel Gruber Syndrome, MKS3, Maps to chromosome 8q24. *Hum Genet* 2002; 111: 456-61.
- Sun CC, Grumbach K, DeCosta DT, Meyers CM, Dungan JS. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal anomalies. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 131-42.
- Gazioglu N, Vural M, Seçkin MS, et al. Meckel-Gruber syndrome. *Childs Nerv Syst* 1998; 143: 142-5.
- Johnson VP, Holzwarth DR. Prenatal diagnosis of Meckel syndrome: Case reports and literature review. *Am J Med Genet* 1984; 18: 699-71.
- Andersen VM. Meckel syndrome: Morphologic considerations. *Birth Defects* 1982; 18: 145.
- Pachi A, Giancotti A, Torcia F, De Prosperi V, Maggi E. Meckel-Gruber syndrome: ultrasonographic diagnosis at 13 weeks' gestational age in an at-risk case. *Prenat Diagn* 1989; 9: 187-90.
- Quintero RA, Abuhamad A, Hobbins JC, Mahoney MJ. Trans-abdominal thin-gauge embryofetoscopy: a technique for early prenatal diagnosis and its use in the diagnosis of a case of Meckel-Gruber syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1552-7.
- Dumez Y, Dommergues M, Gubler MC, et al. Meckel-Gruber syndrome: Prenatal diagnosis at 10 menstrual weeks using embryoscopy. *Prenat Diagn* 1994; 14: 141-4.
- Braithwaite JM, Economides DL. First-trimester diagnosis of Meckel-Gruber syndrome by transabdominal sonography in a low-risk case. *Prenat Diagn* 1995; 15: 1168-70.
- Sepulveda W, Sebire NJ, Souka A, Snijders RJM, Nicolaides KH. Diagnosis of the Meckel-Gruber syndrome at eleven to fourteen weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 316-9.
- Den Hollander NS, Wessels MW, Niermeijer MF, Los FJ, Wladimiroff JW. Early fetal anomaly scanning in a population at increased risk of abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol General Hospital* 2002; 19: 570-4.
- Liu SS, Cheong ML, She BQ, Tsai MS. First-trimester ultrasound diagnosis of Meckel-Gruber syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(6): 757-9.